

Aus der
Orthopädischen Universitätsklinik mit Poliklinik Tübingen

**Benigne und maligne chondrogene Tumoren des
Skelettsystems**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
de Jager, Tobias
2023**

Dekan:	Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter:	Professor Dr. F. Traub, Ph.D.
2. Berichterstatterin:	Privatdozentin Dr. V. Ellerkamp
Tag der Disputation:	23.10.2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	7
1 Einleitung.....	10
1.1 Benigne chondrogene Tumoren.....	11
1.1.1 Chondroblastom	11
1.1.2 Chondromyxoidfibrom	13
1.1.3 Osteochondrom	15
1.1.3.1 Multiple kartilaginäre Exostosen	17
1.1.4 Chondrome.....	18
1.1.4.1 Enchondrom.....	18
1.1.4.2 Knochenenchondromatose.....	21
1.2 Intermediäre chondrogene Tumoren.....	22
1.2.1 Synoviale Chondromatose	22
1.2.2 Atypischer kartilaginärer Tumor.....	24
1.3 Maligne chondrogene Tumoren	27
1.3.1 Konventionelles Chondrosarkom.....	28
1.3.2 Sekundäres Chondrosarkom.....	30
1.3.3 Mesenchymales Chondrosarkom	31
1.3.4 Dedifferenziertes Chondrosarkom.....	32

1.3.5	Extraskelettales Chondrosarkom.....	33
1.4	Fragestellung und Zielsetzung	33
2	Patienten und Methodik	34
2.1	Durchführung der Datenerhebung.....	34
2.1.1	Datenquelle	35
2.1.2	Patientenkollektiv.....	35
2.2	Methode der Datenerhebung	35
2.2.1	Erfasste Parameter.....	36
2.3	Auswertung der Daten.....	45
3	Ergebnisse.....	47
3.1	Knorpelbildende Tumoren	47
3.2	Gutartige Tumoren	50
3.2.1	Chondroblastom	52
3.2.2	Chondromyxoidfibrom	54
3.2.3	Osteochondrom	56
3.2.3.1	Multiple kartilaginäre Exostosen	60
3.2.4	Chondrome.....	63
3.2.4.1	Enchondrom.....	63
3.2.4.2	Knochenenchondromatose.....	66

3.3	Intermediäre Tumoren.....	67
3.3.1	Synoviale Chondromatose	68
3.3.2	Atypischer kartilaginärer Tumor.....	70
3.4	Bösartige Tumoren.....	75
3.4.1	Chondrosarkom.....	78
3.4.1.1	Konventionelles Chondrosarkom.....	78
3.4.1.2	Sekundäre Chondrosarkom.....	85
3.4.1.3	Mesenchymales Chondrosarkom.....	88
3.4.1.4	Dedifferenziertes Chondrosarkom.....	89
3.4.2	Extraskelettales Chondrosarkom.....	91
3.5	Beantwortung der Hypothesen.....	94
4	Diskussion.....	97
4.1	Diskussion der Methodik.....	97
4.2	Diskussion der Ergebnisse im Literaturvergleich.....	100
4.3	Schlussfolgerung.....	109
5	Zusammenfassung.....	111
6	Literaturverzeichnis.....	113
7	Tabellenverzeichnis.....	122
8	Abbildungsverzeichnis.....	124

9 Anhang.....	126
9.1 Erklärungen zum Eigenanteil	126
9.2 Danksagung	127
9.3 Curriculum Vitae.....	128

Abkürzungsverzeichnis

Abk.	Abkürzung
ACT	atypischer kartilaginärer Tumor
aHT	arterielle Hypertonie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AO	Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen
auszugsw.	auszugsweise
bzw.	beziehungsweise
BMI	Body Mass Index
ca.	circa
CCS	konventionelles Chondrosarkom
CMF	Chondromyxoidfibrom
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRP	C-reaktives Protein
CS	Chondrosarkom
CT	Computertomographie
CTX	Chemotherapie
d.h.	das heißt
DM	Diabetes Mellitus
dzw.	dazwischen
EMC	extraskellettales myxoides Chondrosarkom
engl.	englisch
ggf.	gegebenenfalls
IBM	International Business Machines Corporation

ID	Identifikator
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
insb.	insbesondere
ISH	Industry Solution Healthcare
i.S.	im Sinne
KHK	Koronare Herzkrankheit
MCS	mesenchymales Chondrosarkom
MKE	Multiple kartilaginäre Exostosen
MRT	Magnetresonanztomographie
MSTS	Musculoskeletal Tumor Society Score
MUTARS	Modular Universal Tumor and Revision System
n	Anzahl
OP	Operation
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
pDMS	periphere Durchblutung, Motorik, Sensibilität
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PMMA	Polymethylmethacrylat
RTX	Strahlentherapie
SAP	Systemanalyse Programmentwicklung
SC	synoviale Chondromatose
sog.	sogenannt
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TNM	Tumor, Nodes, Metastasen
TVT	tiefe Venenthrombose

u.a.	unter anderem
UICC	Union internationale contre le cancer
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
v.a.	vor allem
vgl.	vergleiche
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z.B.	zum Beispiel
%	Prozent

1 Einleitung

Knorpelbildende Tumoren sind eine dem Mesenchym abstammende Gruppe von entarteten Chondrozyten, welche charakteristischerweise eine kartilaginäre Matrix produzieren [1-3]. Auf Grund ihrer klinischen Erscheinungsform als auch der Radiologie stellen sie eine heterogene Gruppe der primären Knochentumoren dar [4]. Die Klassifikation dieser Geschwülste erfolgt anhand der von der WHO verabschiedeten Knochentumor-Klassifikation von 2020. Diese nimmt Bezug auf die von den Tumoren gebildete Interzellulärsubstanz und ermöglicht dadurch eine Zuordnung mittels Histogenese und röntgenmorphologischer Daten [5-7]. Eingeteilt werden die chondrogenen Knochentumoren anhand ihrer Dignität in benigne, intermediär maligne und maligne Entitäten [4, 8].

Tabelle 1: Knorpelbildende Knochentumoren (nach WHO-Klassifikation 2020)

Ursprung	Benigne	Intermediär	Maligne
chondrogen	Osteochondrom Chondrom <ul style="list-style-type: none"> • Enchondrom • Periostales Chondrom Subunguale Exostose Bizarre parosteale osteochondromatöse Proliferation (Nora) Chondroblastom Chondromyxoidfibrom Osteochondromyxom	Synoviale Chondromatose Atypischer kartilaginärer Tumor	Chondrosarkom <ul style="list-style-type: none"> • Grad I, II, III • periostal • klarzellig • mesenchymal • dedifferenziert

Betroffen sind ebenso junge als auch ältere Patienten, wobei die Altersverteilung zwischen den einzelnen Tumorentitäten stark schwankt. Während einige Entitäten nur im Wachstumsalter auftreten, wird der Großteil der gutartigen Tumoren bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen gefunden. Der Altersmedian bei Malignomen hingegen liegt um das 6. Lebensjahrzehnt [4].

Primäre Knorpelläsionen gehören zu den häufig vorkommenden Knochenneoplasien. Insgesamt gesehen treten sie mit einem Anteil von weniger als 0,2% an jährlichen Tumorerkrankungen jedoch sehr selten auf [2, 8]. Die Inzidenzen gutartiger Varianten wie dem Enchondrom oder dem Osteochondrom sind wesentlich höher, da auf Grund ihrer häufig asymptomatischen Klinik sie meistens nur im Rahmen akzidenteller Befunde diagnostiziert werden und somit eine hohe Dunkelziffer aufweisen [4, 9]. Generell weisen Knorpeltumore in Abhängigkeit ihrer Lokalisation, Größe und Pathologie eine variable Prognose und klinische Versorgungsmöglichkeit auf [8]. Aus diesem Grund ist für den Behandler eine sichere Abgrenzung zwischen benignen Tumoren und den Malignomen unabdingbar [4]. Im Folgenden soll näher auf die einzelnen gut- bis bösartigen Knorpeltumorentitäten eingegangen werden.

1.1 Benigne chondrogene Tumoren

1.1.1 Chondroblastom

Definition: Das Chondroblastom, auch als Codman-Tumor bezeichnet, ist ein seltener knorpelproduzierender Tumor, der sich aus unreif proliferierenden Chondrozyten zusammensetzt. Üblicherweise ist er in der Epiphyse langer Röhrenknochen von heranwachsenden Patienten zu finden [2, 5, 10].

Epidemiologie: Chondroblastome haben einen Anteil von 1-2% an allen Knochengeschwülsten. Sie treten gehäuft in der 2. Lebensdekade auf. Dem männlichen Geschlecht konnte eine leichte Prädilektion zugeschrieben werden (1,5- bis 2-mal häufiger) [2, 5, 10, 11].

Lokalisation: Grundsätzlich kann das Chondroblastom am ganzen Skelett auftreten. Jedoch ist die Mehrheit der Tumoren (75%) an den sekundären Ossifikationszentren der Epiphyse und Apophyse der langen Röhrenknochen zu finden. Insbesondere die proximalen Enden von Humerus, Tibia und Femur sind bevorzugt betroffen [5, 12, 13].

Klinik: Eine lokale Schmerzsymptomatik ist bei fast allen Patienten zu eruieren. Rückblickend ist diese nicht selten über Jahre bestehend. In einigen Fällen kann ein Gelenkerguss beobachtet werden [2, 12].

Diagnostik: Als wichtigster radiologischer Hinweis besteht typischerweise eine in der Epiphyse gelegene rundlich oder ovale, sich exzentrisch ausbreitende Osteolyse. Diese scharf abgrenzbare Läsion ist häufig von einem Sklerosesaum umgeben und weist nicht selten Kalzifikationen der knorpeligen Matrix auf. Um eine sichere Abgrenzung zu anderen malignen Knochentumoren zu gewährleisten, ist beim Chondroblastom in allen Fällen eine Probebiopsie indiziert. Histologisch hebt sich das klassische Chondroblastom deutlich von anderen Knorpeltumoren ab und weist in einigen Fällen den Charakter einer sekundären aneurysmatischen Knochenzyste auf [6, 11, 13, 14].

Therapie: Ziel der Therapie beim Chondroblastom ist die vollständige Tumorextirpation im Rahmen einer Kürettage. Diese wird grundsätzlich durch Ausfräsen der Tumorphöhle (engl. burring) und anschließendem Auffüllen des Defektes mit einem Knochentransplantat (autolog oder allogene) oder Knochenzement (Polymethylmethacrylat) ergänzt [6, 12, 13]. Obwohl die Standardtherapie, insbesondere im Kindesalter, die Kürettage mit Knochentransplantation darstellt, können Patienten nach Abschluss des Wachstums im Rahmen der Defektfüllung nach Kürettage vom thermischen Effekt des Polymethylmethacrylat profitieren, da unter dieser Therapie eine geringere Rezidivrate beschrieben wurde [13, 15].

Prognose: In 80-90% aller Fälle werden Chondroblastome erfolgreich kurativ behandelt [2]. Die Rezidivrate ist in der Literatur uneindeutig und liegt zwischen 10 bis 35% innerhalb der ersten 2 Jahre nach erfolgreicher Kürettage und Defektfüllung mit Knochen oder Zement [2, 12]. In sehr seltenen Fällen (<1%) wurden pulmonal metastasierte Verläufe bei histologisch gutartigem Primärtumor beschrieben [2, 7, 13]. Entsprechend ist bei Lokalrezidiven die Wahrscheinlichkeit einer sekundären Malignisierung nicht auszuschließen [6].

Zusammengefasst ist die Rezidivrate von Chondroblastomen abhängig von einer unvollständigen Resektion und seiner biologischen Aggressivität [15].

1.1.2 Chondromyxoidfibrom

Definition: Das Chondromyxoidfibrom (CMF) gehört zu den seltenen gutartigen Knorpeldignitäten, welches bis zuletzt als lokal aggressive Entität eingestuft wurde [7, 8, 14]. Sein gummiartig polymorphes Gewebe weist zytologisch eine Mischung aus chondromyxoider Matrix mit stellenweise fibrösen Anteilen auf [1, 6, 10]. Als bevorzugter Standort können die langen Röhrenknochen der unteren Extremitäten angesehen werden [15].

Epidemiologie: Mit einer Prävalenz von <0,5% aller Knochenneoplasien ist das CMF der am seltensten vorkommende kartilaginäre Tumor [5, 16]. Die Altersverteilung konzentriert sich auf das zweite und dritte Lebensjahrzent. Die Literatur gibt sich uneins in Bezug auf die Geschlechtsprädisposition, wobei der mehrheitliche Konsens dem männlichen Geschlecht eine leichte Bevorzugung zuschreibt [6, 14-16].

Lokalisation: Am häufigsten wird das Chondromyxoidfibrom an der proximalen Tibia beobachtet [10, 15]. Insgesamt stellt die untere Extremität mit 75% aller Fälle den wesentlichen Manifestationsort dar. Dennoch kann das CMF praktisch in jedem Knochen vorkommen. Meistens ist der Tumor im Markraum der Röhrenknochen, insbesondere in der metaphysären Region, zu finden [1, 4, 16].

Klinik: Patienten präsentieren sich üblicherweise mit einem schleichenden Schmerzbeginn und einer lang andauernden Schmerzsymptomatik. Aber auch eine lokale Schwellung oder oberflächlich knotige Veränderungen im Sinne einer tastbaren Knochenmasse führen zum Arztbesuch. Gelegentlich zeigt sich das CMF asymptomatisch und wird akzidentiell im Rahmen einer Bildgebung entdeckt. Die Zeit zwischen Beginn der Symptomatik und Diagnostik schwankt zwischen wenigen Wochen bis zu mehreren Jahren [15, 17].

Diagnostik: Die differenzialdiagnostische Abgrenzung des CMF zum Chondroblastom und Chondrosarkom stellt eine Herausforderung dar und ist abhängig von den histologisch und radiologischen Befunden [10, 11]. CT und MRT stellen die geeignetsten Bildgebungsmethoden dar [15]. Röntgenmorphologisch imponiert das CMF klassischerweise als exzentrisch gelegene osteolytische Läsion, welche durch einen Sklerosesaum scharf begrenzt ist [6, 11, 14]. Die definitive Diagnose des Chondromyxoidfibroms ist der histologischen Analyse mittels Biopsie oder Kürettage überlassen [16]. Mikroskopisch präsentieren sich variable Anteile aus chondroiden, myxoiden und fibrösen Gewebekomponenten. In Abhängigkeit vom Manifestationsalter kommen diese in unterschiedlicher Ausprägung zum Vorschein [11, 14].

Therapie: Auf Grund der Seltenheit des Chondromyxoidfibroms gibt es keine endgültigen Empfehlungen für das therapeutische Management [15]. Als Therapieoptionen kommen eine Kürettage mit ggf. Tumorhöhlenaugmentation, eine en-bloc Resektion oder in Ausnahmefällen auch die lokale Amputation infrage [15, 16, 18]. Als Therapie der Wahl werden die intraläsionale Kürettage und anschließende Defektfüllung mit einem Knochentransplantat oder die marginale Resektion postuliert [8, 11, 14]. Vor allem im Hinblick auf das lokal aggressive Verhalten und die Rezidivrate des Tumors wird die Verwendung von Adjuvantien, wie Polymethylmethacrylat, empfohlen [1, 15].

Prognose: Das Chondromyxoidfibrom neigt innerhalb der ersten 2 bis 3 Jahre nach operativem Prozedere in 10-25% der Fälle zu Lokalrezidiven [8, 16, 19]. Den wichtigsten Einflussfaktor auf die Rezidivrate beim CMF hat das therapeutische Vorgehen. Hier zeigte sich insbesondere eine Überlegenheit der Kürettage mit anschließender allogener Knochen- oder PMMA-Defektfüllung im Vergleich zur alleinigen Kürettage [19]. Eine sekundäre Malignisierung zu einem Chondrosarkom wurde in Einzelfällen beschrieben, ist jedoch ungewöhnlich und als Fehldiagnose kritisch zu hinterfragen [20, 21].

1.1.3 Osteochondrom

Definition: Die WHO definiert das Osteochondrom (Synonym: kartilaginäre Exostose) als einen mit Knorpelmasse kappenartig überzogenen Knochenvorsprung, welcher von einer bestehenden Knochenoberfläche entspringt und eine mit dem Ursprungsknochen kommunizierende Markraumhöhle besitzt [2, 5]. Generell unterscheidet man zwischen sporadisch vorkommenden solitären Osteochondromen und einer hereditären Variante. Diese als multiple kartilaginäre Exostosen (Synonyme: Multiple hereditäre Exostosen, Multiple Osteochondrome) bezeichnete Erkrankung zeigt charakteristisch das Wachstum zahlreicher Läsionen am gesamten Skelettsystem [22].

Epidemiologie: Das Osteochondrom ist der am häufigsten auftretende Knochentumor überhaupt. Jedoch ist eine Aussage über die tatsächliche Prävalenz begrenzt, da davon auszugehen ist, dass die Mehrzahl der Patienten asymptomatisch bleibt und somit nicht alle Tumorerkrankung systematisch erfasst werden. Dennoch wird die Häufigkeit an primären Knochengeschwülsten in der Literatur mit bis zu 15% angegeben. Betrachtet man nur die gutartigen Knochenneoplasien, kommt man sogar auf einen Anteil von 40% [2, 5, 22]. Etwa 80% aller Osteochondrome treten als solitäre Läsionen in Erscheinung, während der Rest im Rahmen von multiplen hereditären Exostosen auftritt [23, 24]. Der Tumor wird selten vor dem 10. Lebensjahr diagnostiziert, da sein Wachstum dem des Skelettes ähnelt und entsprechend erst in der Pubertät eine symptomatische Größe erzielt. So werden etwa die Hälfte aller Patienten in der zweiten Lebensdekade auffällig [25, 26]. Wie bei den meisten Knorpeltumoren kann auch beim Osteochondrom von einer androtropischen Erkrankung gesprochen werden [5, 26].

Lokalisation: Typischerweise gehen kartilaginäre Exostosen von enchondralen Ossifikationszentren der Wachstumsfuge aus. Aus diesem Grund sind sie vermehrt an der Metaphyse langer Röhrenknochen anzutreffen. Gelegentlich sind auch andere knorpel-präformierte Knochenabschnitte betroffen, denn

grundsätzlich ist eine Lokalisation an jedem Knochen möglich. In mehr als der Hälfte aller Fälle sind jedoch das distale Femur sowie die proximale Tibia- und Humerusmetaphyse prädisponiert. Die am häufigsten betroffenen platten Knochen sind das Os ilium und die Scapula. Die Schädelknochen sind nie betroffen [5, 27, 28].

Klinik: Osteochondrome präsentieren sich meistens als schmerzlose tastbare Raumforderung. Diese kann dennoch vom Patienten als sehr störend wahrgenommen werden und sogar zu knöchernen Deformitäten führen. Abhängig davon, welche Strukturen durch die Läsion irritiert werden, zeigen die Tumoren ein relativ heterogenes Beschwerdebild. Wird das umliegende Gewebe mechanisch gereizt, kann dies zur Ausbildung eines Pseudoschleimbeutels (Bursa exostotica) mit begleitender entzündlicher Reaktion im Sinne einer Bursitis führen. Ist das Osteochondrom in direktem Kontakt mit darüber liegenden Sehnen oder Muskeln, führt dies zu Bewegungseinschränkung und lokalen Schmerzen. Hin und wieder wird der Tumor symptomatisch, da er Kompression auf benachbarte Nerven oder seltener Gefäße ausübt, was zu Dysästhesie, Paresen und Durchblutungsstörungen führen kann. Dies ist vor allem bei Lokalisationen im Bereich der proximalen Fibula beschrieben [22, 23, 27, 29].

Diagnostik: Charakteristisch zeigt sich der Tumor röntgenmorphologisch als pilzförmige Konfiguration mit einer oberflächlich aufliegenden Knorpelkappe. Diese liegt dem Ursprungsknochen meistens als breitbasige (sessile) oder gestielte Vorwölbung auf. Die Markhöhlenkontinuität zwischen der Exostose und dem Wirtsknochen stellt neben der Knorpelkappe ein pathognomonisches Merkmal dar, v.a. zur Abgrenzung von juxtakortikalen Neoplasien wie dem periostalen Chondrosarkom und Chondrom [14, 22, 27]. Obwohl die Projektionsradiographie für die Diagnostik des Osteochondroms genügt, können bei komplexer Anatomie oder spezieller Fragestellung ein CT oder MRT präoperativ indiziert sein [22]. Vor allem zur Beurteilung der hyalinen Knorpelkappe ist das MRT bestens geeignet. Alternativ ist eine sonographische Darstellung möglich. Die Dicke der Knorpelkappe sollte 2 cm nicht überschreiten, andernfalls ist eine maligne Transformation in Betracht zu ziehen

[27, 30, 31]. Auf eine Probeexzision kann währenddessen in der Regel verzichtet werden, stellt in unklaren Fällen jedoch den onkologischen Maßstab dar [23].

Therapie: Ein therapeutisches Vorgehen i.S. einer operativen Exostosenabtragung ist generell nur indiziert, wenn die Läsion für den Patienten störend ist, Schmerzen bereitet oder es zu Kompressionen von Gefäß-Nervenbündeln mit entsprechender Symptomatik kommt [32]. Asymptomatische Läsionen stellen keine chirurgische Indikation dar, da die operativen Komplikationen schwerwiegender sein können als die des Tumorprogresses [33, 34]. Operativ erfolgt in der Regel die *in toto* Exzision unmittelbar an der kortikalen Basis der Läsion mit Entfernung der Knorpelkappe und einer ggf. bestehenden Bursa [23, 28]. Die chirurgische Komplikationsrate liegt zwischen 10-13%, wobei die Häufigste eine Neurapraxie darstellt [29, 34].

Prognose: Das solitäre Osteochondrom hat eine exzellente Prognose. Eine maligne Entartung in ein sekundäres Chondrosarkom ist extrem selten (<1%), sollte aber bei einem Rezidiv in Betracht gezogen werden. Generell liegt die Rezidivrate dieser Läsion bei unter 2% und ist meistens auf eine unvollständige Tumorabtragung zurückzuführen. Voraussetzung hierfür ist ein Verbleib von Restknorpel, insbesondere der Knorpelkappe oder von Perichondrium [6, 28, 35].

1.1.3.1 Multiple kartilaginäre Exostosen

Multiple kartilaginäre Exostosen (MKE), auch Multiple hereditäre Exostosen oder Multiple Osteochondrome genannt, ist eine seltene genetische Erkrankung, welche durch die Entwicklung von zwei oder mehr Osteochondromen gekennzeichnet ist und autosomal dominant vererbt wird [5, 32]. Beim weiblichen Geschlecht zeigt sie eine inkomplette Penetranz, weshalb Männer 1,5-mal häufiger betroffen sind und einen schwereren Phänotyp vorweisen [36]. Pathogenetisch ist die Erkrankung auf eine loss-of-Function Mutation in den EXT-Genen 1 (Chromosom 8q24) und 2 (Chromosom 11p11-p12) zurückzuführen [28, 36, 37]. Das Syndrom tritt normalerweise in der ersten Lebensdekade oder bereits im Neugeborenenalter in Erscheinung [33]. Die klinischen Probleme sind prinzipiell vergleichbar mit denen von solitären Exostosen. Darüber hinaus

kommt es häufig, durch die Beteiligung der Wachstumsfugen, zu Knochendeformitäten, Skelettanomalien und Minderwuchs [5, 37]. Die maligne Entartung in ein sekundäres low-grad Chondrosarkom ist eine seltene, aber wichtige Komplikation, insbesondere bei jungen Erwachsenen. Sie wird in der Literatur mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,5 bis 5% angegeben [28, 32, 38]. Da es sich bei MKE um eine chronische Erkrankung handelt, ist eine regelmäßige Nachsorge zur Vermeidung möglicher Komplikationen und Früherkennung von Malignomen sinnvoll. Bei Kindern ist eine Screening-Intervall von 6-12 Monaten anzustreben, um frühzeitig Wachstumsstörungen vorbeugen zu können. Erwachsenen sollten alle ein bis zwei Jahre zur Kontrolle kommen [37].

1.1.4 Chondrome

Die Chondrome gehören zu einer Gruppe von gutartigen hyalinen Knochentumoren, welche gemeinsame histologische und klinische Merkmale vorweisen. Nach der WHO-Klassifikation 2020 sind das sporadisch auftretende Enchondrom und das periostale Chondrom von der Knochenenchondromatose, als angeborenes Tumorsyndrom, abzugrenzen.

1.1.4.1 Enchondrom

Definition: Das Enchondrom ist eine aus Chondrozyten oder Resten von Wachstumsplattenknorpel hervorgehende gutartige Neubildung, welches eine reifzellige Knorpelmatrix bildet und zentral in der metaphysären Markhöhle von Röhrenknochen entsteht. Die meisten Tumoren treten solitär auf, jedoch können in selten Fällen auch multiple Lokalisationen betroffen sein [2, 28].

Epidemiologie: Enchondrome sind die am häufigsten intraossär vorkommenden Knorpeltumoren und nach den Osteochondromen an zweiter Stelle der primären Knochentumoren [28, 39]. In der Literatur nehmen sie 11 bis 25 % aller benignen Knochentumoren ein und repräsentieren 3-10% der primären Knochenneoplasien. Da sich ein Großteil der Tumoren als Zufallsbefund zeigt oder sich auf Grund ihrer fehlenden Symptomatik der Statistik entziehen, ist von einer wesentlich höheren Inzidenz und Prävalenz auszugehen [2, 5, 28].

Tumoren dieser Art können in jedem Alter auftreten, jedoch wird die Mehrzahl der Läsionen normalerweise in der dritten und vierten Lebensdekade entdeckt. Das Enchondrom zeigt keine besondere Geschlechterprädisposition [2, 5].

Lokalisation: In mehr als der Hälfte der Fälle ist das Handskelett bevorzugter Entstehungsort von solitären Enchondromen. Differenziert man weiter, sind insbesondere die Phalangen häufiger betroffen als die Metakarpalknochen. Gewöhnlich ist das Chondrom dort in der Diaphyse anzutreffen. Zweithäufigste Lokalisationsstelle sind mit 20% die langen Röhrenknochen, allen voran das distale Femur gefolgt vom proximalen Humerus [5, 40, 41]. Insgesamt betrachtet dominiert die obere Extremität mit beinahe 70% im Vergleich zur unteren Extremität eindeutig, während eine axiale Skelettbeteiligung eher selten ist [5, 39].

Klinik: Enchondrome weisen ein relativ langsames Tumorwachstum auf und führen im Krankheitsverlauf zumeist zu einer Ausdünnung der angrenzenden Knochenkortikalis. Bereits durch leichteste Traumata kann diese Vulnerabilität des Knochens zu pathologischen Frakturen führen. Durch die entstehenden Mikrofrakturen kommt es regelhaft zu lokaler Schmerzsymptomatik. Dies ist insbesondere für die kleinen Röhrenknochen des Hand- oder Fußskelettes bekannt. Vielfach führt die Patienten auch eine tastbare Schwellung des Knochens zum Arzt. Bei Beteiligung der langen Röhrenknochen der Extremitäten sind in der Regel keine Symptome zu erwarten. Sie werden meistens als Zufallsbefunde im Rahmen von Röntgenaufnahmen eines angrenzenden Gelenks diagnostiziert [5, 41, 42]. Wird ein intraossär liegender Tumor schmerzhaft, ist dieser als malignomsuspekter Läsion zu werten. Obwohl regionale Schmerzen in über 80% der Fälle auftreten, werden diese häufig fälschlicherweise dem Enchondrom zugeschrieben, denn der Schmerz besteht meistens (65%) im Zusammenhang mit anderen Gelenk- oder Weichteilerkrankungen [42-44].

Diagnostik: Die diagnostische Herausforderung besteht in der Abgrenzung eines Enchondroms zu einem atypischen Knorpeltumor, da sie in der Bildgebung

und Histologie schwer zu unterscheiden sind [1, 39]. Klassisch imponiert das Chondrom als scharf abgrenzbare, popcornartig lytische Läsion. In etwa der Hälfte aller Tumoren werden unregelmäßige Matrixverkalkungen beobachtet. Typisch für die langen Röhrenknochen ist eine intramedulläre Lage im Bereich der Metaphyse ohne erkennbare Periostreaktionen. Währenddessen zeigen kurze Röhrenknochen durch das expansive Wachstum häufig eine wellige Ausbeulung (sog. Scalloping) und Ausdünnung der Knochenkompakta [5, 8, 28]. Da das Röntgenbild keine zuverlässige Abgrenzung zum Chondrosarkom erlaubt, ist in der Regel die Durchführung einer erweiterten MRT Schnittbildmethode oder alternativ, bei Kontraindikation oder zur detaillierteren Knochenbeurteilung (z.B. endosteaes Scalloping), ein Feinschnitt-CT zu veranlassen [45, 46]. Auf Grund der Heterogenität dieser Tumoren ist eine Gewebeentnahme anfällig für Fehldiagnosen, da selbst hochgradige Chondrosarkome Bereiche mit gutartigem Knorpelgewebe aufweisen können. Entsprechend ist eine offene Exzisionsbiopsie der klassischen Stanzbiopsie vorzuziehen um ausreichend Gewebe zu gewinnen. Bei singulären Läsionen mit charakteristischem Erscheinungsbild in der konventionellen Bildgebung kann auf eine Biopsie verzichtet werden, sofern in der Verlaufsbeobachtung keine signifikanten Veränderungen auftreten [39, 42, 47].

Therapie: Ein asymptomatisches Enchondrom benötigt bis auf ggf. eine periodische Verlaufsbeobachtung keine Behandlung. Währenddessen ist bei Symptomatik v.a. bei pathologischen Frakturen und Größenprogredienz der Läsion die Indikation für eine chirurgische Intervention gegeben. Typischerweise erfolgt die intraläsionale Exzision i.S. einer Kürettage. Zusätzlich kann eine adjuvante Therapie mit thermischer Ablation, Auffräsen der Tumorphöhle oder Alkoholinstillation zur Reduktion der Lokalrezidivrate erfolgen. Anschließend erfolgt die rekonstruktive Auffüllung des Knochendefektes mit Autotransplantat aus der Beckenspongiosa oder einem allogenen Knochentransplantat. Alternativ können synthetische Augmentationsmethoden, insbesondere Zementinjektionen, angewandt werden [42, 48]. Wie Zhou et al. in ihrer Studie zeigen konnten, hat die Wahl des Transplantates keinen Einfluss auf die

Heilungsdauer, das Bewegungsausmaß, die Rezidivrate, die Komplikationen oder die maligne Transformation [41].

Prognose: In den meisten Fällen werden Enchondrome erfolgreich therapiert. Lokalrezidive nach einer durchgeführten Kürettage sind mit 3-4% relativ häufig und sind meistens auf den Verbleib von hyalinen Tumorresten im Operationsgebiet zurückzuführen, sollten aber auch an eine maligne Entität denken lassen [28]. Die Wahrscheinlichkeit einer malignen Entartung eines solitären Enchondroms liegt bei bis zu 5%. Jedoch konnte ein Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Entartungsrisiko beobachtet werden, sodass bei einer Tumorgröße von mehr als 7 cm das Lebenszeitrisiko merklich ansteigt [1, 49]. Grundsätzlich können eine signifikante Größenzunahme sowie eine Periostreaktion mit Auftreibung, Ausdünnung oder Destruktion der Kortikalis Hinweise auf eine mögliche sekundäre Entartung geben [6, 47].

1.1.4.2 Knocheneenchondromatose

Das polyostotische Auftreten von multiplen Enchondromen mit einhergehend ausgeprägter Deformität der betroffenen Knochen wird allgemein als (Knochen) Enchondromatose bezeichnet [5, 50]. Abhängig von der Beteiligung der Wirbelsäule sowie des genetischen Vererbungsmodus und anderer Begleiterkrankungen können verschiedene Subtypen klassifiziert werden. Die beiden häufigsten sind der Morbus Ollier (klassische Enchondromatose nach WHO) und das Maffucci-Syndrom, welche beide nicht erblich sind und keine Beteiligung der Wirbelsäule vorweisen. Das Maffucci-Syndrom wird zusätzlich noch von Weichteilhämangiomen oder seltener Lymphangiomen begleitet [39, 50]. Beide Erkrankungen werden durch eine somatische Mosaikmutation von IDH1 und IDH2 verursacht [51]. Die Ollier-Erkrankung tritt mit einer geschätzten Prävalenz von 1:100.000 auf und manifestiert sich klinisch meistens bereits im ersten Lebensjahrzehnt. Neben dem Auftreten von tastbaren Knorpelmassen sind sekundäre Skelettdeformitäten und Fehlstellungen bis hin zu schweren Wachstumsanomalien und pathologischen Frakturen möglich. Die Geschwülste sind zwar nicht auf einen Knochen begrenzt, weisen aber eine unregelmäßige

Verteilung auf und sind in der Regel auf eine Extremität oder Körperhälfte beschränkt. Als Hauptkomplikation der Ollier-Krankheit kann die maligne Transformation in ein sekundäres Chondrosarkom und eine erhöhte Assoziation mit extraskeletal auftretenden Malignomen erwähnt werden. In der Literatur zeigt sich die Entartungsrate jedoch sehr variabel und wird auf 5-50% geschätzt [52]. Angesichts dieser Neigung sollten die Patienten engmaschig bildgebend verlaufskontrolliert werden.

1.2 Intermediäre chondrogene Tumoren

1.2.1 Synoviale Chondromatose

Definition: Die synoviale Chondromatose (Abk. SC), auch als Gelenkchondromatose oder Reichel-Syndrom bekannt, ist eine seltene Erkrankung, bei welcher eine Metaplasie des subsynovialen Bindegewebes im Synovium von Gelenken, Schleimbeuteln oder Sehnenscheiden zur Bildung von hyalinen Knorpelknötchen führt. Aufgrund ihres lokal aggressiven Wachstumsmusters und einer hohen Lokalrezidivrate wurde die Läsion in der neuen WHO-Klassifikation 2020 erstmals in die Gruppe der intermediären Knorpeltumoren eingestuft [2, 53-55]. Generell kann zwischen einer idiopathisch auftretenden primären Form und einer sekundären synovialen Chondromatose im Rahmen von Traumata, degenerativen Veränderungen oder Arthropathien unterschieden werden [53].

Epidemiologie: Die Erkrankung, sowohl in ihrer primären als auch sekundären Form, ist selten und es gibt aktuell keine bestätigten Zahlen bezüglich der Prävalenz oder Inzidenz. Evans et al. berichten in ihrer Studie von einer Inzidenz in England von 0,06 pro Millionen Einwohner [56]. In der Regel zeigt sich eine androtrope Geschlechterprädisposition und das Hauptmanifestationsalter bewegt sich zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr [5, 55, 56].

Lokalisation: Die Gelenkchondromatose tritt fast ausschließlich monoartikulär auf und betrifft tendenziell die großen Gelenke. Folgende Manifestationsorte sind in absteigender Häufigkeit betroffen: Kniegelenk (70%), Hüftgelenk (20%), Schultergelenk und Ellenbogengelenk. Im Allgemeinen gilt: Je größer das Gelenk

und je mehr Gewicht es tragen muss, desto wahrscheinlicher entwickelt sich eine synoviale Chondromatose [26, 57].

Klinik: Klinisch äußert sich meistens eine schmerzhafteste Bewegungseinschränkung im betroffenen Gelenk verbunden mit rezidivierenden Schwellungen und Ergüssen. Im Verlauf führen irreversible Knorpelerosionen zu sekundären Arthropathien. Mechanische Einschränkungen, einschließlich Gelenkblockaden, Steifheit oder Krepitation sind die Folge. Seltener ist eine schmerzlose Weichteilraumforderung zu tasten [2, 57].

Diagnostik: Die Diagnose erfolgt normalerweise anhand von Röntgenaufnahmen. Pathognomonisch zeigen sich multiple intraartikuläre Knötchen mit ring- und bogenförmigem Verkalkungsmuster [53, 57]. Das wichtigste diagnostische Merkmal zur Abgrenzung eines synovialen Chondrosarkoms ist die Permeation des angrenzenden Knochens (u.a. kortikale Destruktion und Knochenmarksinvasion). Bei Zweifel an der Diagnose oder im Frühstadium der Erkrankung kann eine Schnittbildgebung hilfreich sein, um insbesondere freie Gelenkkörper und benachbarte Strukturen besser beurteilen zu können. Zusätzlich kann bei unklarer Dignität eine Biopsie erfolgen [57, 58]. Jedoch besteht auch bei der SC, wie generell bei Chondromen, eine hohe Fehldiagnoserate im Rahmen von Biopsien. In den meisten Fällen kann eine Malignitätsdiagnose erst bestätigt werden, wenn der gesamte Tumor reseziert wurde. Deshalb sollte stets interdisziplinär gehandelt werden [56].

Therapie: Da über selbst-limitierende Verläufe der synovialen Chondromatose berichtet wurde, ist prinzipiell ein konservatives Vorgehen mit nichtsteroidalen Antirheumatika, Bewegungsanpassung und Kryotherapie denkbar. Darüber hinaus wurde mehrheitlich über einen progredienten Krankheitsverlauf mit vielen Komplikationen und maligner Transformation rapportiert. Aus diesem Grund empfiehlt sich als einzig kurative Behandlung die offene chirurgische oder arthroskopische Resektion des Tumors (v.a. der freien Gelenkkörper) mit oder ohne Synovektomie. Die Vorteile und Nachteile des operativen Zugangs sowie die Notwendigkeit der Synovektomie sind Gegenstand aktueller Debatten [57,

59]. Ist es bereits zu einer Umwandlung in ein Malignom gekommen, erfordert dies zumeist eine Amputation der betroffenen Gliedmaße [60].

Prognose: Das primäre Auftreten einer malignen Synovialpathologie ist äußerst selten, aber in ca. 1% der Fälle verbirgt sich hinter dem Tumor eine bösartige synoviale Chondromatose [58]. Trotz adäquater chirurgischer Therapie liegt die Lokalrezidivrate bei bis zu 23% und ist in den meisten Fällen auf eine unvollständige Resektion zurückzuführen. Da dies eine relativ häufige Komplikation darstellt, kann sich die Abgrenzung zu einer malignen Transformation als schwierig gestalten. Grundsätzlich wird die Umwandlung eines initial gutartigen SC in ein synoviales Chondrosarkom mit einer geschätzten Inzidenz von 1 bis 6% angegeben [56, 60].

1.2.2 Atypischer kartilaginärer Tumor

In der WHO-Klassifikation 2013 wurde erstmals der Begriff atypischer kartilaginärer Tumor (Abk. ACT) etabliert und der intermediären Tumorgruppe hinzugefügt. Hinter dem Begriff steckt ein Chondrosarkom Grad I (Abk. CS1), welches im Appendikulärskelett (lange und kurze Röhrenknochen) lokalisiert ist und aufgrund seines indolenten klinischen Verhaltens sowie wegen der günstigeren Prognose nicht mehr als Malignität klassifiziert wird. Mikroskopisch identische Tumoren des Achsenskeletts einschließlich des Beckens, des Schultergürtels und der Schädelbasis werden weiterhin als Chondrosarkom Grad I bezeichnet und verbleiben in der Gruppe der malignen Entitäten. Damit soll vor allem in Hinblick auf das therapeutische Vorgehen eine bessere Abgrenzung zu den höhergradigen Entitäten Chondrosarkom Grad II und III geschaffen werden [8, 61, 62].

Definition: Atypische kartilaginäre Tumoren sind gut differenzierte Chondrosarkome vom konventionellen Typ im Bereich der Extremitäten und zeigen zumeist das biologische Verhalten einer lokal aggressiven Neoplasie. Das Metastasierungspotential hingegen ist äußerst gering. Histologisch weisen die Tumoren eine mäßige Zellularität mit doppelkernigen Chondrozyten und teilweise leichten zytologischen Atypien auf. Daneben sind myxoide Veränderungen und

manchmal Verkalkungen sichtbar. Wesentliches Merkmal ist das Fehlen eines infiltrativen Wachstums [28, 62, 63].

Epidemiologie: Grundsätzlich orientieren sich die epidemiologischen Angaben des ACTs an denen des Chondrosarkoms, dessen Inzidenz bei 5,4 pro Millionen Einwohner pro Jahr liegt [64, 65]. In einer niederländischen Studie berichten van Praag et. al über eine Inzidenz des ACT/CS1 von 3,5 pro Millionen Einwohner pro Jahr [65]. Damit haben die niedriggradigen Varianten den größten Anteil an allen Chondrosarkomen [66]. Obwohl das Chondrosarkom eigentlich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede aufweist, konnte für Chondrosarkome der Peripherie eine erhöhte Inzidenz beim weiblichen Geschlecht (60,9%; vgl. Männer 46,7%) festgestellt werden [64].

Lokalisation: Da beim atypischen kartilaginären Tumor laut Definition nur das appendikuläre Skelett betroffen ist, beschränkt sich ihr Auftreten auf die langen und kurzen Röhrenknochen der Extremitäten. Die am häufigsten betroffenen Stellen sind in absteigender Reihenfolge die proximale Humerusmetaphyse, das proximale Femur gefolgt vom distalen Oberschenkel und der proximalen Tibia. Prinzipiell kann aus der topographischen Verteilung von Chondromen und Chondrosarkomen abgeleitet werden, dass die Wahrscheinlichkeit für einen atypischen Knorpeltumor mit der Nähe zum Rumpf steigt [5, 67].

Klinik: Patienten mit appendikulär gelegenen Knorpeltumoren klagen häufig über eine lokale Schwellung im betroffenen Bereich, welche sich häufig (82%) als palpable Raumforderung bemerkbar macht. Ein weiterer wichtiger klinischer Parameter, welcher das Vorhandensein einer malignen Entität begünstigt, ist das Auftreten fokaler Schmerzen von dumpfem Charakter (bei bis zu 95% der Patienten). Die Symptome können intermittierend über mehrere Monate bestehen. Pathologische Frakturen als Folge einer knöchernen Expansion sind ebenfalls möglich [68, 69].

Diagnostik: Die Abgrenzung einer gutartigen Knorpelläsion zu einem ACT stellt eine diagnostische Herausforderung dar und wird sowohl durch die radiologischen als auch die histopathologischen Ähnlichkeiten erschwert. Aus

diesem Grund ist eine interdisziplinäre Konsensentscheidung bestehend aus Tumororthopäden, Radiologen und Pathologen unabdingbar [62]. Bildgebend sollte besonders auf Kriterien geachtet werden, die eher für das Vorliegen einer malignen Entität sprechen. Zu diesen gehört unter anderem ein endostales Scalopping von mehr als zwei Drittel der Kortikalisdicke, eine Tumorausbreitung von mehr als 5 cm, eine kortikale Destruktion, eine periostale Reaktion und eine extraossäre Weichteilausbreitung. Im Vergleich zum konventionellen Röntgen können u.a. dynamische kontrastmittelgestützte MRT-Untersuchungen oder die Positronen-Emissions-Tomographie (PET-CT) weitere relevante Informationen liefern, um eine sichere Differenzierung zu gewährleisten [69-71]. Da chondrogene Tumoren, einschließlich der atypischen Knorpeltumoren, eine große morphologische Heterogenität vorweisen, ist eine Koexistenz verschiedener Gewebetypen und histopathologischer Differenzierungsgrade regelhaft. Dies schränkt die Befundzuverlässigkeit einer präoperativen Biopsie stark ein. Da im Rahmen der anerkannten Standardbehandlung regelrecht eine Kürettage durchgeführt wird und zumeist durch die bildgebende Diagnostik eine zuverlässige Einschätzung möglich ist, kann auf eine separate Biopsie meistens verzichtet werden [62, 72, 73].

Therapie: Allgemein anerkannt werden Chondrosarkom-Fälle durch weite chirurgische en-bloc Resektionen behandelt. Durch das geringe Metastasierungs- und Rezidivrisiko beim ACT ist jedoch ein konservativeres chirurgisches Vorgehen bei gleichzeitig verbessertem funktionellem Ergebnis und geringerer Komplikationsrate erstrebenswert [73, 74]. Aus diesem Grund hat sich die ausgedehnte intraläsionale Kürettage mit zusätzlichem Ausfräsen (engl. burring) der Tumorkavität etabliert. Eine anschließend lokal adjuvante Behandlung (z.B. durch Phenolisierung oder Kryotherapie) soll das Rezidivrisiko senken. Zur besseren Stabilität kann nach der Kürettage die kavitätöse Defektfüllung mit Polymethylmethacrylat-Knochenzement oder Knochentransplantat erfolgen. Insbesondere der Knochenzement hat durch seinen exothermen Polymerisationsprozess beim Aushärten den weiteren Vorteil der nekrotisierenden Wirkung auf potenziell verbliebene Tumorzellen. Die

Behandlungsmethode zeigt ausreichend onkologische Sicherheit und eine hohe Erfolgsaussicht mit guten Langzeitergebnissen [75-77].

Prognose: Prinzipiell haben ACTs eine ausgezeichnete Prognose. Ihre 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 85-93%, wobei die meisten Todesfälle auf Lokalrezidive zurückzuführen sind [28, 65]. Das Wiederauftreten eines low-grad Chondrosarkom birgt generell das Risiko einer Tumorprogression oder sogar einer Dedifferenzierung und geht mit einer schlechten Prognose einher. Dazu kommt in 2-5% der Fälle eine Fernmetastasierung, insbesondere in die Lunge [63, 78]. Daraus lassen sich als wichtigste prognostische Faktoren die histologische Graduierung und das Auftreten von Lokalrezidiven ableiten [28, 63, 65, 79].

1.3 Maligne chondrogene Tumoren

Das Chondrosarkom (Abk. CS) als Vertreter der malignen chondrogenen Knochentumoren umfasst eine heterogene Tumorfamilie, die das konventionelle Chondrosarkom und seltenere Subtypen einschließt. Es ist nach dem Osteosarkom der zweithäufigste primär maligne Knochentumor (25%). Grundsätzlich wird zwischen einem primären Chondrosarkom, das ohne Vorläuferläsion *de novo* entsteht und einem sekundären Chondrosarkom unterschieden, welches im Rahmen einer vorbestehenden benignen Knorpelläsion auftritt. Neben seltenen Subtypen wie dem mesenchymalen, klarzelligen oder dem dedifferenzierten Chondrosarkom kann das konventionelle Chondrosarkom anhand seines Ursprungs im Knochen weiter klassifiziert werden (vgl. Tabelle 2) [8, 9, 53]. Davon abzugrenzen sind niedrigmaligne Chondrosarkome Grad I des Appendikulärskelett (lange und kurze Röhrenknochen), welche als atypische kartilaginäre Tumoren bezeichnet werden und aufgrund ihres indolenten klinischen Verhaltens der Gruppe der intermediären Knorpeltumoren angehören.

Tabelle 2: Klassifikation der Chondrosarkome (nach WHO-Klassifikation 2020)

konventionelles Chondrosarkom	mögliche Vorläuferläsion
zentrales CS peripheres CS periostales CS	Enchondrom Osteochondrom
seltene Subtypen	konventionelles CS
dedifferenziertes CS	
mesenchymales CS	
klarzelliges CS	

1.3.1 Konventionelles Chondrosarkom

Definition: Das konventionelle Chondrosarkom (Abk. CCS) ist mit >90% das häufigste aller Chondrosarkome [2]. Es kann anhand seiner Lokalisation im Knochen, aber auch aus prognostischer Sicht, weiter kategorisiert werden: In den meisten Fällen liegt es zentral in der Knochenmarkhöhle und wird als zentrales Chondrosarkom bezeichnet. Das seltener vorkommende periphere Chondrosarkom (bis zu 15%) entspringt von der Knochenoberfläche. Eine Minderheit (<1%) entwickelt sich aus der äußeren Knochenhaut und wird als periostales Chondrosarkom betitelt [5, 79, 80].

Epidemiologie: Typischerweise ist das primäre Chondrosarkom eine Erkrankung des Erwachsenen. Betroffen sind insbesondere Patienten im Alter von 30 bis 60 Jahren mit einem Inzidenzgipfel in der sechsten Lebensdekade [2, 5]. Grundsätzlich ist die Inzidenz bei Frauen und Männern in etwa gleich, jedoch konnte für axial gelegene Chondrosarkome eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts beobachtet werden (40,4%; vgl. Frauen 30,3%) [64, 79].

Lokalisation: Ein Großteil der Chondrosarkome (40%) ist in den langen Röhrenknochen lokalisiert. Häufigster Bereich stellt das Femur (23%) dar. Mit Vorliebe sind auch der proximale Humerus und die Tibiametaphyse beteiligt. In bis zu 25% der Fälle sind die Tumoren im Becken anzutreffen. Hier ist bevorzugt das Os ilium betroffen, welches insgesamt die zweithäufigste Lokalisation darstellt [5, 81]. Andere weniger betroffene Stellen sind die Wirbelsäule (6%), das

Schulterblatt (5%) und das Sternum (2%). Bevorzugter Entstehungsort innerhalb der Röhrenknochen ist die Metaphyse [5].

Klinik: Klinisch zeigt das Chondrosarkom unspezifische Symptome, wobei sich Patienten in der Regel auf Grund von Schmerzen (95%) vorstellen. Die Schmerzen haben meistens einen schleichend progressiven Beginn mit nächtlichen Schmerzspitzen und bestehen rückblickend häufig bereits seit Monaten bis Jahre. Nicht selten kommt es im Verlauf zu einer tastbaren Weichteilraumforderung, welche in Gelenknähe zu Bewegungseinschränkung führen kann [2, 81]. In bis zu 27% der Erstvorstellungen führte das Tumorwachstum zu einer pathologischen Fraktur [82].

Diagnostik: Radiologisch präsentiert sich das Chondrosarkom charakteristisch als lobuläre Struktur. Abhängig vom Grad der Malignität bestehen sowohl mottenfraßartige Osteolysen als auch sklerotische Bereiche mit ring- und punktförmigen Matrixmineralisationen. Insbesondere bei high-grad CS weist der Tumor Anzeichen eines ausgedehnten endostealen Scalloping, kortikale Destruktion mit Periostreaktion und extraösärer Weichteilaustrahlung auf [1, 2, 53, 83]. Basierend auf ihren histologischen Merkmalen werden zentrale und periphere Chondrosarkome in drei Grade eingeteilt: Abhängig von ihrer Zellularität sowie dem Vorhandensein von Zellatypien und Mitosefiguren werden sie in niedrigmaligne Chondrosarkome Grad 1 (des Axialskeletts; vgl. ACT der Extremitäten), mittelgradige Chondrosarkome Grad 2 und schlecht differenzierte Chondrosarkome Grad 3 gegliedert [79, 84]. Aus epidemiologischer Sicht treten etwa die Hälfte aller Chondrosarkome als hoch differenzierte (G1) Entitäten in Erscheinung, 30-60% als intermediäre (G2) Läsionen und lediglich 5-25% als G3 Tumoren [11, 66].

Therapie: Als wichtigste Behandlungsmethode hat sich die chirurgische Resektion etabliert, da das Chondrosarkom eine bemerkenswerte therapeutische Resistenz gegenüber Chemo- und Strahlentherapie sowie zielgerichteter Behandlung aufweist. Diese beruht einerseits auf einer vergleichsweise geringen Proliferationsrate, einer kompakten extrazellulären

Matrix sowie seiner relativ schlechten Vaskularisation [3, 79]. Prinzipiell unterscheidet sich die Art des chirurgischen Vorgehens abhängig von der Lokalisation des Tumors, seiner extraossären Ausbreitung und dem Differenzierungsgrad. Während bei low-grad Chondrosarkomen ein intraläsionales Vorgehen durch Fensterung des Knochens und Kürettage der Läsion mit anschließend adjuvanter Therapie sowie möglicher Knochenrekonstruktion oder alternativ eine Exzision diskutiert werden kann, wird bei mittel- bis hochgradigen Läsionen generell eine weite en-bloc Exzision in sano mit ortsgerechter Rekonstruktion (z.B. Endoprothese) angestrebt [1, 11, 75, 85].

Prognose: Die höchste Bedeutung zur Einschätzung der Individualprognose beim CS hat der histologische Malignitätsgrad [5, 86]. Dieser weist signifikante Unterschiede hinsichtlich der Überlebensrate auf: Während low-grad Chondrosarkome (G1) eine 5-Jahres-Überlebensrate von 89-100% aufweisen, besteht für Patienten mit Grad 2 oder 3 Tumoren eine deutliche Abnahme des 5-Jahres-Überleben auf bis zu 53% [2, 67, 80, 86, 87]. Auch die Lokalrezidiv- und Metastasierungsrate zeigt eine Korrelation mit dem Grad der Differenzierung. So steigt die Inzidenz von pulmonalen Metastasen bei Grad 1 Läsionen von 1% auf 32% bei hochgradigen CS, respektive 9 bis 26% bei Lokalrezidiven [82, 86, 88]. Bei 13% der Rezidive wird eine biologische Tumorprogression beobachtet. Demnach weist das Chondrosarkom dann einen höheren Differenzierungsgrad als der Primarius auf und geht mit einer schlechteren Prognose einher [80].

1.3.2 Sekundäres Chondrosarkom

Sekundäre Chondrosarkome entstehen durch maligne Transformation aus gutartigen präexistenten Knorpelläsionen und machen etwa 8-20% aller CS Patienten aus [49]. Als Vorläuferläsion des sekundär zentralen Chondrosarkom gilt das Enchondrom. Sekundäre periphere Chondrosarkome hingegen gehen meistens aus der Knorpelkappe eines vorbestehenden Osteochondroms hervor [7, 53]. Generell wird die maligne Transformationsrate bei Knorpeltumoren mit etwa 5% angegeben [49]. Das Risiko ein Chondrosarkom zu entwickeln ist bei

Trägern eines solitären Osteochondroms oder Enchondroms mit <1% relativ gering. Währenddessen haben Patienten mit multipler hereditärer Exostosenkrankheit ein 5% Risiko und Knochenenchondromatose-Erkrankte sogar bis zu 50% [28, 52]. Hinsichtlich der Altersprädisposition wird das sekundäre im Vergleich zum primären CS vermehrt bei jüngeren Patienten diagnostiziert [5]. Bevorzugte Lokalisation für die Entstehung eines sekundären CS sind das Becken und der Schultergürtel. Klinisch äußert sich die Progression bei Patienten mit bekannter Vorläuferläsion häufig durch eine plötzliche Veränderung der Symptomatik mit Schmerzprogredienz und lokaler Größenzunahme der Läsion [2]. Diagnostisch sollte besonders auf eine Veränderung der Knorpelkappe bei Osteochondrom Patienten geachtet werden. Während im Wachstumsalter eine Knorpelkappe zumeist physiologisch auftritt, ist eine inhomogene oder größenprogrediente Knorpelkappe beim Erwachsenen als suspekt zu werten. Beim Enchondrom hingegen wird insbesondere die Größe als wichtiger Malignitätsfaktor angesehen [1, 49, 89]. Abhängig von ihrem Differenzierungsgrad haben sekundäre CS eine variable Prognose. Während niedriggradige Neoplasien eine Fünfjahresüberlebensrate von etwa 95% aufweisen, haben dedifferenzierte Tumoren eine wesentlich schlechtere Prognose. Weitere negative Einflüsse auf das Gesamtüberleben nehmen u.a. die Lokalisation der Tumoren und das Auftreten von Rezidiven [49, 89].

1.3.3 Mesenchymales Chondrosarkom

Die Besonderheit beim seltenen mesenchymalen Chondrosarkom (Abk. MCS) ist seine bimorphologische Gewebestruktur bestehend aus gut differenzierten Knorpelinseln, die zwischen einer Matrix aus kleinen entdifferenzierten runden Zellen liegen [2]. Aufgrund seines aggressiven klinischen Verhaltens mit starker Tendenz zu Lokalrezidiven und pulmonaler Fernmetastasierung wird das MCS allgemein als hochmalignes Sarkom (G3) eingestuft. Das MCS hat einen Anteil von 3-10% an den Chondrosarkom-Varianten und betrifft im Gegensatz zum CCS hauptsächlich die jüngere Patientenpopulation in der zweiten und dritten Lebensdekade [2, 90]. Hinsichtlich der Lokalisation tritt das MCS zwar gehäuft am axialen Skelett und Femur auf, jedoch lässt sich in etwa ein Drittel der Fälle

eine extraskeletale Variante mit Manifestation im Weichteilgewebe abgrenzen. Die Behandlung umfasst neben der bekannten Resektion mit weiten Operationsrändern eine zusätzliche Kombinationschemotherapie mit Doxorubicin, für welche eine prognostisch signifikante Verbesserung gezeigt werden konnte [91, 92]. Insgesamt zeigen mesenchymale Chondrosarkome jedoch aufgrund ihrer hohen Malignität eine relativ schlechte Krankheitsprognose mit einer 10-Jahres Überlebensrate, die weit unter 50% liegt [1, 11, 90].

1.3.4 Dedifferenziertes Chondrosarkom

Das hochaggressive dedifferenzierte Chondrosarkom ist ein Subtyp mit einem Anteil von 10% an allen Chondrosarkomen [2]. Histopathologisch ist es typischerweise durch zwei Komponenten gekennzeichnet, die eine deutliche Abgrenzung zueinander aufweisen: Es präsentiert sich als gut differenziertes konventionelles Chondrosarkom oder Enchondrom, dem Anteile eines entdifferenzierten nicht-chondroiden Sarkoms (fibro- oder osteoblastischen Ursprungsgewebe) gegenüberstehen [2, 93, 94]. Klinisch scheint insbesondere der anaplastische nicht-knorpelige Anteil des Tumors das lokale Wachstum, die Metastasenbildung und schließlich auch die Prognose zu bestimmen [95]. Die Mehrzahl der Tumoren entsteht am Becken und den proximalen Regionen der langen Röhrenknochen (insb. Femur und Humerus) [96]. In der Klinik werden meistens Patienten mit einem bekannten langjährigen low-grad Knorpeltumor und plötzlich akuter lokaler Schmerzexazerbation oder einer pathologischen Fraktur vorstellig [97]. Generell sind die nicht-chirurgischen Therapieoptionen stark eingeschränkt. Jedoch deuten ebenso wie beim MCS retrospektive Studien darauf hin, dass eine Kombination aus Operation und Chemotherapie die Überlebensrate verbessern könnte [98]. Dennoch ist die Prognose des dedifferenzierten Chondrosarkom ausgesprochen schlecht mit einer mittleren Überlebenszeit von weniger als 10 Monaten ab Zeitpunkt der Diagnose [99]. Trotz aggressiver Behandlungsmethoden liegt die 5-Jahres Überlebensrate zumeist unter 20% [94, 96].

1.3.5 Extraskellettales Chondrosarkom

Das im extraskelletalen Weichteilgewebe vorkommende myxoide Chondrosarkom wird seit der WHO-Klassifikation von 2002 nicht mehr als Subtyp der Chondrosarkome gelistet. Tatsächlich hat es keinen Knorpelursprung, sondern weist eigene genetische und entitätsspezifische Merkmale auf. Daher wurde es in die Gruppe der Tumoren mit unsicherer Differenzierung aufgenommen [79, 100]. Histologisch zeigt sich das extraskelletal myxoide Chondrosarkom (Abk. EMC) als bösartiger Weichteiltumor, welcher durch eine multinoduläre Struktur bestehend aus einer myxoiden Matrix mit malignen chondroblastenähnlichen Zellen gekennzeichnet ist [2]. Es tritt mit einer Inzidenz von weniger als 1 pro Millionen Einwohner pro Jahr auf und ist in erster Linie ein Tumor des Erwachsenenalters, dessen medianes Erkrankungsalter im fünften Lebensjahrzehnt liegt. Das Verhältnis Mann zu Frau beträgt in etwa 2:1. Meistens wird das EMC im tieferliegenden Weichteilgewebe der proximalen Extremitäten und des Zonoskeletts beobachtet, wobei der Oberschenkel am häufigsten betroffen ist [2, 101, 102]. Die wichtigste Behandlungssäule stellt die vollständige chirurgische Resektion des primären sowie rezidivierenden Tumors dar. Allgemein haben EMCs einen langen klinischen Verlauf mit hohem Potenzial für Lokalrezidive und Metastasierung. Die 5 und 10-Jahres Überlebensraten werden mit bis zu 90% bzw. 70% angegeben [102, 103].

1.4 Fragestellung und Zielsetzung

Grundlage dieser Arbeit stellt eine prospektiv erfasste Kohorte von Patienten mit benignen, lokal aggressiven und malignen Knorpeltumorerkrankungen dar, welche im Zeitraum von 2005 bis 2019 am orthopädischen Universitätsklinikum Tübingen vorstellig wurden. Im Rahmen der retrospektiven Analyse der Patientendaten ist es Ziel dieser Arbeit die heterogene Familie der Knorpeltumoren unter dem Aspekt der stetigen Weiterentwicklung der diagnostischen Möglichkeiten sowie der sich ständig wandelnden Therapieverfahren statistisch auszuwerten, um neue Handlungsempfehlungen im Umgang mit chondrogenen Knochentumoren zu erarbeiten und eine

Verbesserung der operativen Versorgung zu erzielen. Hierzu wurden vorab folgende Hypothesen formuliert:

- Die sich kontinuierlich ändernde Patientendemographie nimmt Einfluss auf die in der aktuellen Literatur zu findenden epidemiologischen Daten von Knorpeltumoren.
- Bei Patienten mit benignen Knorpeltumoren wird häufiger Überdiagnostik betrieben.
- Das therapeutische Vorgehen bei Knorpeltumoren hat Einfluss auf die Rezidivrate.
- Benigne Knorpeltumoren sind wesentlich häufiger schmerzhaft als in der Literatur angenommen.
- Das operative Ergebnis (Resektionsrand) bei malignen Knorpeltumoren hat Einfluss auf das Gesamtüberleben.
- Das Entartungsrisiko für benigne Tumoren ist höher als angenommen.
- Es gibt Risikofaktoren für die Entstehung und Progression von kartilaginären Tumoren.

Die anschließende Überprüfung der Hypothesen sowie Bewertung der vorliegenden Ergebnisse im Vergleich zur aktuellen Literatur stellt einen wesentlichen Bestandteil dieser Arbeit dar und soll zur Optimierung der Versorgung bei Patienten mit benignen und malignen chondrogenen Tumoren des Skelettsystems beitragen.

2 Patienten und Methodik

2.1 Durchführung der Datenerhebung

Für diese Arbeit wurde prospektiv eine Liste von Patienten mit gutartigen, intermediären (lokal aggressiven) und bösartigen knorpelbildenden Tumoren ermittelt. Anschließend erfolgte die retrospektive Datenerhebung und digitalgestützte Dokumentation und einheitliche Erfassung in mehreren Microsoft Office Excel® -Tabellen. Die zusammengetragene Tumordatenbank wurde anschließend mittels statistischer Methoden ausgewertet.

2.1.1 Datenquelle

Um möglichst relevante Informationen über die Tumorentitäten zu gewinnen, wurde prospektiv im Zeitraum vom Juni 2005 bis zum Juni 2019 am Universitätsklinikum Tübingen eine Kohorte von Patienten mit knorpelbildenden Tumoren ermittelt, bei welchen die Indikation zur operativen Versorgung gestellt wurde. Anschließend wurden diese Patienten systematisch anhand der digital archivierten Krankenakten im Krankenhausinformationssystem ISH von SAP® sowie radiologischen und pathologischen Befunden gesichtet. Die erhobenen Daten wurden methodisch in Tabellen zusammengetragen.

2.1.2 Patientenkollektiv

In die Tumordatenbank wurden alle Patienten aufgenommen, bei welchen auf Grund oder Verdacht eines knorpelbildenden Tumors eine Indikation zur operativen Behandlung gestellt wurde. Alle Patienten wurden im Rahmen ihrer Behandlung in der Abteilung für Orthopädie am Universitätsklinikum Tübingen vorstellig. Insgesamt konnte ein Patientenkollektiv mit 336 Fällen generiert werden. Nachdem die Patientenparameter tabellarisch in der Datenbank eingetragen waren, mussten 21 Patienten auf Grund fehlender Akten, dem Mangel an Informationen, unzureichender Dokumentation oder initialer Fehldiagnose (keine chondrogene Tumorentität) von der Auswertung ausgeschlossen werden. Von den verbliebenen 315 Patienten zeigte sich in 33 Fällen postoperativ eine andere Tumorentität. Beides wurde vorab als Ausschlusskriterium definiert. Somit konnte ein finales Kollektiv von insgesamt 282 Fällen mit knorpelbildenden Tumoren identifiziert werden. Von diesen wurden 18 Patienten aus verschiedenen Gründen (z.B. palliatives Vorgehen, Patientenablehnung) nicht operativ versorgt. Da jedoch die Indikation zur Operation bestand, wurden sie dennoch in die Kohorte eingeschlossen.

2.2 Methode der Datenerhebung

Alle Informationen wurden in insgesamt 5 Microsoft Office Excel® Tabellen festgehalten und verwaltet. Einigen Parametern wurden standardisierte

Merkmale zugeordnet (siehe 2.2.1 Erfasste Parameter). Das gesamte Patientenkollektiv wurde durch Vergabe einer individuellen ID pseudonymisiert. Die Daten wurden mittels digital archivierten Arztbriefen, pathologisch und radiologischen Befunden, OP-Berichten, sowie Protokollen aus Tumorboard und der anästhesiologischen Prämedikationsvisite ermittelt. Bei unvollständiger Dokumentation, vor allem in radiologischen Befunden, wurde die Datenerhebung durch eigene Auswertungen und Erhebungen ergänzt.

2.2.1 Erfasste Parameter

Alle erfassten Parameter nehmen Bezug auf die jeweiligen Tumorentitäten und die daraus resultierende Diagnostik, Therapie und Nachsorge.

Patienten-Stammdaten: Zur Beurteilung des Kollektivs wurden neben Geschlecht und Geburtstag auch das Alter bei Erstvorstellung ermittelt.

Erstvorstellung: Daten im Rahmen der Erstvorstellung konzentrierten sich auf das Datum und die Art der Erstvorstellung. Es wurde zwischen primärer Erstvorstellung, sekundärer nach externer Biopsie, sekundärer nach Operation eines Primarius in einer auswärtigen Klinik und einer Wiedervorstellung am UKT (primäre Vorstellung erfolgte außerhalb des Einschlusszeitraums) unterschieden. Ebenso wurde die Zeitspanne zwischen eigener Tumorregistrierung i.S. erstmalig tumorbedingter Symptomatik und der Erstvorstellung ermittelt (Anamnesedauer). Aufgetretene pathologische Frakturen als Grund für die Vorstellung wurden ebenfalls dokumentiert. Patientenbezogene Informationen, wie bereits bekannte Tumorerkrankungen und den ggf. daraus hervorgehenden Folgen eines Lokalrezidivs oder das Auftreten von Metastasen wurden eruiert. Lungenmetastasen sind gesondert bewertet worden.

Anamnese: Anamnestische Daten und klinische Parameter wurden aus den archivierten Arztbriefen erhoben. Der Fokus lag dabei auf der Ermittlung von Schmerzsymptomatik sowie Komorbiditäten und tumorspezifischen Erkrankungen. Bei vorhandener Schmerzsymptomatik wurde, soweit möglich,

der Schmerzumsand spezifiziert. Diesem wurden vorab 6 Merkmale zugewiesen:

- Ruheschmerz
- Schmerzen bei leichter Belastung
- Schmerzen bei starker Belastung
- Bewegungsschmerz
- Druckschmerz
- Klopfeschmerz

Die Einnahme von Analgetika wurde nach dem WHO-Stufenschema dokumentiert. Außer der Schmerzsymptomatik wurde auch die Überprüfung der peripheren Durchblutung, Motorik und Sensibilität (Abk. pDMS) im Rahmen der körperlichen Untersuchung festgehalten. Es wurde zwischen unauffälliger, eingeschränkter pDMS und dem Auftreten von Paresen unterschieden. Um eine standardisierte Beurteilung des krankheitsspezifischen Bewegungsausmaßes zu erhalten, wurde bei sämtlichen Patienten anhand der Informationen im Arztbrief der Musculoskeletal Tumor Society Score (MSTS; vgl. Tabellen 3 und 4) individuell bestimmt. Er enthält sechs Kategorien: Schmerz, Funktion, Emotionale Akzeptanz, Extremitätenpositionierung, manuelle Geschicklichkeit, und Hebefähigkeit. Jeder Kategorie werden Werte von 0 bis 5 Punkte zugeordnet, wobei ein maximaler Punktwert von 30 erreicht werden kann. Anhand des Gesamtpunktwertes können objektivierbare Rückschlüsse auf das Ausmaß der muskuloskelettalen Funktion und Lebensqualität gezogen werden. Dabei bestehen mit abnehmender Punktezahl eine zunehmende Funktionseinschränkung und Abnahme des Wohlbefindens.

Tabelle 3: Musculoskeletal Tumor Society Score (MSTS) - Obere Extremität

Punkte	5	4	3	2	1	0
Schmerz	kein Schmerz [keine Medis]	dzw.	mäßig/nicht behindernd [WHO Stufe 1]	dzw.	mäßig/zeitw. behindernd [WHO Stufe 2]	stark/ständig behindernd [WHO Stufe 3]
Funktion	keine Einschränkung	dzw.	Einschränkung bei Freizeitaktivität	dzw.	teilweise berufliche Einschränkung	vollständig berufliche Einschränkung
Emotionale Akzeptanz	begeistert	dzw.	zufrieden	dzw.	akzeptiert	ablehnend
Hand/Arm Positionierung	keine Limitierung	dzw.	kein Heben ü. Schulterniveau oder Drehbew.	dzw.	kein Heben der Hand über Handgelenk	kein Anheben möglich
Manuelle Geschicklichkeit	keine Limitierung	dzw.	Verlust der Feinmotorik	dzw.	fehlende Kraft	fehlendes Gefühl
Fähigkeit des Anhebens	normale Kraft	dzw.	limitiert	dzw.	unter Hilfe der Gegenseite	kein Anheben

Tabelle 4: Musculoskeletal Tumor Society Score (MSTS) - Untere Extremität

Punkte	5	4	3	2	1	0
Schmerz	kein Schmerz [keine Medis]	dzw.	mäßig/nicht behindernd [WHO Stufe 1]	dzw.	mäßig/zeitw. behindernd [WHO Stufe 2]	stark/ständig behindernd [WHO Stufe 3]
Funktion	keine Einschränkung	dzw.	Einschränkung bei Freizeitaktivität	dzw.	teilweise berufliche Einschränkung	vollständig berufliche Einschränkung
Emotionale Akzeptanz	begeistert	dzw.	zufrieden	dzw.	akzeptiert	ablehnend
Hilfsmittel	keine	dzw.	Bandagen	dzw.	Unterarmgehstütze/ein Stock	Unterarmgehstützen/ zwei Stöcke
Gehfähigkeit	keine Limitierung	dzw.	limitiert	dzw.	nur in Haus/Wohn.	nicht unabhängig
Gang	normal	dzw.	geringfügig verändert	dzw.	stark verändert	starke Beeinträchtigung

Aus den anästhesiologischen Prämedikationsprotokollen konnten das Gewicht und die Größe ermittelt werden und daraus der Body Mass Index (Abk. BMI) der Patienten bestimmt werden. Des Weiteren lieferten die Protokolle Daten über Komorbiditäten. Zur systematischen Auswertung wurden diese in 6 qualitative Gruppen unterteilt.

Tabelle 5: Qualitative Gruppen der Komorbiditäten mit ihren eingeschlossenen Erkrankungsbildern

Qualitative Gruppe	Beteiligte Erkrankungen (auszugsw.)
Adipositas	Nach WHO-Definition ab einem Körpermasseindex (BMI) von 30 kg/m ²
Diabetes Mellitus	DM Typ 1 und 2, andere Diabetes-Typen
Kardio-pulmonale Erkrankungen	Lungenerkrankungen (z.B. COPD, Lungenfibrose, Asthma), Herzerkrankungen (z.B. Myokardinfarkt, KHK)
Vaskuläre Erkrankungen	aHT, pAVK, TVT, Schlaganfall
Endokrine Erkrankungen	Schilddrüsenerkrankungen, Erkrankungen der Nebenniere, Störungen des Kalzium- und Knochen-Stoffwechsels, Störungen der Regulation des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushaltes
Andere Tumor-Erkrankungen	bösartige Tumorerkrankungen anderer Phänotypen

Bestand bei den Patienten eine tumorspezifische Erkrankung, wurde diese gesondert dokumentiert. Zu diesen Erkrankungen zählten u.a. Morbus Ollier, Maffucci-Syndrom und Multiple kartilaginäre Exostosen.

Labor: Entnommen wurden nur Daten über ggf. erhöhte Werte des Akutphaseprotein C-reaktives Protein (Abk. CRP). Der Cut-off Wert lag bei >0,5 mg/dl und wurde dokumentiert, sofern er vor einer Biopsie oder präoperativ diesen Wert überschritt.

Tumorpräsentation: Aus den pathologischen und radiologischen Befunden konnten die Tumorentität sowie Größe und Lokalisation der Tumoren entnommen werden. Die finale Diagnose der Entitäten wurden den Pathologieberichten des UKT entnommen. In einigen Fällen musste aufgrund nicht eindeutiger Befunde eine abschließende Diagnose im interdisziplinären

Tumorboard im Konsensus gestellt werden. Neben der eigentlichen Diagnose wurde zwischen primärem Tumor und sekundärem, bei Ursprung einer initial anderen Tumorentität, unterschieden. Die Lokalisations-Dokumentation der Tumoren wurde mit Hilfe der AO-Klassifikation (vgl. Tabelle 6) vorgenommen. Es wurde auf dieses System zurückgegriffen, um eine Standardisierung und eindeutige Zuordnung zu schaffen. Um einen exakteren Überblick zu bekommen, wurde die Lokalisation der Tumoren am Knochen in Abhängigkeit ihrer anatomischen Ausbreitung weiter unterteilt. So wurde am Röhrenknochen wie allgemein bekannt zwischen Epiphyse, Metaphyse und Diaphyse unterschieden. Innerhalb des Knochengewebes wurde die Ausbreitung folgendermaßen klassifiziert: Zentrale Lage in der Knochenspongiosa, peripher im Bereich der Kortikalis bzw. periostal ihr aufsitzend oder gesamte Infiltration von Spongiosa und Kortikalis.

Tabelle 6: angepasste AO-Klassifikation

Nummerierung der Körperregionen			
1 = Oberarm (Humerus)		6 = Becken	
2 = Unterarm (Radius bzw. Ulna)		7 = Hand	
3 = Oberschenkel (Femur)		8 = Fuß	
4 = Unterschenkel (Tibia bzw. Fibula)		9 = Schulter, Schädel	
5 = Wirbelsäule		10 = Thorax/Rippen	
Segmente innerhalb der Region			
1 = proximal / Handwurzel / Fußwurzel			
2 = diaphysär / Mittelhand / Mittelfuß			
3 = distal / Finger / Zehen			
Wirbelsäule		Becken	
1 = cervikal	3 = lumbal	1 = Os ilium	3 = Os pubis
2 = thorakal	4 = sakral	2 = Os ischii	

Bildgebung: Alle bildgebenden Daten wurden durch Sichtung der Arztbriefe und radiologischen Befunde validiert. Es wurde jeweils Datum und Verfahren (z.B. Röntgen, Schnittbildverfahren) der ersten Bildgebung dokumentiert. Lag zum Zeitpunkt des Erstkontakts am UKT bereits eine Fremdaufnahme vor, so wurde dies gesondert festgehalten und der Bildgebungs-Typ ermittelt. Da Informationen über die Größe der Tumoren und andere spezifische Informationen, wie die Bildung einer Tumormatrix oder die Tumordinfiltration, insbesondere der

Kortikalis-Ausdünnung und der extra-ossären Extension fehlten, wurden alle Aufnahmen durch den Verfasser begutachtet, analysiert und um die jeweiligen Parameter ergänzt.

Biopsie: Sofern am UKT eine Biopsie durchgeführt wurde, ist diese dokumentiert worden. Art der Durchführung und ggf. aufgetretene Komplikationen während oder nach der operativen Biopsie wurden nicht näher dokumentiert. Das histopathologische Ergebnis im Sinne einer vorläufigen Diagnose wurde dem Pathologiebefund entnommen. In manchen Fällen wurde im Rahmen der Biopsie der Tumor direkt kürettiert. Somit ist das entnommene Präparat nicht als Biopsat, sondern rein formal als Resektat zu werten. Demnach ist der histologische Befund der finalen Pathologie zugeordnet worden.

Operation: Die Daten der operativen Versorgung sind aus den OP-Berichten entnommen. Beim Typ der Operationsprozedur wurde nur zwischen Resektion und Kürettage unterschieden. Betrachtet wurden vor allem Besonderheiten der onkologischen Resektion. Insbesondere das Ausfräsen der Tumorköhle, als sog. Burring bekannt, wurde erfasst. Wurde v.a. bei Annahme einer malignen Entität eine adjuvante Therapie ins Operationsgebiet eingebracht, wurden verschiedene Adjuvantien typisiert: Kryotherapie, Phenol, Wasserstoffperoxid (H_2O_2), wasserfreier Ethylalkohol oder Wasserstoffperoxid- H_2O -Gemisch. Kam es zu einem knöchernen Defekt, welcher mit einem Ersatzmaterial gefüllt werden musste, so wurde zwischen Polymethylmethacrylat (Abk. PMMA) im Sinne eines artifiziellen Knochenfüllmaterials, autologem Knochentransplantat und Allograft unterschieden. Auch erfasst wurde die osteosynthetische Versorgung. Zur besseren Auswertung wurden folgende 5 Gruppen unterschieden: Keine Osteosynthese, Nagel, Fixateur interne, Fixateur externe und Plattenosteosynthese. Erfolgte die Rekonstruktion mit einer Tumorprothese, wurde dies separat erfasst. Zusätzlich wurde die Dauer der Operation in Minuten, das Alter des Patienten am Operationstag, sowie die Hospitalisierungsdauer in Tagen (d) ermittelt.

Pathologie: Zur Ermittlung der pathologischen Daten der Tumoren wurden die Befunde des pathologischen Institutes gesichtet. Dabei wurden den Berichten die maximale Tumorgöße, gemessen am pathologischen Resektat, entnommen. Die histologische Diagnose im Befund galt als Referenz für die finale Diagnose der Tumorpräsentation (vgl. Tumorpräsentation; S. 39). Sofern das Tumorgewebe histopathologisch differenziert und im Sinne eines Gradings beurteilt wurde, konnte dies festgehalten werden. Chondrogene Tumore werden üblicherweise in 4 Malignitätsgrade eingeteilt:

- G1 = gut differenziert
- G2 = mäßig differenziert
- G3 = schlecht differenziert
- G4 = nicht differenziert

Um die Ausdehnung der Tumorerkrankung hinsichtlich ihres Schweregrades besser beurteilen zu können, wurde in den meisten Fällen die Einteilung nach der TNM-Klassifikation (vgl. Tabelle 7) angegeben. War diese nicht aufgeführt, wurde sie anhand von pathologischem und radiologischem Befund nachträglich ermittelt und ergänzt.

Tabelle 7: TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC 2002 für maligne Knochentumore

T – Primärtumor
Tx = Primärtumor nicht beurteilbar
T1 = Tumor ≤ 8 cm in größter Ausdehnung
T2 = Tumor > 8 cm in größter Ausdehnung
T3 = diskontinuierliche Ausbreitung im primär befallenen Knochen
N – Regionale Lymphknoten
N0 = Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1 = regionären Lymphknotenmetastasen
M – Fernmetastasen
M0 = Keine Fernmetastasen
M1 = Fernmetastasen
M1a = Lunge
M1b = andere Fernmetastasen

Abhängig von Schweregrad und Stadium der Erkrankung können Rückschlüsse auf die Prognose und therapeutischen Konsequenzen geschlossen werden, weshalb bei jedem Tumor individuell das Tumorstadium ermittelt wurde. Als Basis der Tumorstadieneinteilung gelten die TNM-Klassifikation und der Malignitätsgrad (vgl. Tabelle 8).

Tabelle 8: Klassifikation der Tumorstadien nach UICC/AJCC 2002 für maligne Knochentumore des Erwachsenen

Stadium	Grading	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
IA	G1,2	T1	N0	M0
IB	G1,2	T2	N0	M0
IIA	G3,4	T1	N0	M0
IIB	G3,4	T2	N0	M0
III	jedes G	jedes T	N0	M0
IVA	jedes G	jedes T	N0	M1a
IVB	jedes G	jedes T	N1	jedes M
IV	jedes G	jedes T	jedes N	M1b

Entnommen wurden auch Informationen über den bei chirurgischer Therapie entstandenen Sicherheitsabstand zwischen Tumorgewebe und gesundem Gewebe, als sog. Resektionsrand bezeichnet. Dieser wurde in 5 Merkmale unterteilt:

- R0 > 1mm – Resektion mit Tumorzellabstand >1mm (echtes R0)
- R0 < 1mm – Resektion mit Tumorzellabstand <1mm (narrow R0)
- R1 – histopathologische Resttumoranteile
- R2 – makroskopische Resttumoranteile
- Rx – Kürettage bzw. nicht definierbar

Komplikationen: Mittels OP-Berichten und Entlassbriefen konnten intra- und postoperative Komplikationen identifiziert werden. Diese wurden separat voneinander dokumentiert und die Gesamtanzahl von Komplikationen ermittelt. Gesondert betrachtet wurde das Auftreten von pathologischen Frakturen, wobei

hier auf eine Differenzierung zwischen intra- und postoperativer Genese verzichtet wurde.

Erweiterte Therapie: Die erweiterte Therapie schließt alle nicht-operativen Behandlungsmodalitäten ein. Es wurde zwischen Radio- und Chemotherapie sowie neoadjuvanter und adjuvanter Durchführung unterschieden. Neben der Bestrahlungsdosis in Gray (Abk. Gy) wurden auch die verwendeten Chemotherapeutika erfasst. Alle Daten wurden aus Tumorboard-Protokollen bzw. Berichten der Onkologie und Strahlentherapie entnommen.

Post-OP Kontrolle: Erfasst wurde die Zeit in Tagen (Abk. d) von der Entlassung des stationären oder ambulanten Krankenhausaufenthaltes bis zum ersten postoperativen Kontrolltermin. Falls eine Bildgebung im Rahmen der Kontrolle angefertigt worden ist, wurde diese näher typisiert. Dokumentiert wurde auch, ob und in welcher Art die Patienten Auffälligkeiten, insbesondere im Sinne einer Komplikation, beklagten.

Nachsorgeuntersuchung (Follow-Up): Als Zeitraum der Nachsorgeuntersuchung wurde die Dauer zwischen stationärer bzw. ambulanter Krankenhausentlassung (bei Rezidiven nach primärer operativer Versorgung) und letztem Follow-Up Kontrolltermin am UKT definiert, sofern dies aus den Akten ersichtlich hervorging. Die im Rahmen der Nachsorge bevorzugte Art der Bildgebung wurde dokumentiert, sowie das Auftreten von Auffälligkeiten in diesem Zeitintervall. Der Status des Patienten am Ende der Nachsorgeuntersuchung wurde in 4 standardisierte Gruppen eingeteilt:

- AWD – alive with disease
- NED – no evidence of disease
- DOD – dead of disease
- N/A – not available

Zusätzlich wurde erneut das Bewegungsausmaß anhand des Musculoskeletal Tumor Society Score (MSTS) (vgl. Tabellen 3 und 4; S. 38) individuell bei allen Patienten im Verlauf bestimmt. Kam es im Nachsorgezeitraum zum Auftreten von

Rezidiven oder Metastasen wurde das Alter zum Zeitpunkt des Auftretens dokumentiert sowie die Zeitspanne zwischen operativer Versorgung des Primarius und dem Auftreten des Rezidivs bzw. der Metastase in Monaten. Weiter wurde differenziert, ob es sich bei dem Rezidiv um ein Lokalrezidiv oder einer Metastase handelte. Lungenmetastasen wurden gesondert dokumentiert. Mittels der AO-Klassifikation (vgl. Tabelle 6; S. 40) wurde die Rezidiv-/Metastasen-Lokalisation beschrieben. Alle weiteren Daten und Informationen bezüglich des Rezidivs wurden in einer separaten Excel®-Tabelle gesammelt. Die Überlebenszeit wurde über die Zeitspanne zwischen dem Datum der Erstvorstellung am Universitätsklinikum bis zum Datum des Todes bzw. des letzten bekannten Nachsorgetermins am UKT in Monaten definiert.

Weitere Tumorpräsentation: Bei einigen wenigen Patienten wurden im Rahmen der Staging-Untersuchung oder im Verlauf weitere Tumormanifestationen entdeckt. Handelte es sich dabei um eine andere knorpelbildende Tumorentität, so wurden diese separat in einer zweiten Excel®-Tabelle nach den gleichen Kriterien und Parametern (vgl. 2.2.1 Erfasste Parameter; S. 36) erfasst.

Rezidiv: Sind im Verlauf der Nachsorgeuntersuchung Rezidive oder Metastasen aufgetreten, wurden gesichtete Daten nach dem gleichen Schema wie beim Primarius (vgl. 2.2.1 Erfasste Parameter; S. 36) in einer gesonderten Excel®-Tabelle zusammengetragen. Mehrere oder folgende Rezidive wurden in einer für sich jeweils eigens angelegten Tabelle bearbeitet.

2.3 Auswertung der Daten

Die deskriptive Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mittels sog. Pivot-Tabellen innerhalb der Excel® Arbeitsblattdatenbank. Dies ermöglichte die graphische Darstellung und Analyse aller relevanten Parameter, ohne erneut Einfluss auf die Ausgangsdaten nehmen zu müssen. Die inferenzstatistische Datenanalyse erfolgte entitätenspezifisch mit SPSS Statistics (Version 28.0.0.0) von IBM®. Zur Durchführung der deskriptiven Statistik wurde vorab das Skalenniveau auf latente und manifeste Merkmale der betrachteten

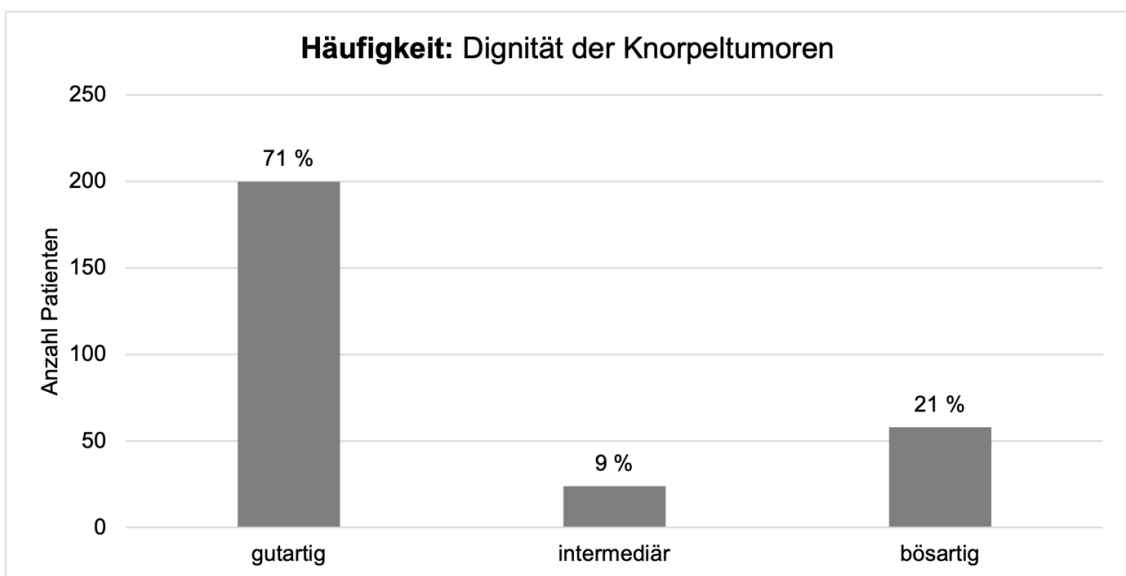
Charakteristika geprüft. Zeigte sich eine qualitative Merkmalsausprägung wurde die operationalisierte Häufigkeitsverteilung unter Angaben der absoluten Häufigkeit (Anzahl n) und der relativen Häufigkeit in Prozent, sowie in ausgewählten Fällen der Modalwert (häufigster Wert) ermittelt. Als graphische Darstellungsform für diese Auswertung wurde wegen der Übersichtlichkeit das Balkendiagramm gewählt. Bei Merkmalen mit stetiger Ausprägung wurde generell der Mittelwert bestimmt, sofern es sich um eine hinreichende Normalverteilung mit wenigen Ausreißern handelte. War diese Voraussetzung nicht gegeben, wurde auf die Berechnung des Medians zurückgegriffen. Zusätzlich wurden zur Beschreibung der Datenverteilung auch das Minimum und Maximum angegeben. Um einen Überblick zu geben, wurden Boxplots verwendet. Zur detaillierteren Übersicht sowie der Abschätzung der Verteilung wurden die quantitativen Variablen teilweise in Klassen zusammengefasst und in Histogrammen dargestellt. Für die Auswertung der mittleren Überlebenszeit sowie der 5-Jahres-Überlebensrate in der Patientengruppe mit intermediären und malignen Tumoren kam die Kaplan-Meier-Analyse zum Einsatz. Dargestellt wurden die Berechnungen der Überlebenszeitanalysen in typischen treppenförmigen Kaplan-Meier-Diagrammen. Wurde es notwendig unterschiedliche Kaplan-Meier-Analysen miteinander zu vergleichen, kam der Log-Rank-Test zum Einsatz. Die Untersuchung und Interpretation von Zusammenhängen erfolgte nach Überprüfung aller Voraussetzungen durch die Bildung von Korrelationskoeffizienten nach Neyman-Pearson (Chi-Quadrat-Test). Bei unzureichender Patientenanzahl erfolgte die Analyse durch den exakten Test nach Fisher. Zur Untersuchung von Unterschieden von Mittelwerten bzw. zentralen Tendenz und Häufigkeiten wurde abhängig von Anzahl und Voraussetzung der Binomial-Test, t-Test oder Mann-Whitney-U-Test verwendet. Generell wurde das Signifikanzniveau vor Berechnung aller Korrelationen und Unterschiede auf $p < 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Knorpelbildende Tumoren

Insgesamt konnte ein Kollektiv von 282 Patienten mit knorpelbildenden Tumoren in die Datenbank aufgenommen werden. Von diesen hatten 200 (71%) gutartige Tumore, 24 (9%) konnten der intermediären Gruppe zugeschrieben werden und 58 (21%) hatten bösartige Knorpeltumoren (vgl. Abbildung 1).

Abbildung 1: Verteilung der Dignität der knorpelbildenden Knochentumoren von 2005 bis 2019 mit Anzahl und Anteil (in %) am Gesamtkollektiv



Die folgende Tabelle 9 gibt einen Gesamtüberblick über alle Tumorentitäten mit Anzahl und Anteil (in %) am Gesamtkollektiv der knorpelbildenden Knochentumoren.

Tabelle 9: Gesamtüberblick aller knorpelbildenden Tumorentitäten mit Anzahl und Anteil (in %) am Gesamtkollektiv

Tumor Entität	Anzahl (n)	Anteil gesamt (%)
gutartig	200	71
Chondroblastom	2	0,7
Chondromyxoidfibrom	5	1,8
Osteochondrom	124	44,0
Multiple kartilaginäre Exostosen	26	9,2
Enchondrom	42	14,9
Knochenenchondromatose	1	0,4
intermediär	24	9
Atypischer kartilaginärer Tumor	16	5,7
Synoviale Chondromatose	8	2,8
bösartig	58	21
Konventionelles CS	40	14,1
Sekundäres CS	5	1,8
Mesenchymales CS	1	0,4
Dedifferenziertes CS	3	1,1
Extraskelettales CS	9	3,2
Gesamt	282	

Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung konnten insgesamt 156 (55,3%) männliche und 126 (44,7%) weibliche Patienten identifiziert werden. Abbildung 2 gibt die geschlechterspezifische Verteilung innerhalb der Dignitäten mit Anzahl und Anteil an der jeweiligen Dignität wieder.

Abbildung 2: Geschlechtsverteilung innerhalb der Dignitäten von Knorpeltumoren mit Anzahl und Anteil (in %)

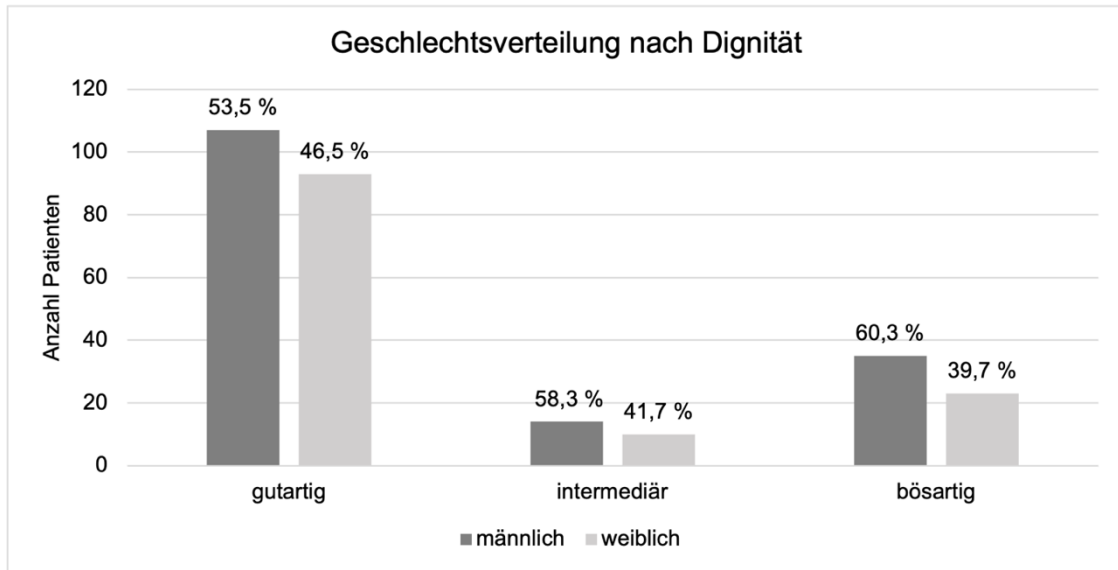
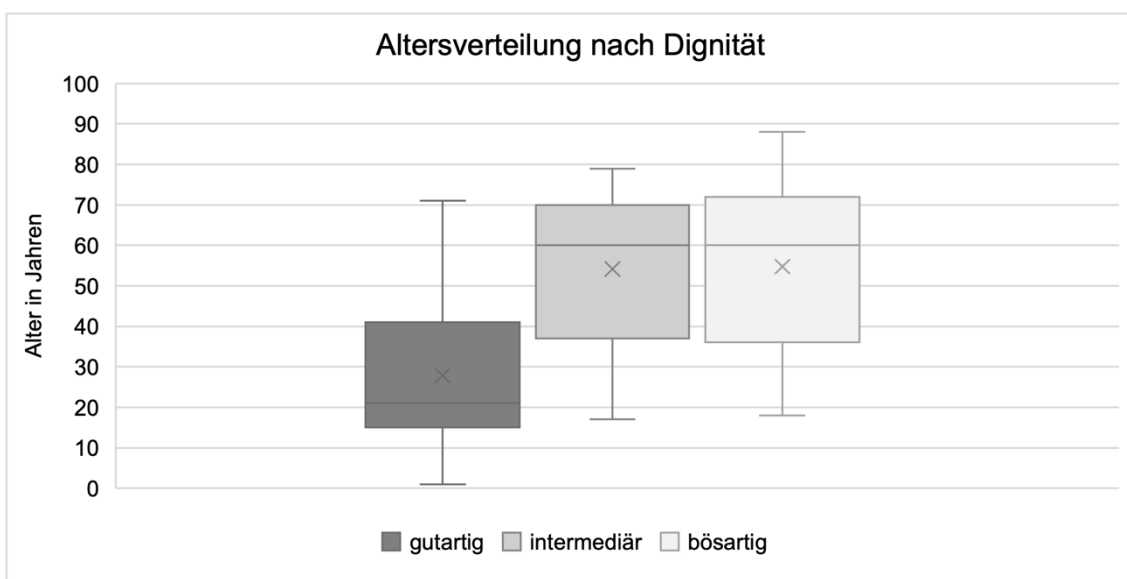


Abbildung 3 spiegelt die Altersverteilung innerhalb der Dignitäten wider: Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose einer gutartigen Neoplasie lag bei 28 Jahren (Minimum 1 Jahr; Maximum 79 Jahre). Bei den lokal aggressiven Entitäten lag das mittlere Erkrankungsalter im Kollektiv bei 57 Jahren. Der Altersspannweite bei malignen Knorpeltumoren reichte von 18 bis 88 Jahren. Das Durchschnittsalter lag bei 55 Jahren.

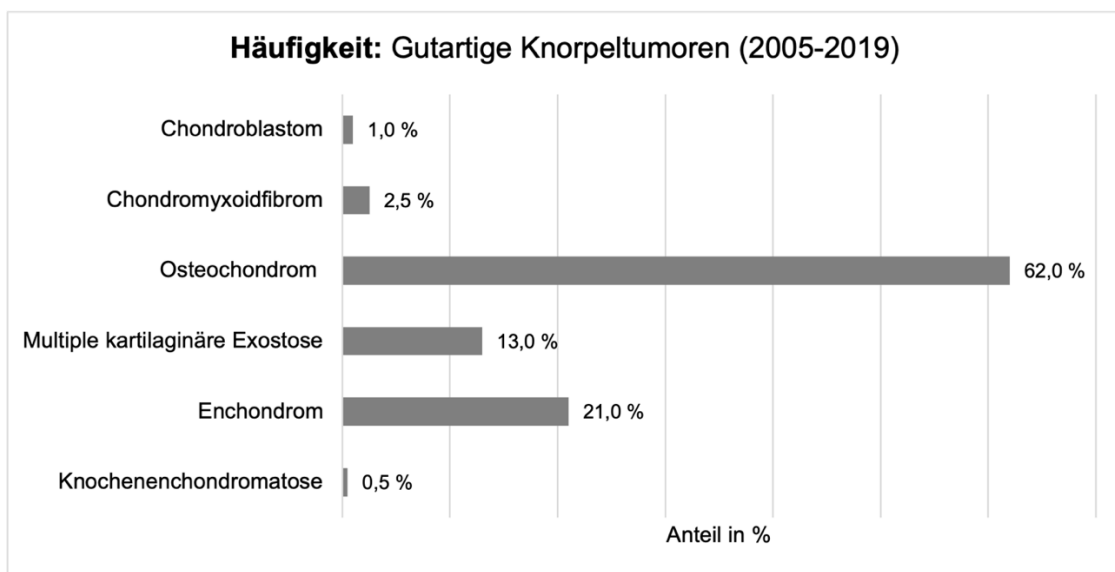
Abbildung 3: Altersverteilung innerhalb der Dignitäten



3.2 Gutartige Tumoren

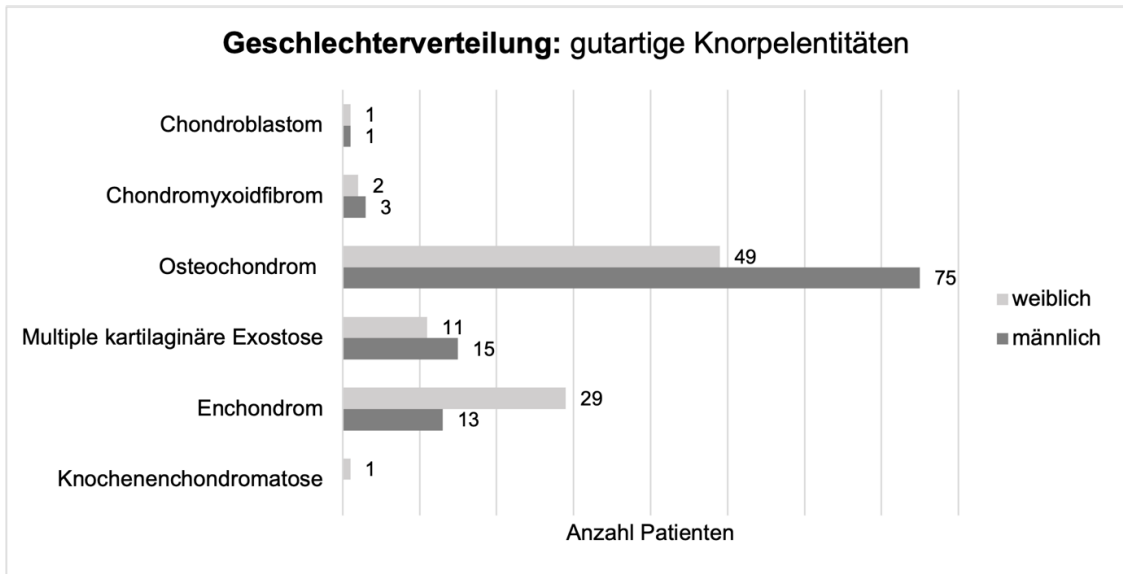
Den größten Anteil am gesamten Kollektiv hatten die gutartigen Tumoren. Insgesamt konnten 200 (70,9%) Tumoren gefunden werden. Als häufigste Entität trat das Osteochondrom in 62% der Fälle in Erscheinung, gefolgt vom Enchondrom (21%). Abbildung 4 gibt eine Übersicht über die Häufigkeit (in %) aller gefundenen benignen Knorpeltumoren.

Abbildung 4: Übersicht benigner Tumoren mit Anteil (in %) an allen gutartigen Knorpeltumoren im Kollektiv



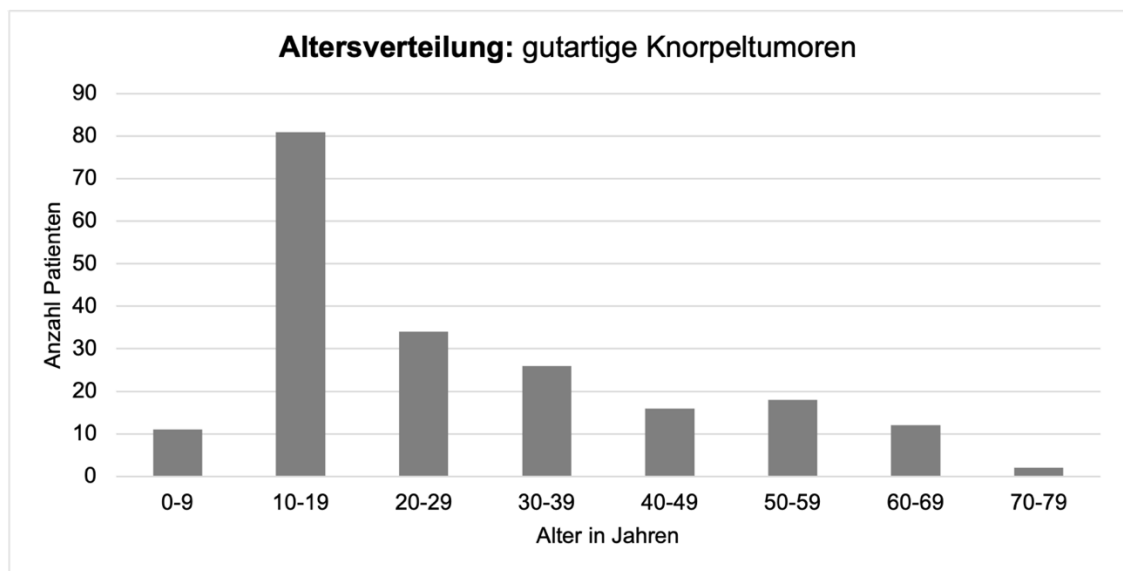
Von den 200 Patienten mit benignen Tumoren waren 107 (53,5%) männlichen Geschlechtes und 93 (46,5%) konnten weiblichen Patienten zugeordnet werden. Die folgende Abbildung 5 gibt eine Übersicht über die geschlechtsspezifische Verteilung innerhalb der einzelnen gutartigen Knorpelentitäten im Kollektiv.

Abbildung 5: Geschlechtsverteilung einzelner gutartiger Knorpeltumoren im Kollektiv



In unserer Zusammenstellung zeigte sich ein eindeutiger Erkrankungsgipfel der benignen Knorpeltumoren in der zweiten Lebensdekade mit mehr oder weniger konstant abnehmender Prävalenz bis ins hohe Alter. Nur 11 (5,5%) Patienten waren jünger als 10 Jahre. Ein Auftreten gutartiger Tumoren nach dem Erreichen des 70. Lebensjahres war ausgesprochen selten (n=2; 1%).

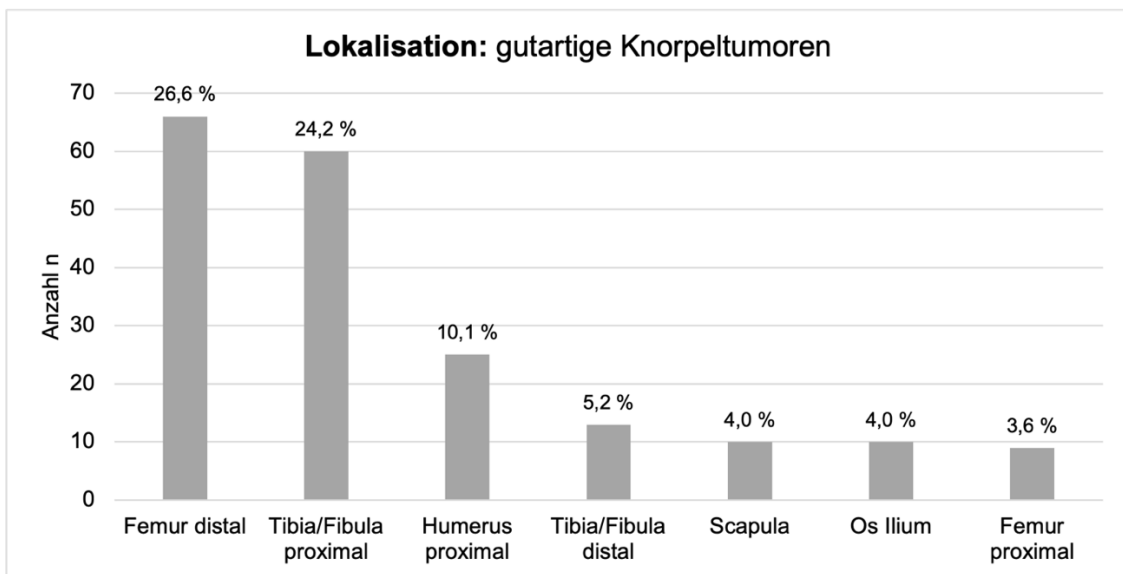
Abbildung 6: Altersverteilung gutartiger Knorpeltumoren im Kollektiv



Den folgenden Angaben aus Abbildung 7 liegen den bei 200 Patienten insgesamt 248 identifizierten gutartigen Knorpeltumoren zugrunde. Etwa die Hälfte der

Tumoren war an der unteren Extremität in Kniegelenksnähe lokalisiert, wobei die am meisten bevorzugte Stelle der distale Oberschenkel war. Generell waren die Extremitäten häufiger betroffen als das Achsenskelett. Nur in ca. 3% der Fälle waren folgende Regionen betroffen: Finger, Fußphalangen, Rippen und Oberarmschaft. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden Lokalisationen mit einer Häufigkeit von 2% oder weniger nicht angegeben.

Abbildung 7: Häufigste Lokalisationen von benignen Knorpeltumoren aus der Statistik von 2005 bis 2019



Bezüglich des Vorhandenseins von Komorbiditäten wurde bei 55 Patienten (27,5%) mit gutartigen Knorpeltumoren mindestens eine Erkrankung ermittelt. Diese konnte in jeweils etwa 30% einer endokrinen Ätiologie (n=19; 34,5%) oder einer Adipositas (n=16; 29,1%) mit einem durchschnittlichen BMI von 33,1 kg/m² zugeordnet werden. In 14 (25,5%) Fällen präsentierten sich die Patienten mit einer kardiovaskulären Grunderkrankung.

3.2.1 Chondroblastom

Im Kollektiv ist das Chondroblastom in zwei Fällen histopathologisch gesichert worden, was einen Anteil von 0,7% des Gesamtkollektives sowie 1% aller benignen Tumoren ausmachte. Damit war es der seltenste gutartige

Knorpeltumor. In unserer Kohorte ist das Chondroblastom nur primär aufgetreten.

Lokalisation: In beiden Fällen war der Tumor in den langen Röhrenknochen (distales Femur und proximaler Humerus) entstanden und war in zentraler epiphysärer Knochenlokalisation gelegen.

Alters- und Geschlechtsverteilung: Es waren jeweils ein Mann und eine Frau betroffen. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 19,5 Jahren (17 und 22 Jahre).

Klinik: Beide Patienten stellten sich primär in der Klinik vor. Klinisch konnte bei beiden Patienten eine Schmerzsymptomatik erhoben werden. Dabei wurde der Schmerz bei einem Patienten durch lokalen Druck ausgelöst, während beim anderen eine höhere Belastung ausschlaggebend war. Die Einnahme von Analgetika war in keinem Fall notwendig, ebenso gab es keine Auffälligkeiten bei der körperlichen Untersuchung (pDMS). Eine pathologische Fraktur konnte in keinem der Fälle eruiert werden. Die Zeit zwischen Schmerzbeginn im Sinne der Tumorregistrierung und Erstvorstellung im Krankenhaus lag bei 9 bzw. 12 Monaten. Es konnte ein MSTS Punktwert von 25 und 26 Punkten ermittelt werden. Ein Patient wies eine endokrine Komorbidität auf.

Radiologie: In beiden Fällen stellten sich die Patienten mit bereits durchgeführter MRT-Schnittbildgebung (Fremdaufnahmen) am UKT vor. Bei einem Patienten wurde vorab zusätzlich eine Röntgenaufnahme angefertigt. Die radiologisch gemessenen Tumorgrößen ergaben 2,1 cm und 2,2 cm. Eine Ausdünnung der Knochenkompakta oder ein extraossäres Tumorwachstum konnte nicht festgestellt werden. Lediglich in einem Fall war eine Matrixkalzifikation des Tumors zu erkennen.

Biopsie: Auf eine Biopsie wurde in beiden Fällen verzichtet.

Therapie: Das Chondroblastom wurde in allen Fällen durch eine Kürettage reseziert. Zusätzlich wurde im Fall mit Lokalisation am distalen Femur eine Spongiosaplastik mit autologem Knochentransplantat durchgeführt. Der

operative Eingriff dauerte im Schnitt 60 Minuten. Die Hospitalisierungsdauer variierte mit 1 und 5 Tagen. Post-operativ wurde eine im Verlauf regrediente Hypästhesie bei einem Patienten als Komplikation vermerkt.

Pathologie: Die am Resektat gemessenen Tumorgrößen beliefen sich auf 3,1 bzw. 3,5 cm.

Nachsorgeuntersuchung: Eine postoperative Nachkontrolle fand am 17. respektive 18. Tag statt. In einem Fall wurde eine röntgenologische Kontrollaufnahme durchgeführt. Das Follow-Up wurde in einem Fall über einen Zeitraum von 24 Monaten weitergeführt. Das Röntgen war die Bildgebung der Wahl. Bei keinem Patienten konnte ein Rezidiv nachgewiesen werden. Das Bewegungsausmaß wurde im Nachsorgeintervall bei beiden mit 30 Punkten angegeben.

3.2.2 Chondromyxoidfibrom

Das Chondromyxoidfibrom war mit 5 Fällen die zweitseltenste benigne Tumorentität. Es hatte damit einen Anteil von 1,8% an allen knorpelbildenden Tumoren und machte nur 2,5% der benignen Tumoren aus. Es ist wie das Chondroblastom nur primär aufgetreten.

Lokalisation: In drei Beobachtungen (60%) waren die Tumoren an der unteren Extremität anzutreffen. Dabei waren distales Femur, proximale Tibia und das proximale Fußskelett betroffen. Die beiden anderen Lokalisationen beschränkten sich auf das Os Ilium und den distalen Humerus. An den betroffenen Röhrenknochen zeigte sich der Tumor gehäuft (n=2) an der Metaphyse, während in einem Fall ein epiphysärer Befall beschrieben war. Die Lage innerhalb des Knochens verteilte sich zu etwa gleichen Teilen (n=2) auf zentral-ossär als auch peripher der Kortikalis aufsitzend. Ein Chondromyxoidfibrom (5,0 cm) infiltrierte sämtliche Kortizes an der proximalen Tibia.

Alter- Geschlechtsverteilung: Drei Patienten (60%) waren männlichen und zwei (40%) weiblichen Geschlechtes. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 38 Jahren, wobei der jüngste Patient 16 Jahre und der älteste 48 Jahre alt waren.

Klinik: Alle Patienten stellten sich primär in der Klinik vor. Anamnestisch konnte bei allen eine positive Schmerzsymptomatik erhoben werden. Dabei zeigte sich bei 2 Patienten (40%) eine lokale Druckdolenz und bei n=1 (20%) ein durch leichte Belastung provoziertes Schmerz. In weiteren 2 Fällen (40%) wurden Schmerzen in Ruhe angegeben. Analgetika Einnahme war in einem Fall (20%) von Nöten. Diese wurden mit Medikamenten der WHO Stufe 1 therapiert. Es wurden keine Auffälligkeiten in der pDMS Untersuchung beobachtet. Die Zeitspanne zwischen erstmaligem Auftreten von Schmerzen und Erstvorstellung im Krankenhaus lag zwischen 3 und 30 Monaten (Median: 6,0 Monate). Es konnte ein MSTs Punktwert von minimal 24 und maximal 27 Punkten (Mittelwert: 26 Punkte) ermittelt werden. Bei n=2 (40%) konnte mindestens ein komorbider Risikofaktor ermittelt werden. Dieser erwies sich bei einem Patienten als kardiovaskuläre Vorerkrankung, während im zweiten Fall eine endokrine Erkrankung und zusätzlich ein Diabetes Mellitus zu nennen waren. Der durchschnittliche BMI lag bei 26,6 kg/m² (Mittelwert).

Radiologie: In allen Fällen stellten sich die Patienten mit bereits durchgeführter MRT-Schnittbilddiagnostik und konventioneller Röntgenuntersuchung am Klinikum vor. Die radiologisch gemessene Tumorgröße war im Mittel bei 3,0 cm. Zu einer Verdünnung der Knochenkortikalis kam es in zwei Fällen (40%). Eine extraossäre Weichteilexpansion konnte bei einem (20%) der Chondromyxoidfibrome festgestellt werden. In keinem der Fälle war eine chondrale Ossifikation des Tumors zu erkennen.

Biopsie: Eine Biopsie wurde in 2 Fällen (40%) durchgeführt. Alle Biopsien waren histologisch mit der finalen Diagnose übereinstimmend. Bei 3 Patienten (60%) wurde im Rahmen der Probenentnahme eine vollständige Tumorkürettage durchgeführt.

Therapie: In unserer Statistik wurde das Chondromyxoidfibrom größtenteils (n=4; 80%) durch eine Kürettage reseziert. Ein weichteilinfiltrierender Tumor (20%) wurde durch eine en-bloc Resektion entfernt. Intraoperativ wurde die Tumorkhöhle in einem Fall (20%) mit einer Hochgeschwindigkeitsfräse (engl. high-speed burring) behandelt und anschließend mit einem Adjuvantium (Wasserstoffperoxid-H₂O-Gemisch) gespült. In einer anderen Operation wurde nur eine Phenol-Instillation durchgeführt. Somit wurde insgesamt bei 2 Operationen (40%) eine intraoperativ adjuvante Therapie angewandt. Eine Spongiosaplastik wurde bei drei Eingriffen (60%) realisiert. Diese konnte in zwei Fällen (40%) mit autologem Knochentransplantat und bei einem Patienten (20%) mit Allograft umgesetzt werden. Der operative Eingriff dauerte im Schnitt 50 Minuten. Die Hospitalisierungsdauer variierte mit 2 bis 5 Tagen (Median: 4 Tage).

Pathologie: Die am Resektat gemessene Tumorgröße belief sich im Durchschnitt auf 3,2 cm.

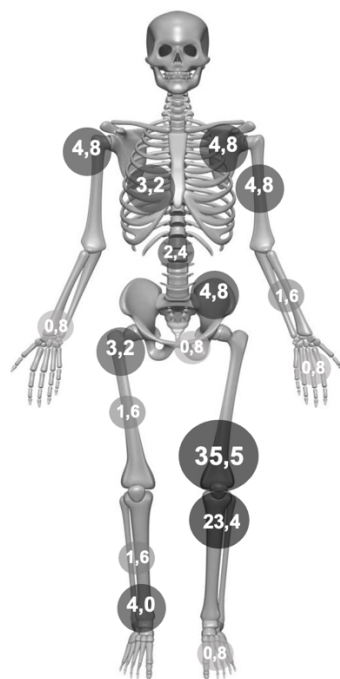
Nachsorgeuntersuchung: Eine Follow-Up Kontrolle wurde in 3 Fällen (60%) über einen medianen Zeitraum von 5 Monaten durchgeführt. Das Röntgen war mit n=2 (67%) die Bildgebung der Wahl, gefolgt vom MRT (n=1; 33%). Das Bewegungsausmaß wurde im Nachsorgeintervall mit 29 Punkten im Schnitt angegeben (Minimum 27; Maximum 30). Bei keinem Patienten konnte ein Rezidiv nachgewiesen werden.

3.2.3 Osteochondrom

In der Sammelstatistik konnte das Osteochondrom als solitäre Exostose in 124 Fällen gesichert werden und war mit 44% der häufigste Knorpeltumor überhaupt. Zugleich war er mit einem Anteil von 62% auch der häufigste der gutartigen Tumoren. Zählt man die Multiplen kartilaginären Exostosen als Unterentität hinzu, kommt man sogar auf ein Kollektiv von insgesamt 150 Fällen (Anteil von 53,2% aller knorpelbildenden Tumoren und 75% der benignen Tumoren). Alle osteochondromatösen Exostosen sind als primäre Knochengeschwülste aufgetreten. Im Folgenden werden nur die solitären Osteochondrome behandelt.

Lokalisation: Häufigste Lokalisation der solitären Osteochondrome waren die langen Röhrenknochen der unteren Extremität. Insbesondere die kniegelenkbildenden Knochen waren in mehr als der Hälfte prädisponierte Stellen: Das distale Femur war in 44 Fällen (35,5%) betroffen, direkt gefolgt von der proximalen Tibia/Fibula mit n=29 (23,4%). Zur besseren Übersichtlichkeit wurden alle weiteren Lokalisationen in Abbildung 8 angegeben. Die Metaphyse war mit n=74 (75,5%) die am häufigsten betroffene Region an den Röhrenknochen. Eine epiphysäre Beteiligung präsentierte sich in n=7 (7,1%), während an der Diaphyse bei 17 Patienten (17,3%) eine kartilaginäre Exostose gefunden wurde.

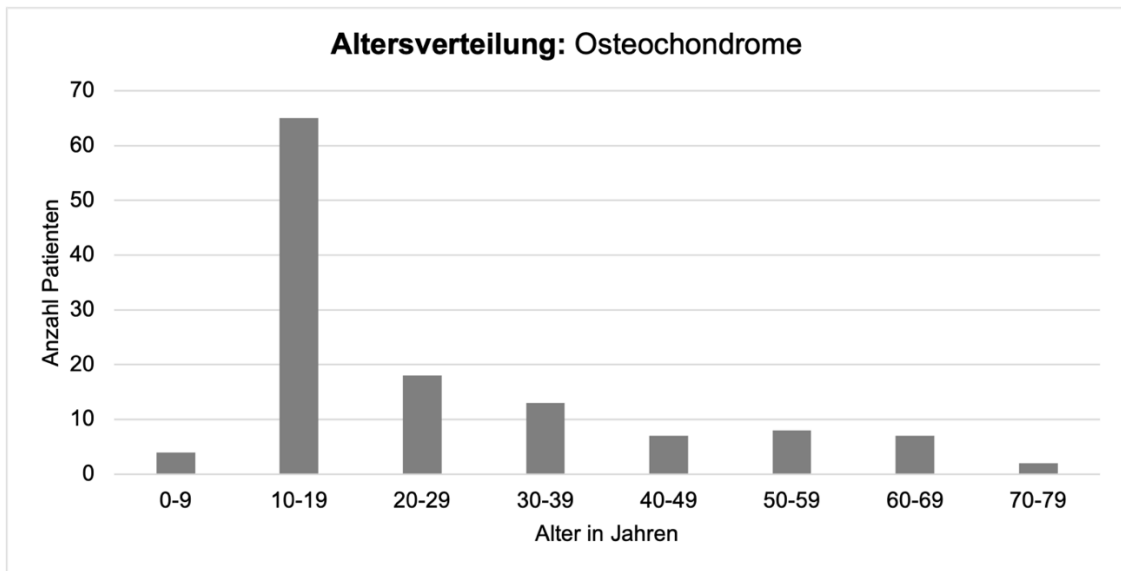
Abbildung 8: Prozentuale Verteilung der solitären Osteochondrome am Skelett (Zahlenangaben in %).



Alter- Geschlechtsverteilung: Statistisch konnten 75 Patienten (60%) dem männlichen Geschlecht zugeordnet werden, während n=49 (40%) Frauen waren. Das mediane Alter bei Entdeckung bzw. symptomatisch gewordener Läsion lag bei 19 Jahren und damit in der zweiten Lebensdekade, in welcher bei 65 Erkrankten (52,4%) ein Osteochondrom gesichert wurde (vgl. Abbildung 9). Es

zeigt sich eine abnehmende Prävalenz mit zunehmendem Alter im Krankengut. Der jüngste Patient war bei Erstvorstellung 5 Jahre und der älteste 77 Jahre.

Abbildung 9: Altersverteilung der Osteochondrome im Kollektiv



Klinik: 106 Patienten (85,5%) stellten sich primär am Universitätsklinikum vor. Sekundär mit bereits durchgeführter Biopsie extern oder nach Operation in einer auswärtigen Klinik jeweils n=3 (2,4%). Im Rahmen einer Wiedervorstellung, nach primärer Vorstellung außerhalb des Einschlusszeitraumes, kamen n=12 (9,7%) erneut ans Klinikum. Klinisch zeigte sich nur bei einem Probanden (0,8%) eine pathologische Fraktur. Anamnestisch konnte bei 94 Patienten (76%) eine positive Schmerzsymptomatik erhoben werden. Die Schmerzen wurde meist durch geringe Belastung (n=34; 36%) provoziert. Bei 21 Patienten (22%) führte Druckschmerz, seltener starker Belastungsschmerz (n=12; 13%) oder Bewegungsschmerz (n=13; 14%) zur ärztlichen Konsultation. In 13 Fällen (14%) wurden Schmerzen in Ruhe angegeben. Es wurden nur in 11 Fällen (12%) Analgetika eingenommen. Therapiert wurde ausschließlich mit Medikamenten der WHO Stufe 1. Die pDMS-Untersuchung zeigte bei 11 Patienten (9%) eine hauptsächlich sensomotorische Einschränkung und in n=1 (0,8%) kam es sogar zu einer vollständigen Parese des Nervus peroneus im Bereich des Planum popliteum. Die Zeit zwischen Beginn klinischer Symptome und Konsultation eines Arztes lag bei 0 bis 120 Monaten (Median: 6,0 Monate). Der MSTS-Score wurde

mit minimal 19 und maximal 30 Punkten (Median: 27 Punkte) ermittelt. Es konnte bei n=26 (21%) der Osteochondromträger mindestens ein komorbider Einflussfaktor gefunden werden. Als häufigste Komorbidität (n=9; 35%) kristallisierte sich die Adipositas mit einem durchschnittlichen BMI von 33,0 kg/m² heraus, gefolgt von Hormon- und Stoffwechselerkrankungen bei n=7 (27%). Seltener konnten vaskuläre Gesundheitsproblematiken (n=5; 19%) beobachtet werden. Der durchschnittliche BMI eines Patienten mit Osteochondrom lag bei 22,9 kg/m² und damit laut WHO-Klassifikation im Normbereich.

Radiologie: In 100 Fällen (81%) stellten sich die Patienten bereits mit durchgeführter Bildgebung (Fremdaufnahmen) in der Klinik vor. Bei 52 Trägern (52%) wurden auswärtig eine Schnittbildgebung (CT n=4; MRT n=48) sowie ein Röntgen durchgeführt. Während in 25 Fällen (25%) nur ein Schnittbildverfahren (CT n=7; MRT n=18) gemacht wurde, konnte man bei n=23 (23%) auf eine alleinige Röntgendiagnostik zurückgreifen. Insgesamt war die häufigste Wahl bei der diagnostischen Bildgebung das MRT-Schnittbildverfahren mit n=71 (57%). Die radiologisch gemessene Tumorgröße war im Mittel bei 3,9 cm. Allgemein hatten Tumoren des Achsenskeletts eine Durchschnittsgröße von 4,6 cm, während Exostosen an den Extremitäten mit 3,8 cm im Schnitt etwas kleiner waren (p=0,054). Zu einer Ausdünnung der Kortikalis kam es in 7 Fällen (6%).

Biopsie: Eine Probengewinnung wurde in 6 Fällen (5%) durchgeführt. 5 Biopsien (83%) waren histologisch mit der finalen Diagnose übereinstimmend. Bei einem Osteochondromträger wurde nur unzureichendes Material fixiert.

Therapie: Bei n=121 (98%) der operativ versorgten Exostosen wurde eine Resektion im Sinne einer Abtragung von der Knochenaußenfläche durchgeführt. Außerhalb der Norm wurde ein Osteochondrom (0,8%) im Rahmen einer Kürettage reseziert. Zwei Träger (1,6%) wurden konservativ behandelt. Nur in einem Fall war eine Auffüllung des Knochendefekts mit artifiziellem Knochenmaterial (PMMA) notwendig. Ebenso wurde nur eine osteosynthetische Versorgung mittels Platte (jeweils n=1; 0,8%) vorgenommen. Der operative

Eingriff dauerte im Schnitt 35 Minuten. Die Hospitalisierungsdauer variierte vom ambulanten Aufenthalt bis 8 Tage (Median: 3 Tage).

Pathologie: Die am Resektat gemessene Tumorgroße belief sich im Durchschnitt auf 4,0 cm. Das größte resezierte Osteochondrom im Kollektiv maß 11 cm.

Nachsorgeuntersuchung: Eine Nachsorgeuntersuchung wurde in 11 Fällen (9%) über einen medianen Zeitraum von 19 Monaten durchgeführt. Das Röntgen war mit n=10 (91%) die Bildgebung der Wahl. In einem Fall wurde das CT (n=1; 9%) gewählt. Der MSTS-Score wurde im Nachsorgeintervall mit 29 Punkten im Schnitt ermittelt (Minimum 19; Maximum 30). Bei 3 Patienten (2,4%) konnte ein Lokalrezidiv nachgewiesen werden, von denen sich im Verlauf zwei Betroffene einer erneuten operativen Abtragung unterzogen. Die Zeit zwischen operativer Versorgung und Auftreten des Lokalrezidivs lag im Mittel bei 24 Monaten. Es konnte ein weiterer Patient ermittelt werden, bei welchem es zu einer sekundären Malignisierung gekommen war (vgl. sekundäre Chondrosarkome, S. 85). Damit betrug das Entartungsrisiko in ein sekundäres Chondrosarkom im Kollektiv 0,8% (n=1; ausgehend von insgesamt 125 Trägern).

3.2.3.1 Multiple kartilaginäre Exostosen

Als hereditäre Variante der Osteochondrome konnte die Erkrankung der Multiplen kartilaginären Exostosen primär bei 29 Patienten des Kollektivs bestätigt werden. Jedoch ist es bei 3 Patienten zu einer Entartung einer Exostose gekommen, weshalb diese Fälle statistisch in der Gruppe der sekundären Chondrosarkome geführt werden. Somit beträgt die Prävalenz unter allen Knorpeltumoren, ausgehend von 26 Erkrankten, 9,2%. Mit einem Anteil von 13% ist es die dritthäufigste Erkrankung unter den gutartigen Tumoren.

Lokalisation: Angesichts der Tatsache des polyostotischen Auftretens der Tumoren konnte beim MKE-Erkrankten durchschnittlich drei Loci identifiziert werden. Insgesamt präsentierten sich die 26 Patienten in unserer Sammelstatistik mit 70 kartilaginären Läsionen. Dabei war der Großteil der

Exostosen an der proximalen Tibia/Fibula (n=20; 29%) zu finden, gefolgt von der distalen Femurmetaphyse mit n=15 (21%). Weitere betroffene Regionen waren die distale Tibia/Fibula in 8 Fällen (11%) und mit jeweils n=4 (6%) der Schultergürtel, das Becken und der distale Unterarm.

Alter- Geschlechtsverteilung: Männliche Patienten waren mit n=15 (58%) häufiger betroffen als Frauen (n=11; 42%). Das mittlere Alter bei ärztlicher Erstvorstellung lag bei 22 Jahren. Der jüngste Patient wurde bereits mit einem Jahr vorstellig und der älteste war 56 Jahre.

Klinik: 16 Patienten (62%) stellten sich primär in der Klinik vor. Sekundär nach einer Operation in einer Fremdklinik n=2 (8%). Im Rahmen einer Wiedervorstellung bei bekannter Erkrankung kamen n=8 (31%). Anamnestisch konnte bei n=17 (65%) eine positive Schmerzsymptomatik erhoben werden. Am häufigsten klagten die Patienten über Schmerzen bei leichter Belastung (n=8; 47%). Eine druckdolente Exostose führte 4 Patienten (24%) in die Klinik. Eine Person (6%) gab an bei Bewegung Schmerzen zu verspüren. In 4 Fällen (24%) wurden Schmerzen in Ruhe angegeben. Trotz der Beschwerden musste niemand Analgetika einnehmen. Bei insgesamt n=6 Patienten (24%) ist es im Rahmen der pDMS-Untersuchung zu Auffälligkeiten gekommen. Dabei zeigten 3 Betroffene (12%) bereits Paresen, insbesondere im Bereich des N. peroneus. Weitere 3 Patienten (12%) stellten sich mit sensomotorischen Einschränkungen vor. Die Zeit zwischen erstmals symptomatisch gewordener Exostose und Erstvorstellung im Krankenhaus lag bei 0 bis 24 Monaten (Median: 12 Monate). Es konnte ein MSTS Punktwert von minimal 20 und maximal 30 Punkten (Mittelwert: 26 Punkte) ermittelt werden. Die MKE-Erkrankten hatten einen durchschnittlichen BMI von 22,7 kg/m².

Radiologie: Mit Fremdaufnahmen stellten sich 11 Patienten (42%) in der Klinik vor. Bei n=5 (45%) wurde sowohl eine Schnittbildgebung (MRT n=5) als auch ein Röntgen durchgeführt. Ebenso häufig war die Veranlassung eines rein konventionellen Röntgenverfahrens (n=5; 45%). Seltener wurde nur eine Schnittbilddiagnostik (MRT n=1; 9%) gefahren. Insgesamt war die häufigste Wahl

bei der diagnostischen Bildgebung das Röntgen mit n=19 (73%). Die radiologisch erfasste Tumorgroße war im Mittel bei 4,8 cm und damit um fast 1 cm größer als bei Patienten mit einem vergleichbaren solitären Osteochondrom. Die bei Exostosen generell sehr seltene Ausdünnung der Knochenkompakta wurde nur in einem Fall mit MKE-Erkrankung (4%) beobachtet. In 24 Fällen (92%) war in der Bildgebung eine klassische Matrixkalzifikation der Läsion zu erkennen.

Biopsie: Nur in einem Fall (4%) wurde eine Probenentnahme durchgeführt, deren Gewebe histologisch mit der finalen Diagnose vereinbar war.

Therapie: Die multiplen kartilaginären Exostosen wurden abgesehen von einem Fall, in dem rein konservativ behandelt wurde, immer operativ von der Knochenaußenfläche im Rahmen einer Resektion abgetragen (n=25; 96%). Eine osteosynthetische Plattenversorgung wurde bei einem Erkrankten (4%) durchgeführt. Der operative Eingriff dauerte im Schnitt 64 Minuten (Mittelwert). Die Patienten verblieben einen bis 7 Tage (Median: 3 Tage) in stationärem Setting am Klinikum.

Pathologie: Die pathologisch bestimmte Größe des Exostosen-Resektats wurde im Durchschnitt mit 4,7 cm angegeben.

Nachsorgeuntersuchung: Die Follow-Up Untersuchung wurde in 8 Fällen (31%) über einen Zeitraum von 61 Monaten (Median) durchgeführt. Das Röntgen war in allen Fällen die Bildgebung der Wahl. Der MSTS-Score wurde im Untersuchungsintervall mit 28 Punkten im Schnitt berechnet (Minimum 27; Maximum 30). Bei 5 Patienten (19%) konnte ein Rezidiv bzw. Krankheitsprogress nachgewiesen werden. Dabei ist es bei n=3 (60%) zu einer Osteochondromformation im ehemaligen Operationsgebiet gekommen, während bei den restlichen Zwei (40%) neu aufgetretene lokoregionäre Osteochondrome im Rahmen der Grunderkrankung aufgetreten waren. Der Zeitraum zwischen primär operativer Therapie und Auftreten des Rezidivs lag bei 22 Monaten (Median). Es konnten drei Patienten mit einer multiplen kartilaginären Exostosenkrankheit ermittelt werden, bei denen es zu einer malignen Entartung einer Exostose gekommen war (vgl. sekundäre Chondrosarkome, S. 85). Damit

betrug das Entartungsrisiko in ein sekundäres Chondrosarkom im Kollektiv 10% (n=3; ausgehend von insgesamt 29 Trägern).

3.2.4 Chondrome

Allgemein werden unter dem Begriff Chondrom das Enchondrom inklusive des periostalen Chondroms und die hereditäre Knochenenchondromatose zusammengefasst. Summiert man alle Entitäten kommt man auf ein Krankengut von insgesamt 43 Patienten (15,3% aller Knorpeltumoren), welche im Zeitraum von 2005-2019 am UKT gesehen wurden. Damit ist das Chondrom mit 21,5% die zweithäufigste gutartige Knorpelneoplasie, hinter dem Osteochondrom.

3.2.4.1 Enchondrom

Das relativ häufig vorkommende Enchondrom präsentierte sich 43-mal im zusammengetragenen Datenbestand. Jedoch ist es bei einem Patienten zu einer Entartung gekommen, weshalb dieser Fall statistisch in der Gruppe der sekundären Chondrosarkome geführt wird. Damit nahmen insgesamt 42 dieser zentralen Chondrome 14,9% aller kartilaginären Knochentumoren und 21% der benignen Neoplasien ein.

Lokalisation: Prädilektionsort der solitären Enchondrome war der Humeruskopf in 15 Fällen (36%). Zweithäufigste Lokalisation war mit n=8 (19%) der proximale Unterschenkel (Tibia und Fibula). In der weiteren Häufigkeitsverteilung folgten das Femur (n=7; 17%) sowie das Hand- und Fußskelett (jeweils n=6; 14%). Ein Befall der Wirbelsäule oder des Beckenskeletts ist in keinem Fall aufgetreten. Innerhalb des Knochengewebes wird eine zentrale (n=26; 62%) epiphysäre (n=14; 33%) Tumorentstehung bevorzugt. Die Metaphysenregion (n=12; 29%) an den langen Röhrenknochen nahm Rang zwei ein. Nur n=6 (14%) der Tumoren sind in der Diaphyse gelegen. Eine komplette Infiltration des Knochens durch den Tumor erfolgte bei n=8 (19%). Periostale Chondrome wurden bei 7 Patienten (17%) beobachtet.

Alter- Geschlechtsverteilung: Mit einem Anteil von n=29 (69%) an allen solitären Enchondromen kann dem weiblichen Geschlecht eine signifikante Prädilektion ($p=0,02$) zugesprochen werden. Nur 13 Patienten (31%) waren männlichen Geschlechtes. Das mittlere Erkrankungsalter lag mit 38 Jahren in der 4. Lebensdekade (dominierende Dekade mit n=9; 21%), wobei etwa die Hälfte der Patienten nach dem 40. Lebensjahr symptomatisch geworden war.

Klinik: Eine primäre Vorstellung am Klinikum erfolgte bei 33 Patienten (79%). Sekundär mit bereits durchgeführter Biopsie an einem externen Krankenhaus bzw. nach operativer Versorgung in einer Fremdklinik jeweils n=3 (7%). Im Rahmen einer Wiedervorstellung kamen ebenfalls n=3 (7%). Pathologische Spontanfrakturen bei Enchondromerkrankten traten in 5 Fällen (12%) auf. Diese waren überwiegend an Hand- und Fußskelett (jeweils n=2) aufgetreten. In 34 Fällen (81%) konnte anamnestisch eine positive Schmerzsymptomatik erhoben werden. Folgende Tabelle 10 gibt die Häufigkeit der verschiedenen Schmerzcharakteristika wieder.

Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung verschiedener Schmerzausprägungen bei Enchondrom-Patienten

Schmerzcharakter	Anzahl (n)	%
leichte Belastung	16	47
Bewegung	7	21
Ruhe	6	18
Druck	4	12
starke Belastung	1	3

Analgetika mussten in 6 Fällen (18%) eingenommen werden. Hiervon wurden n=5 (83%) mit Medikamenten der WHO Stufe 1 therapiert, während in einem Fall (17%) auf Stufe 2 zurückgegriffen werden musste. In der pDMS-Untersuchung wurden 2 Enchondromträger (5%) mit sensomotorischen Einschränkungen auffällig. Der Zeitabstand zwischen erstmaliger Beschwerdesymptomatik i.S. einer Tumorregistrierung und der Erstvorstellung im Krankenhaus lag bei 0 bis 72 Monaten (Median: 3 Monate). Das nach dem MSTs ermittelte Bewegungsausmaß wurde mit minimal 14 und maximal 30 Punkten (Mittelwert: 26 Punkte) ermittelt. Eine Begleiterkrankung konnte in 21 Fällen (50%)

anamnestisch erhoben werden. Bei fast der Hälfte der Patienten (n=9; 43%) mit Komorbiditäten konnte eine endokrine Grunderkrankung beobachtet werden. Gehäuft fanden sich auch die Adipositas (mittlerer BMI 33,8 kg/m²) und vaskuläre Erkrankungen mit einer Verteilung von jeweils n=6 (29%). Der durchschnittliche Enchondromträger war mit einem BMI von 25,0 kg/m² beginnend übergewichtig. Bei 2 Erkrankten (5%) wurde vor der Biopsie ein erhöhtes CRP gemessen (Mittelwert: 0,74 mg/dl).

Radiologie: In 38 Fällen (90%) stellten sich die Patienten bereits mit durchgeführter Bildgebung (Fremdaufnahmen) in der Klinik vor. Bei 17 Patienten (45%) wurde eine externe Schnittbildgebung (CT n=1; MRT n=16) infolge einer auffälligen Röntgenaufnahme durchgeführt, während in 3 Fällen (8%) alleinig das Röntgen bzw. in n=18 (47%) nur eine Schnittbildgebung (MRT) gemacht wurden. Insgesamt war die häufigste Wahl bei der diagnostischen Bildgebung die MRT-Schnittbildgebung mit n=32 (76%). Die radiologisch gemessene Tumorgroße war im Mittel bei 3,2 cm. Zu einer Ausdünnung der Kompakta kam es in 26 Fällen (62%). Eine extra-ossäre Expansion konnte bei 7 Tumoren (17%) festgestellt werden.

Biopsie: Eine Biopsie wurde in 13 Fällen (31%) durchgeführt. 7 Biopsien (54%) waren histologisch mit der finalen Diagnose übereinstimmend. Eine andere Entität wurde in einer der Proben (8%) diagnostiziert. Es wurde in n=2 (15%) kein Tumorgewebe nachgewiesen. Bei 3 Patienten (23%) wurde ein Knorpeltumor unklarer Dignität ermittelt. In 24 Fällen (48%) wurde im Rahmen der Probenentnahme eine vollständige Kürettage durchgeführt.

Therapie: Die Enchondrome wurden in 29 Fällen (69%) durch eine Kürettage reseziert. Vier Tumoren (9,5%) wurden durch eine en-bloc Resektion entfernt. Bei 9 Trägern (21%) wurde konservativ behandelt. Intraoperativ wurde die Tumorkavität in 2 Fällen (5%) gefräst (engl. burring) und anschließend in einem Fall (2%) mit einem Wasserstoffperoxid-H₂O-Adjuvans gespült. Eine Auffüllung des Knochendefektes wurde bei 24 Operationen (57%) durchgeführt. In 11 Fällen (46%) ist dies mit autologem Spongiosatransplantat geschehen,

während bei 9 Patienten (38%) Allograft verwendet wurde. In 4 Fällen (17%) ist die Füllung mit artifiziellem Knochenauffüllmaterial (PMMA) erfolgt. Eine osteosynthetische Versorgung mittels Platte wurde bei 2 Erkrankten (5%) vorgenommen. Der operative Eingriff dauerte im Schnitt 47 Minuten. Die Hospitalisierungsdauer variierte von 1 bis 8 Tagen (Median: 3 Tage).

Pathologie: Die am Resektat gemessene Tumorgröße wurde im Durchschnitt mit 2,9 cm (Mittelwert) angegeben. Dabei zeigten sich lokalisatorische Unterschiede: Enchondrome an den kleinen Röhrenknochen der Hände und Füße waren von 0,5 cm bis 2,1 cm (Mittelwert: 1,2 cm) relativ kleiner als Tumoren an den langen Röhrenknochen mit Größen von 1,0 cm bis 8,3 cm (Mittelwert: 4,1 cm).

Nachsorgeuntersuchung: Eine Follow-Up Kontrolle wurde in 25 Fällen (60%) über einen Zeitraum von 16 Monaten (Median) durchgeführt. Das Röntgen war mit n=18 (72%) die Bildgebung der Wahl, gefolgt vom MRT (n=3; 12%) und CT (n=2; 8%). Das Bewegungsausmaß wurde im Nachsorgeintervall mit 27 Punkten im Schnitt angegeben (Minimum 18; Maximum 30). Bei 4 Patienten (10%) konnten erneute Enchondromformationen nachgewiesen werden. Davon hatten n=3 (75%) ein Lokalrezidiv, während in einem Fall (25%) eine Zweitmanifestation kontralateral gesichert wurde. Die Zeit zwischen operativer Versorgung und Auftreten des Rezidivs lag bei 26,5 Monaten (Median). Es konnte ein Patient ermittelt werden, bei welchem es zu einer sekundären Transformation in einen malignen Tumor gekommen war (vgl. sekundäre Chondrosarkome, S. 85). Damit betrug das Entartungsrisiko in ein sekundäres Chondrosarkom im Kollektiv 2,3% (n=1; ausgehend von insgesamt 43 Trägern).

3.2.4.2 Knochenenchondromatose

Die seltene Knochenenchondromatose (Morbus Ollier) wurde im vorliegenden Datenkollektiv nur einmalig beschrieben. Damit nahm sie mit 0,5% unter allen gutartigen Knorpelentitäten den letzten Platz ein. Mit 0,4% am Gesamtanteil reihte sich die Erkrankung ebenfalls in den unteren Rängen ein. Bei der erkrankten Patientin waren jeweils Humerus, Unterschenkel und Hände beider

Körperhälften betroffen. Sie stellte sich im Alter von 25 Jahren mit einem Lokalrezidiv sekundär bei bereits operativer Sanierung in einer Fremdklinik am Universitätsklinikum vor. Sie klagte weder über Schmerzen noch andere Symptome und berichtete anamnestisch nur von einer endokrinen Komorbidität. Der MSTS-Score konnte mit 27 Punkten ermittelt werden. Die körperliche Untersuchung war unauffällig. In der durchgeführten MRT-Bildgebung konnten Tumoren von 0,6 bis 2,0 cm Durchmesser bestimmt werden. Diese wiesen radiologisch eine Ausdünnung der Knochenkortikalis auf. Auf eine Biopsie wurde bei bereits bekannter Tumorerkrankung verzichtet. Auf Grund der Asymptomatik entschied man sich für ein konservatives Vorgehen mit regelmäßigen Kontrolluntersuchungen. Im Verlauf zeigte sich in den MRT-Kontrollen über einen Zeitraum von ca. 3 Jahren (nach 38 Monaten) eine Größenprogredienz des Enchondroms am rechten Finger, woraufhin eine ambulante Kürettage mit Defektfüllung (artifizierender Knochenzement) durchgeführt wurde. Ein weiteres halbes Jahr später (nach 42 Monaten) wurde eine Größenprogredienz des Enchondroms in der rechten Humerusdiaphyse detektiert. Dieses wurde im Rahmen eines dreitägigen Krankenhausaufenthaltes kürettiert, die Tumorkavität aufgefräst und anschließend mittels allogener Spongiosaplastik versorgt. Insgesamt wurde das Follow-Up über einen Zeitraum von 58 Monaten durchgeführt. Das zuletzt ermittelte Bewegungsausmaß ergab 29 Punkte.

3.3 Intermediäre Tumoren

Insgesamt wurden 24 (9%) Knorpeltumore in die Gruppe der intermediären Tumoren eingestuft. Die atypischen kartilaginären Tumoren waren doppelt so häufig aufgetreten wie die synoviale Chondromatose. Bezüglich der Geschlechterverteilung waren 14 (58%) Patienten mit lokal aggressiven Tumoren Männer und 10 (42%) Frauen. Die Altersverteilung zeigte einen ersten Gipfel in der 4. Lebensdekade (13%) und eine konstante Häufigkeitszunahme von der 6. Lebensdekade bis zum Haupterkrankungsgipfel in der 8. Dekade (29%).

3.3.1 Synoviale Chondromatose

In der Gruppe der lokal aggressiven (intermediären) Knorpeltumoren stellte die Synoviale Chondromatose mit insgesamt 8 Patienten (33%), hinter den atypischen kartilaginären Tumoren, die zweithäufigste Entität dar. Gemessen am Gesamtkollektiv trat sie mit einer Häufigkeit von 2,8% auf.

Lokalisation: Häufigste Lokalisation mit n=3 (33%) war das Kniegelenk gefolgt vom Ellenbogengelenk mit n=2 (22%).

Alter- Geschlechtsverteilung: Es konnten 5 Patienten (63%) dem männlichen und n=3 (38%) dem weiblichen Geschlecht zugeordnet werden. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 60,5 Jahren, wobei Frauen mit durchschnittlich 68 Jahren später erkrankten als Männer (56 Jahren). Bei Erstvorstellung war der jüngste Patient 22 Jahre und der älteste bereits 79 Jahre alt.

Klinik: Insgesamt stellten sich 6 Patienten (75%) primär am Universitätsklinikum vor. Sekundär wurde ein Patient (13%) nach bereits durchgeführter Biopsie in einem externen Haus zugewiesen. Im Rahmen einer Wiedervorstellung bei Lokalrezidiv kamen n=1 (13%). Alle acht Patienten (100%) gaben bei der Aufnahme an unter Schmerzen zu leiden. Dabei wurde der Schmerz bei n=2 (25%) durch leichte und bei n=1 (13%) durch starke Belastung ausgelöst. Ein weiterer Patient (13%) gab an Schmerzen bei Bewegung zu verspüren. In der Hälfte der Fälle (n=4; 50%) wurden Schmerzen in Ruhe angegeben. Über die Einnahme von schmerzlindernden Medikamenten berichteten 2 Patienten (26%). Während bei einem Patienten (13%) Analgetika der WHO Stufe 1 ausreichten, musste beim anderen auf Stufe 2 zurückgegriffen werden. Die pDMS-Untersuchung zeigte bei n=5 (63%) eine meist neuro-muskuläre Bewegungseinschränkung. Die Zeit zwischen erstmaligem Auftreten von tumorbedingten Symptomen und Erstvorstellung im Klinikum lag bei 1 bis 18 Monaten (Median: 12 Monate). Das retrospektiv ermittelte Bewegungsausmaß bei der Erstuntersuchung wurde mit minimal 15 und maximal 26 Punkten (Mittelwert: 24 Punkte) berechnet. In 5 Fällen (63%) konnte mindestens eine komorbide Erkrankung ermittelt werden. Dabei stellten sich 4 Patienten (80%)

mit vaskulärem Vorerkrankungsprofil vor. Es folgten mit jeweils n=2 (40%) andere Tumorerkrankungen sowie kardio-pulmonale Erkrankungen. Der durchschnittliche BMI aller betroffenen Patienten lag mit 26,6 kg/m² im prä-adipösen Bereich. Bei n=1 (12,5%) der synovialen Chondromatosen wurde vor der Biopsie ein erhöhtes CRP gemessen (0,68 mg/dl). Präoperativ konnte ebenfalls bei einem Erkrankten (12,5%) eine CRP-Erhöhung (0,73 mg/dl) festgestellt werden.

Radiologie: In 7 Fällen (88%) stellten sich die Patienten bereits mit extern durchgeführten Bildaufnahmen am UKT vor. 5 dieser Patienten (71%) brachten MRT-Schnittbilder mit zur Erstvorstellung, während n=2 (29%) konventionelle Röntgenbilder vorlegten. Insgesamt war die MR-Tomographie mit n=5 (63%) die häufigste Wahl der diagnostischen Bildgebung. Die radiologisch bestimmte Größe der synovialen Chondromatosen war im Mittel bei 7,2 cm. Zu einer Ausdünnung der Kompakta kam es in zwei Fällen (25%). Eine Expansion über das knöcherne Gelenk hinaus konnte bei allen Tumoren (100%) festgestellt werden. In 6 Fällen (75%) war eine Kalzifikation der Tumormatrix zu erkennen.

Biopsie: Eine bioptische Sicherung des Tumorgewebes wurde in 2 Fällen (25%) durchgeführt. Jedoch war keine der Biopsien histologisch valide, da in beiden Fällen die Probe nicht auswertbar war und somit keine Aussage zur Dignität getroffen werden konnte.

Therapie: Die synoviale Chondromatose wurden in einem Fall (12,5%) durch ein Débridement i.S. einer partiellen Synovektomie behandelt. In allen anderen Fällen (n=7; 88%;) wurde eine vollständige Synovektomie durchgeführt. Durchschnittlich betrug die Operationsdauer 85 Minuten. Die betroffenen Patienten waren 2 bis 11 Tage (Median: 5 Tage) hospitalisiert.

Pathologie: Die Tumorsektate hatte im Durchschnitt eine Größe von 5,8 cm. Wobei die Tumorgröße von 2,5 bis 12,5 cm sehr variabel war.

Nachsorgeuntersuchung: Eine Nachsorge nach abgeschlossener Behandlung wurde in 3 Fällen (38%) über einen Zeitraum von 21 Monaten (Median)

durchgeführt. Als bildgebendes Verfahren der Wahl wurde generell die Schnittbilddiagnostik (MRT n=2, 67%; CT n=1, 33%) genutzt. Das ermittelte MSTS-Bewegungsausmaß wurde im Nachsorgeintervall mit 23 Punkten im Schnitt angegeben (Minimum 15; Maximum 29). Bei einem der Patienten (12,5%) konnte 20 Monate nach der operativen Behandlung ein Lokalrezidiv nachgewiesen werden. Dieses konnte im Rahmen einer zweiten alleinigen Operation erfolgreich entfernt werden.

3.3.2 Atypischer kartilaginärer Tumor

Der atypische kartilaginäre Tumor als peripher gelegenes G1-Chondrosarkom mit lokal aggressivem Verhalten konnte retrospektiv bei 16 Patienten gefunden werden. Damit war es in der Gruppe der intermediären Knorpeltumoren mit 67% doppelt so häufig anzutreffen wie die synoviale Chondromatose. Am Gesamtkollektiv der knorpelbildenden Knochentumoren hat es einen Anteil von 5,7%.

Lokalisation: Am häufigsten waren die atypischen Knorpeltumoren am proximalen Humerus mit n=5 (31%) anzutreffen, gefolgt vom proximalen Unterschenkel (Tibia/Fibula) und distalen Oberschenkel mit jeweils n=3 (19%). Alle übrigen Lokalisationen verteilten sich zu gleichen Teilen (n=1; 6%) auf folgende Strukturen: proximales Femur, Oberschenkel- und Oberarmschaft, distaler Unterarm und Unterschenkel sowie Fingerphalanx. Der Großteil der ACTs konnte in zentraler Lage (n=10; 63%) im Knochengewebe identifiziert werden, während n=5 (31%) das gesamte Gewebe infiltrierten. Nur ein Tumor (6%) war peripher lokalisiert. An den Röhrenknochen war folgende örtliche Verteilung vorliegend: Epiphyse n=7 (44%), Metaphyse n=6 (38%) und Diaphyse n=2 (13%).

Alter- Geschlechtsverteilung: Im Datenbestand waren 9 Patienten (56%) Männer und n=7 (44%) Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 56 Jahren, wobei die achte Lebensdekade mit n=4 (25%) am häufigsten betroffen war. Der jüngste Patient bei Erstvorstellung war 17 Jahre und der älteste 91 Jahre alt.

Klinik: Primär in der Klinik vorstellig wurden 13 Patienten (81%). Nur n=3 (19%) waren sekundär vorstellig worden: In zwei Fällen war es zu einem Rezidiv eines bereits ex-domo operierten ACTs gekommen. Ein anderer Patient wurde von Extern nach positiver Biopsie zugewiesen. Klinisch zeigte sich in 2 Fällen (12,5%) eine pathologische Fraktur, welche auf das Tumorleiden zurückgeführt werden konnte. Bei einem sekundär vorstelligen Patienten wurde im Rahmen des primären Staging eine pulmonale Filialisierung (6%) festgestellt. Eine positive Schmerzanamnese konnte bei n=13 (81%) erhoben werden. Dabei wurde der Schmerz bei drei Patienten (23%) durch Druck, bei n=6 (46%) durch leichte Belastung und bei n=1 (8%) durch starke Belastung provoziert. In 3 Fällen (23%) wurden Schmerzen in Ruhe angegeben. Eine Analgesie mit Medikamenten der WHO Stufe 1 war bei n=3 (23%) notwendig. Die körperliche Untersuchung mit Kontrolle der pDMS zeigte in 3 Fällen (19%) eine senso-motorische Einschränkung, alle im Bereich der unteren Extremität. Die Dauer zwischen erstmaligem Auftreten von Symptomen im Zusammenhang mit der Tumorerkrankung und ärztlicher Konsultation lag bei 0 bis 24 Monaten (Median: 4 Monate). Das Bewegungsausmaß wurde mit minimal 11 und maximal 28 Punkten (Mittelwert: 23 Punkte) angegeben. Es konnte ein durchschnittlicher BMI von 27,5 kg/m² bei Patienten mit ACT ermittelt werden. Diese Prädisposition erwies sich als signifikant für Betroffene dieser Tumorerkrankung (p=0,004). Bei 4 Patienten (25%) mit ACT wurde laborchemisch vor biotischer Probenentnahme ein erhöhtes CRP gemessen (Mittelwert: 4,51 mg/dl). Präoperativ konnte sogar bei n=5 (31%) eine CRP-Erhöhung (Mittelwert: 1,68 mg/dl) festgestellt werden.

Radiologie: In allen Fällen stellten sich die Patienten bereits mit radiologischen Fremdaufnahmen in der Klinik vor. Davon brachten 7 Patienten (44%) Bilder einer Schnittbilddiagnostik (CT n=2; MRT n=5) und einer vorab veranlassten Röntgenuntersuchung mit. Bei weiteren n=7 (44%) wurde vorab ein alleiniges Schnittbildverfahren (CT n=1; MRT n=6) durchgeführt, während in 2 Fällen (12%) ein konventionelles Röntgen veranlasst wurde. Insgesamt war die häufigste Wahl bei der diagnostischen Bildgebung die MR-Tomographie mit n=12 (75%). Die radiologisch gemessene Größe der atypischen Knorpeltumoren wurde im Mittel

mit 9,4 cm (kleinster Tumor 3,0 cm; größter Tumor 20,0 cm) angegeben. Eine Ausdünnung der Knochenkortikalis wurde in beinahe allen Fällen (n=15; 94%) beschrieben. Eine weichteilinfiltrierende Expansion des Tumors konnte in n=6 (38%) festgestellt werden. Ebenso war in 6 Fällen (38%) eine Matrixkalzifikation des Tumors zu erkennen.

Biopsie: Eine Biopsie wurde in 10 Fällen (63%) entnommen. Dabei waren 7 der Biopsien (70%) histologisch mit der finalen Diagnose übereinstimmend. Bei 3 Patienten (30%) wurde ein Knorpeltumor unklarer Dignität ermittelt. In einem Fall (10%) wurde im Rahmen der Probenentnahme eine vollständige Kürettage durchgeführt.

Therapie: Alle atypischen kartilaginären Tumoren im Kollektiv wurden operativ behandelt: In 9 Fällen (56%) durch eine Kürettage, in n=6 (38%) durch eine en-bloc Resektion und in einem Fall durch eine vollständige Oberschenkel-Amputation. Im Rahmen der Kürettage wurde die Tumorphöhle zusätzlich intraoperativ alleinig oder in Kombination mit einem Adjuvantium (n=4; 44%) oder einer Highspeed-Fräse (n=6; 67%) behandelt. Tabelle 11 gibt eine detaillierte Übersicht über die Therapieregime bei diesen Patienten. Eine Defektauffüllung der Knochenhöhle wurde bei 9 Operationen (56%) durchgeführt, hauptsächlich im Zusammenhang mit der Kürettage. In 5 Fällen (56%) ist dies mit allogenen Knochentransplantat geschehen, während bei 4 Patienten (44%) artifizielles Knochenauffüllmaterial (PMMA) verwendet wurde. Eine osteosynthetische Versorgung wurde bei 4 Erkrankten (25%) vorgenommen. Mit einer Verteilung von n=2 (50%) waren die Nagelversorgung und die Plattenosteosynthese gleichermaßen vertreten. Eine Tumorprothese (MUTARS-Prothese) musste in n=4 (25%) eingebaut werden. Der operative Eingriff dauerte im Schnitt 70 Minuten. Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes variierte mit 2 bis 35 Tagen (Median: 7,5 Tage). Eine erweiterte Therapie i.S. einer Radio- und/oder Chemotherapie wurde in einem Fall (6%) im Rahmen einer Therapieeskalation bei palliativer Situation durchgeführt.

Tabelle 11: Therapieverfahren und Auftreten von Lokalrezidiven bei Patienten mit kürettierten atypischen kartilaginären Tumoren

#	Alter	operative Prozedur	High-speed Burring	Adjuvante Therapie	Defektfüllung	Lokalrezidiv
1	30	Kürettage	Nein	Phenol	PMMA	Ja
2	71	Kürettage	Ja	-	PMMA	Nein
3	34	Kürettage	Ja	-	PMMA	Nein
4	47	Kürettage	Nein	H ₂ O ₂ + H ₂ O	Knochen (Allograft)	Ja
5	53	Kürettage	Ja	-	Knochen (Allograft)	Nein
6	64	Kürettage	Ja	H ₂ O ₂ + H ₂ O	Knochen (Allograft)	Ja
7	76	Kürettage	Ja	-	-	Ja
8	91	Kürettage	Nein	-	PMMA	Nein
9	18	Kürettage	Ja	H ₂ O ₂ + H ₂ O	Knochen (Allograft)	Nein

Pathologie: Die am Resektat gemessene Größe der Tumoren war im Durchschnitt 8,4 cm. Die Tumorfreiheit bei allen en-bloc resezierten Präparaten wurde mit R0 >1mm angegeben.

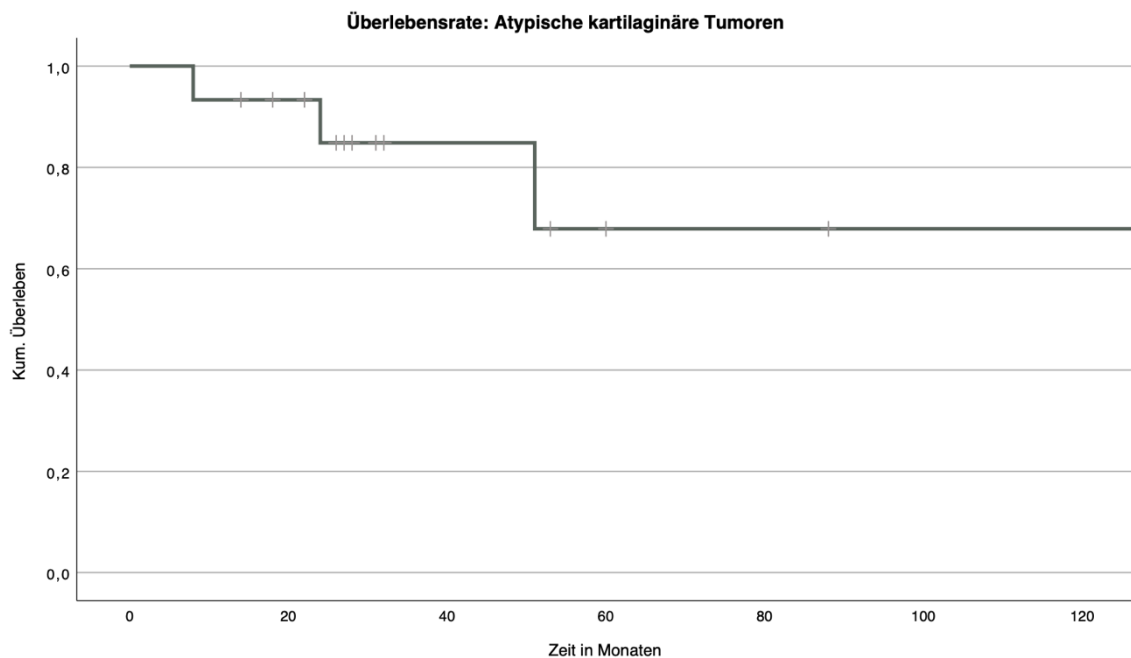
Tabelle 12: Relative Häufigkeit der Tumorstadien in Abhängigkeit der ermittelten TNM-Klassifikation beim atypischen kartilaginären Tumor (n=16)

Tumorstadium nach UICC/AJCC	Anzahl	%
IA	9	56
IB	5	31
III	1	6
IVA	1	6

Nachsorgeuntersuchung: Eine Follow-Up wurde in allen Fällen über einen Zeitraum von 24 Monaten (Median) durchgeführt. Die Röntgenuntersuchung war mit n=8 (50%) die Bildgebung der Wahl, gefolgt von den Schnittbildverfahren (CT und MRT) mit jeweils n=4 (25%). Das methodisch ermittelte Bewegungsausmaß wurde im Nachsorgeintervall mit 20 Punkten im Schnitt berechnet (Minimum 9; Maximum 30). Bei 5 Patienten (31%) konnte ein Rezidiv nachgewiesen werden. Davon hatte sich bei n=4 (80%) im Zeitraum von 4 Monaten (Median) ein Lokalrezidiv gebildet, während sich in einem Fall (20%) nach 4 Monaten eine Progression der bereits bekannten Lungenmetastasierung zeigte. Zwar hatten alle Patienten mit Lokalrezidiven eine Kürettage (vgl. Tabelle 11), jedoch konnte aufgrund der geringen Fallzahl kein signifikanter Zusammenhang ermittelt

werden ($p=0,135$). Bei $n=3$ (60%) der Patienten mit Lokalrezidiven konnte eine Tumorkonversion in ein mäßig differenziertes (G2) Chondrosarkom festgestellt werden, wobei für die beiden anderen Patienten keine Daten zur Graduierung des Rezidivs bzw. der Metastasen vorlagen. Zwei Lokalrezidivpatienten unterzogen sich erfolgreich einer erneuten Operation mit Resektion und Tumorprothesenversorgung. Ein weiterer Betroffener wurde erneut kürettiert, entwickelte aber bereits nach 8 Monaten erneut ein Lokalrezidiv mit Nachweis einer pulmonalen Metastasierung. Histologisch zeigte sich bei diesem Patienten eine Tumorkonversion. Insgesamt entwickelten 2 Patienten (13%) nach 4 und 8 Monaten Lungenmetastasen. Prognostisch zeigte sich eine mittlere Überlebenszeit von 105 Monaten. Die 5-Jahres Überlebensrate im Kollektiv betrug 68% (vgl. Abbildung 10). Es zeigte sich keine signifikante Abhängigkeit des Gesamtüberlebens vom Resektionsstatus, dem durchgeführten Operationsverfahren oder dem Auftreten von Rezidiven.

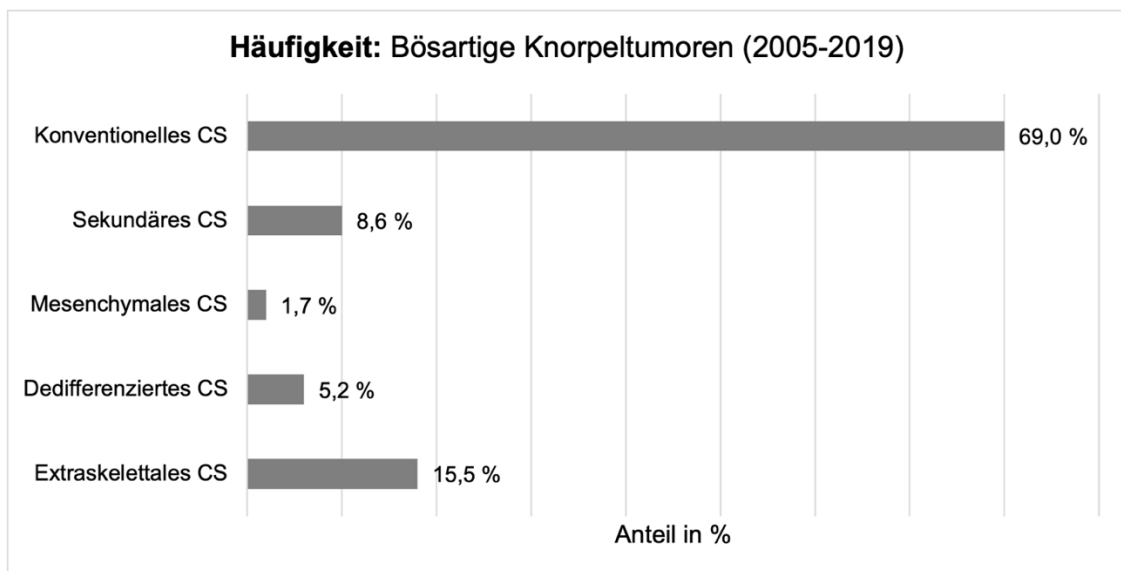
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Patienten mit atypischen kartilaginären Tumoren



3.4 Bösartige Tumoren

Im zusammengetragenen Datenkollektiv konnten insgesamt 58 (21%) bösartige Knorpeltumore identifiziert werden. Mit 69% war das konventionelle Chondrosarkom mit Abstand am häufigsten in Erscheinung getreten. Die restlichen 30% verteilten sich auf die übrigen Entitäten, wobei das extraskeletale Chondrosarkom mit einem Anteil von 15,5 % etwa die Hälfte einnahm. Abbildung 11 gibt eine Übersicht über die Häufigkeit (in %) aller gefundenen malignen Knorpeltumoren.

Abbildung 11: Übersicht bösartiger Tumoren mit Anteil (in %) an allen malignen Knorpeltumoren im Datenbestand



Von den 58 Patienten mit bösartigen Tumoren waren 35 (60%) männlichen und 23 (40%) weiblichen Geschlechtes. Abbildung 12 zeigt eine Übersicht der geschlechtsspezifischen Verteilung innerhalb der einzelnen bösartigen Knorpelentitäten im Kollektiv.

Abbildung 12: Geschlechtsverteilung einzelner maligner Knorpeltumoren im Kollektiv

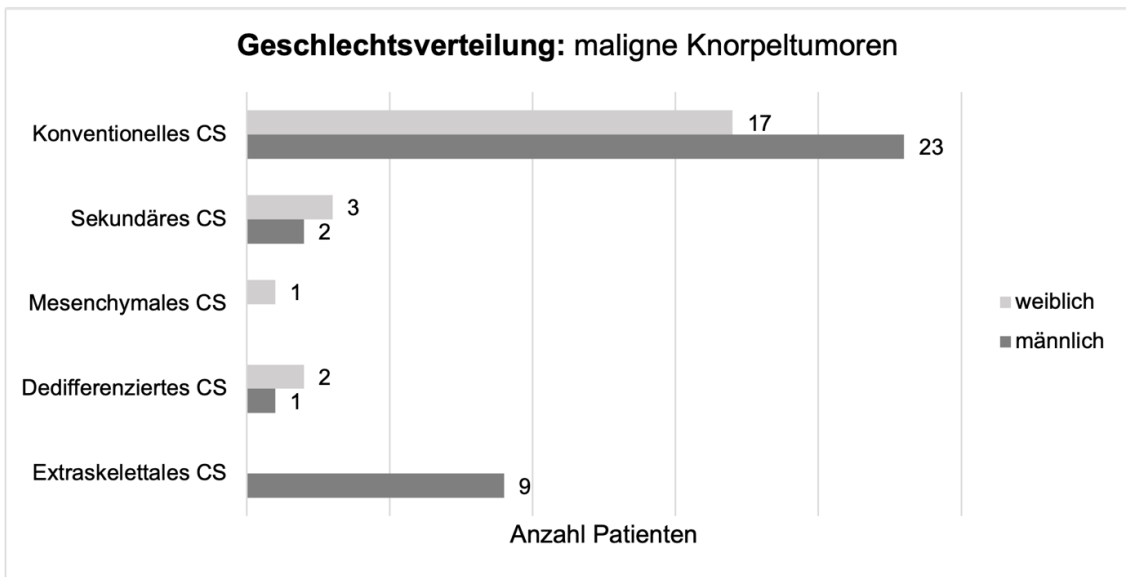
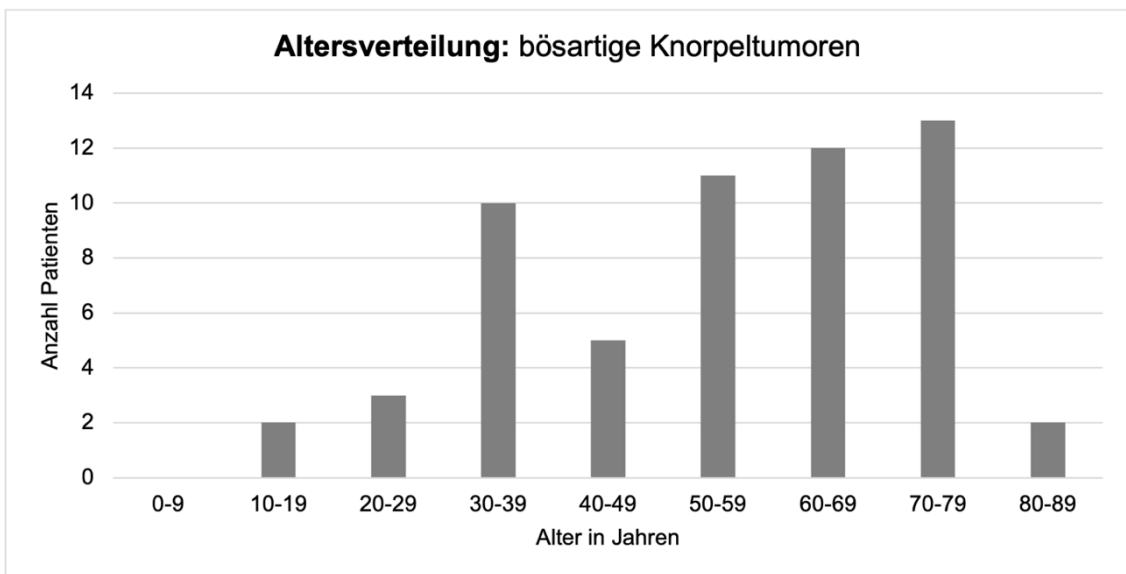


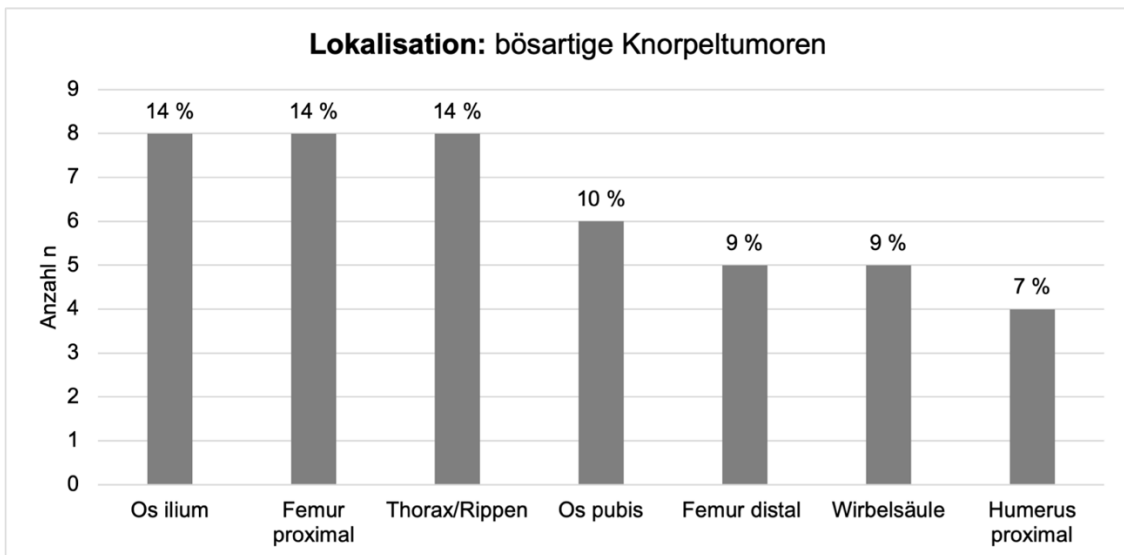
Abbildung 13: Altersverteilung bösartiger Knorpeltumoren im Kollektiv



In unserer Statistik zeigte sich eine zweigipflige Altersverteilung der bösartigen Knorpeltumoren mit einem ersten Gipfel in der 4. Lebensdekade (17%) und einer konstanten Häufigkeitszunahme von der 5. bis 8. Lebensdekade. Der Haupterkrankungsgipfel mit 22% fand sich eindeutig in der 8. Lebensdekade (vgl. Abbildung 13). Es wurden keine malignen Knorpeltumoren in den ersten 10 Lebensjahren entdeckt. Ein Auftreten maligner Tumoren nach dem Erreichen des 80. Lebensjahres war ausgesprochen selten (n=2; 3%).

Den folgenden Angaben aus Abbildung 14 liegen insgesamt 58 identifizierte bösartige Knorpeltumoren zugrunde. Addiert man alle Beckenknochen war dies mit etwa 27% die am meisten bevorzugte Lokalisation, wobei hier der Großteil der Tumoren am Os ilium (14%) anzutreffen war. Zweithäufigste Lokalisation mit 26% stellte das Femur dar. Hier waren insbesondere die proximale Meta- und Diaphyse betroffen (14%). Ebenfalls mit 14% beteiligt waren Tumoren im Thoraxbereich v.a. an Rippen und Sternum. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden Lokalisationen mit einer Häufigkeit von 5% oder weniger nicht angegeben.

Abbildung 14: Häufigste Lokalisationen von malignen Knorpeltumoren (n=58) aus der Statistik von 2005 bis 2019



Hinsichtlich einer Metastasierung oder dem Auftreten von Rezidiven bei Erstvorstellung wurden in 3 Fällen (8%) bei primärer Vorstellung (n=38) am UKT Lungenmetastasen entdeckt. Im Rahmen einer Sekundär- oder Wiedervorstellung (n=20) wurden bei n=4 Patienten (20%) ein Lokalrezidiv und in n=2 pulmonale Metastasen (10%) diagnostiziert. Es wurden keine Metastasen an anderen Lokalisationen beschrieben. Bezüglich des Vorhandenseins von Komorbiditäten wurde bei 37 Patienten (64%) mindestens eine Erkrankung ermittelt. Am häufigsten präsentierten sich die Patienten mit vaskulären Erkrankungen (n=18; 49%), gefolgt von n=9 (24%) mit kardiovaskulärer

Grunderkrankung. Seltener wurde bei je n=8 (22%) Betroffenen eine endokrine Erkrankung oder eine Adipositas (durchschnittlicher BMI 35,9 kg/m²) gefunden.

3.4.1 Chondrosarkom

Unter Einbeziehung aller in der aktuellen WHO-Klassifikation von 2020 gültigen Subtypen und Varianten konnte das Chondrosarkom in unserer Statistik zusammenfassend in 49 Fällen beobachtet werden. Damit war es hinter dem Osteochondrom die zweithäufigste Knorpelläsion (17,3%) im gesamten Datenbestand. Das extraskeletale CS (n=9) wird in der neusten Klassifikation nicht mehr zur Familie der Chondrosarkome gezählt und wird aus diesem Grund gesondert betrachtet. Im Folgenden konzentriert sich die Auswertung auf die einzelnen Subentitäten.

3.4.1.1 Konventionelles Chondrosarkom

Das konventionelle Chondrosarkom war mit 40 Exemplaren der mit Abstand häufigste bösartige Knorpeltumor (69%; 82% aller CS) und nimmt mit einem Anteil von 14,1% den dritten Platz im Gesamtkollektiv aller knorpelbildenden Tumoren ein. Anhand seiner Lokalisation im Knochen kann das konventionelle CS in drei Varianten unterteilt werden, welche in unserer Datenbank der Tabelle 13 entnehmend vertreten waren.

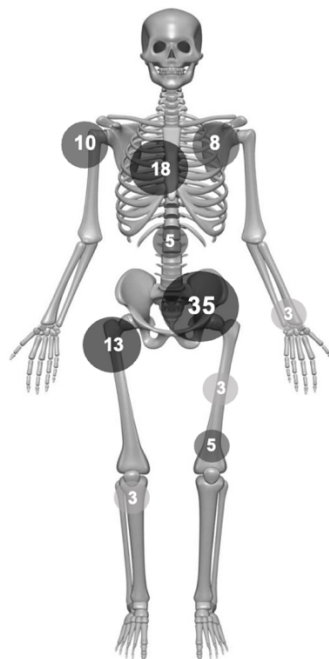
Tabelle 13: Verteilung der Varianten des konventionellen CS im Datenkollektiv

Variante	Anzahl Tumoren n (Anteil in %)	Anteil (%) bösartiger Knorpeltumoren
Zentrales CS	n=32 (80)	55
Peripheres CS	n=5 (12,5)	9
Periostales CS	n=3 (7,5)	5

Lokalisation: Die insgesamt 40 Tumoren verteilten sich folgendermaßen: Häufigste Lokalisation mit n=7 (18%) war der Thoraxbereich v.a. Rippen und Sternum, gefolgt von Os ilium und Os pubis, welche zu je gleichen Teilen mit n=6 (15%) betroffen waren. Zählt man das Os ischii (n=2; 5%) hinzu kommt man sogar auf insgesamt n=14 (35%) aller konventionellen CS im Beckenbereich.

Den 3. Rang mit n=5 (13%) belegte das proximale Femur. Ebenfalls beobachtet wurden die Tumoren am proximalen Humerus (n=4; 10%) und der Scapula (n=3; 8%). Eine komplette Lokalisationsübersicht gibt die Abbildung 15. Die Metaphyse war mit n=6 (43%) die am häufigsten betroffene Region der langen Röhrenknochen. Eine epiphysäre Beteiligung präsentierte sich in n=5 (36%), während an der Diaphyse nur bei einem Patienten (7%) ein CS gefunden wurde.

Abbildung 15: Prozentuale Verteilung der konventionellen Chondrosarkome am Skelett (Zahlenangaben in %)



Alter- Geschlechtsverteilung: 23 Patienten (58%) konnten dem männlichen und n=17 (42%) dem weiblichen Geschlecht zugeordnet werden. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 54 Jahren. Hinsichtlich der Altersverteilung zeigte sich ein zweigipfliger Verlauf: Einen ersten Erkrankungsgipfel gab es in der 4. Lebensdekade (n=7; 18%), eine gleichmäßige Verteilung in der 6. und 7. Dekade (n=7; 18%) und einen zweiten Gipfel in der 8. Lebensdekade mit n=8 (20%). Ein Auftreten nach dem Erreichen des 80. Lebensjahres war ausgesprochen selten (n=2; 5%). Der jüngste Patient war bei Erstvorstellung 18 Jahre und der älteste 88 Jahre alt.

Klinik: Eine primäre Vorstellung am UKT erfolgte in n=27 (68%) der Fälle. In diesem Kollektiv wurden bei einem Patienten (4%) im Rahmen der Erstvorstellung Lungenmetastasen entdeckt. Sekundär mit auswärtig durchgeführter Probenentnahme stellten sich n=13 (32%) vor. Darunter war in einem Fall der Tumor als Lokalrezidiv in Erscheinung getreten, während bei einem anderen Patienten bereits pulmonale Filiae bei Erkrankungsprogression beschrieben waren. Es traten in 5 Fällen (13%) pathologische Frakturen auf. Anamnestisch konnte bei n=31 (78%) eine positive Schmerzsymptomatik erhoben werden. Folgende Tabelle 14 gibt die Häufigkeit der verschiedenen Schmerzcharakteristika wieder.

Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung verschiedener Schmerzausprägungen bei Patienten mit konventionellem Chondrosarkom

Schmerzcharakter	Anzahl (n)	%
Ruhe	19	61
Druck	5	16
Bewegung	5	16
leichte Belastung	1	3
starke Belastung	1	3

Die Einnahme von Analgetika wurde in n=11 (35%) der 31 Fälle festgehalten. Dabei wurde bei 9 Patienten (82%) mit Medikamenten der WHO Stufe 1 und in 2 Fällen (18%) mit Stufe 2 therapiert. In n=9 (23%) Untersuchungen zeigte sich eine Einschränkung in der pDMS. Die Zeit zwischen erstmalig durch den Tumor verursachter Symptomatik und Erstvorstellung am Universitätsklinikum lag bei 1 bis 240 Monaten (Median: 4 Monate). Das retrospektiv ermittelte Bewegungsausmaß wurde mit minimal 7 und maximal 29 Punkten (Mittelwert: 24 Punkte) angegeben. In 25 Fällen (63%) konnte mindestens eine Komorbidität ermittelt werden. Mit n=13 (52%) waren vaskuläre Erkrankungen am häufigsten vertreten, gefolgt von Adipositas (durchschnittlicher BMI 35,9 kg/m²) und kardio-pulmonale Erkrankungen mit jeweils n=7 (28%). In 5 Fällen (20%) konnte eine endokrine Vorerkrankung gefunden werden. Der durchschnittliche BMI aller konventionellen CS-Träger lag mit 26,3 kg/m² im prä-adipösen Bereich. Laborchemisch zeigte sich bei n=11 (28%) vor der Biopsie ein erhöhtes CRP

(Mittelwert: 4,78 mg/dl) und präoperativ sogar bei n=14 (35%) mit einem Mittelwert von 2,63 mg/dl.

Radiologie: In 36 Fällen (90%) stellten sich die Patienten bereits mit durchgeführten Fremdaufnahmen in der Klinik vor. Dabei wurde bei 13 Patienten (36%) zuerst eine Röntgen-Untersuchung und anschließend eine Schnittbildgebung (MRT n=12, CT n=1) durchgeführt, während in 3 Fällen (8%) allein ein Röntgen bzw. in n=20 (56%) nur ein Schnittbildverfahren (CT n=8; MRT n=12) veranlasst wurde. Insgesamt war die MR-Tomographie mit n=28 (70%) häufigste Wahl bei der diagnostischen Bildgebung. Die radiologisch gemessene Tumorgöße war im Mittel bei 10,2 cm, wobei n=28 (70%) initial bereits mehr als 6 cm vorwies. Zu einer Kortikalis-Ausdünnung kam es in 32 Fällen (80%). Eine extra-ossäre Weichteilexpansion wurde bei 36 Tumoren (90%) festgestellt. In 19 Fällen (48%) war eine Matrixkalzifikation des Tumors zu erkennen.

Biopsie: Eine Biopsie wurde in allen Fällen durchgeführt. Von den 30 (75%) am UKT durchgeführten Biopsien, waren n=22 (73%) histologisch mit der finalen Diagnose eines Chondrosarkoms übereinstimmend. Ein Knorpeltumor unklarer Dignität wurde bei 5 Proben (17%) diagnostiziert. Es wurden n=2 (7%) als intermediäre Knorpeltumore (vgl. Atypischer kartilaginärer Tumor, S. 70) eingestuft. In einem Fall (3%) konnte das Biopsiepräparat histopathologisch nicht ausgewertet werden.

Therapie: In den meisten Fällen (n=33; 83%) wurde das Chondrosarkom durch eine en-bloc Resektion entfernt. In 3 Fällen (8%) im Beckenbereich wurde lediglich eine Kürettage vorgenommen. Bei ebenfalls 3 Patienten (8%) wurde auf Grund palliativer Situation auf eine Operation verzichtet. Ein Patient entzog sich der Behandlung. Im Rahmen der Kürettage wurde bei 2 Operationen (67%) eine adjuvante Therapie mit Phenol angewandt. Die intraoperativ durchgeführte Defektfüllung erfolgte mit PMMA (n=1) und autologem Knochen-Transplantat (n=2). Im Rahmen der Resektionen wurde ebenfalls eine autologe Spongiosplastik (n=1; 3%) durchgeführt. Eine osteosynthetische Versorgung

(interner Fixateur) wurde bei einem Erkrankten nach Resektion vorgenommen (n=1; 3 %). Intraoperativ wurde die Tumorphöhle in einem Fall (3%) mit einer Hochgeschwindigkeitsfräse bearbeitet. Eine Tumorprothesen-Versorgung (MUTARS-Prothese) wurde in n=12 (36%) durchgeführt. Der operative Eingriff dauerte im Schnitt 131 Minuten. Die Hospitalisierungsdauer variierte mit 3 bis 103 Tagen (Median: 10 Tage) sehr. Eine erweiterte Therapie i.S. einer Radiotherapie wurde in 5 Fällen (13%) durchgeführt. Diese erfolgte bei 2 Patienten (40%) im Rahmen einer Therapieeskalation bei palliativer Situation (Protonentherapie). 3 Patienten (60%) mit konventionellem Chondrosarkom wurden in kurativer Absicht therapiert (neoadjuvant n=1; adjuvant n=2).

Pathologie: Die am Resektat gemessene Tumorgroße wurde im Durchschnitt mit 11,1 cm angegeben. Die Freiheitsgrade am Tumorpräparat wurde in 16 Fällen (48%) mit R0 >1mm angegeben. In 3 Fällen (9%) wurde ein R0 <1mm bestimmt. Während bei 10 Präparaten (30%) eine R1-Situation beschrieben war, wurde bei 3 Resektaten (9%) sogar ein R2 bestimmt. In einem Fall (3%) konnte das Resektat nicht beurteilt werden. Der Differenzierungsgrad (Grading) des Tumorgewebes wurde beim konventionellen Chondrosarkom in 11 Präparaten (31%) als gut differenziert (G1) angegeben. Bei n=20 (56%) wurde eine mäßige Differenzierung (G2) und bei n=5 (14%) ein G3 diagnostiziert. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Differenzierungsgrad oder dem den pathologisch bestimmten Freiheitsgrad nach Resektion und dem Auftreten von Rezidiven konnte nicht festgestellt werden.

Tabelle 15: Relative Häufigkeit der Tumorstadien in Abhängigkeit der postoperativ ermittelten TNM-Klassifikation beim konventionellen Chondrosarkom (n=36)

Tumorstadium nach UICC/AJCC	Anzahl	%
IA	8	22
IB	19	52
IIB	5	14
III	3	8
IVB	1	3

Nachsorgeuntersuchung: Eine Follow-Up Kontrolle wurde in 33 Fällen (83%) über einen medianen Zeitraum von 25 Monaten durchgeführt. Das MRT war mit n=20 (61%) die Bildgebung der Wahl, gefolgt vom CT (n=10; 30%) und Röntgen (n=2; 6%). Das Bewegungsausmaß wurde im Nachsorgeintervall mit 20 Punkten im Schnitt ermittelt (Minimum 2; Maximum 30). Bei 11 Patienten (31%) konnte ein Rezidiv nachgewiesen werden. Die Zeit zwischen operativer Versorgung und Auftreten des Rezidivs lag bei 5 Monaten (Median). In n=9 Fällen (82%) präsentierte sich das CS als Lokalrezidiv. Dabei zeigten hauptsächlich Manifestation am Achsenskelett, insbesondere die im Becken gelegenen Tumoren (n=6; 67%), eine Lokalrezidiv-Tendenz. In den restlichen n=2 Fällen (18%) traten innerhalb von 4 respektive 84 Monaten Lungenfiliae ohne lokale Manifestation auf. Bei 6 Patienten (67%) mit Lokalrezidiv wurden im Rahmen der weiteren Abklärung Metastasen gefunden. Insgesamt präsentierten sich n=8 (22%) der operativ versorgten Patienten mit einem metastasierten Chondrosarkomrezidiv. Nachstehender Tabelle sind weitere Details dieser Fälle mit Metastasierung zu entnehmen

Tabelle 16: Tumorcharakteristika und Outcome bei Patienten mit metastasiertem konventionellem Chondrosarkom

#	Alt.	Lokalisation primärer Tumor	operative Prozedur	RR	Gr.	Lokalrezidiv	Metastase	Zeit bis Rezidiv (Monat)	Status
1	66	Femur	Resektion	R1	G2	Ja	Lunge	30	DOD
2	64	Becken	Resektion	unbek.	G2	Ja	Leber	2	DOD
3	29	Wirbelsäule	Resektion	R2	G2	Ja	Thorax + Lunge	18	DOD
4	59	Becken	Resektion	R0 >1mm	G3	Nein	Lunge	4	DOD
5	57	Thorax	Resektion	R1	G2	Nein	Lunge	84	AWD
6	75	Femur	Resektion	R0 >1mm	G3	Ja	LK	unbek.	DOD
7	56	Thorax	Resektion	R1	G2	Ja	Lunge	2	DOD
8	34	Femur	Resektion	R0 <1mm	G3	Ja	LK + Lunge	1	DOD

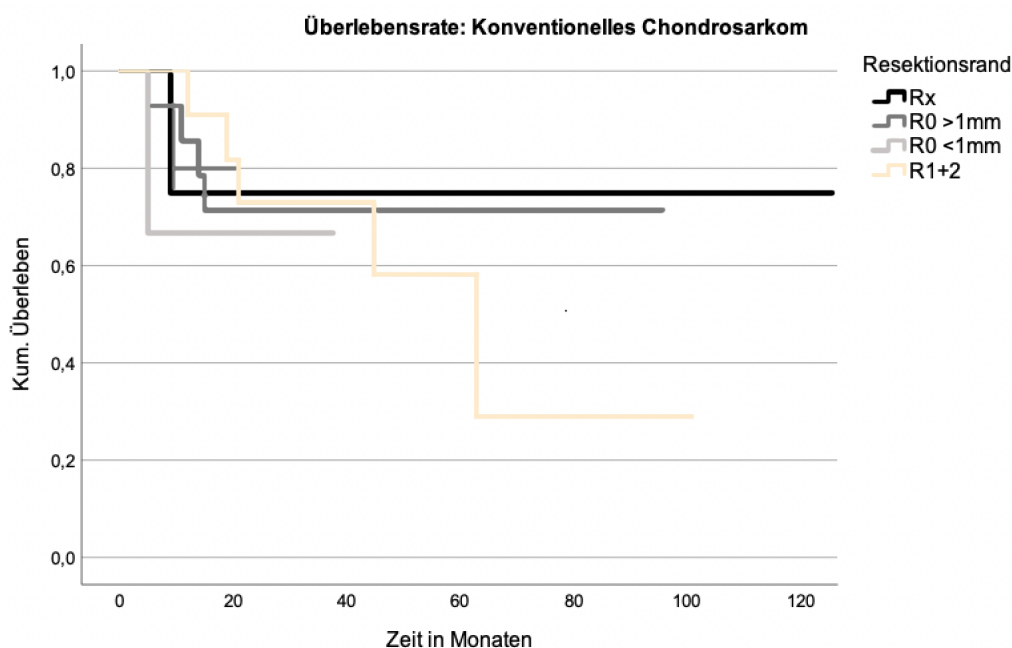
Von den Lokalrezidiven wurden 2 Patienten (22%) in kurativer Absicht erneut operiert, wobei nur ein Patient erfolgreich therapiert wurde. Eine Tumorkonversion in eine höhergradiges CS (G2 in G3) wurde in einem Fall (11%) beschrieben. Die mittlere Überlebenszeit bei Patienten mit konventionellem CS betrug 80 Monate. Die Fünfjahresüberlebensrate im Auswertungszeitraum

betrug 62% (10-Jahres-Überlebensrate 54%). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Rezidivs und dem Gesamtüberleben ($p=0,019$): So betrug das 5-Jahres Überleben bei Patienten ohne Rezidiv 80%, während Patienten mit Rezidiv nur auf 36% kamen. Als ebenfalls signifikante Einflussvariabel konnte der Resektionsrand ermittelt werden (vgl. Tabelle 17 und Abbildung 16).

Tabelle 17: Abhängigkeit des Resektionsrandes vom 5-Jahres Gesamtüberleben bei konventionellen Chondrosarkomen ($p=0,001$)

Resektionsrand	5-Jahres-Überlebensrate (%)
Rx nach Kürettage	75
R0 >1mm	71
R0 <1mm	67
R1+2	58

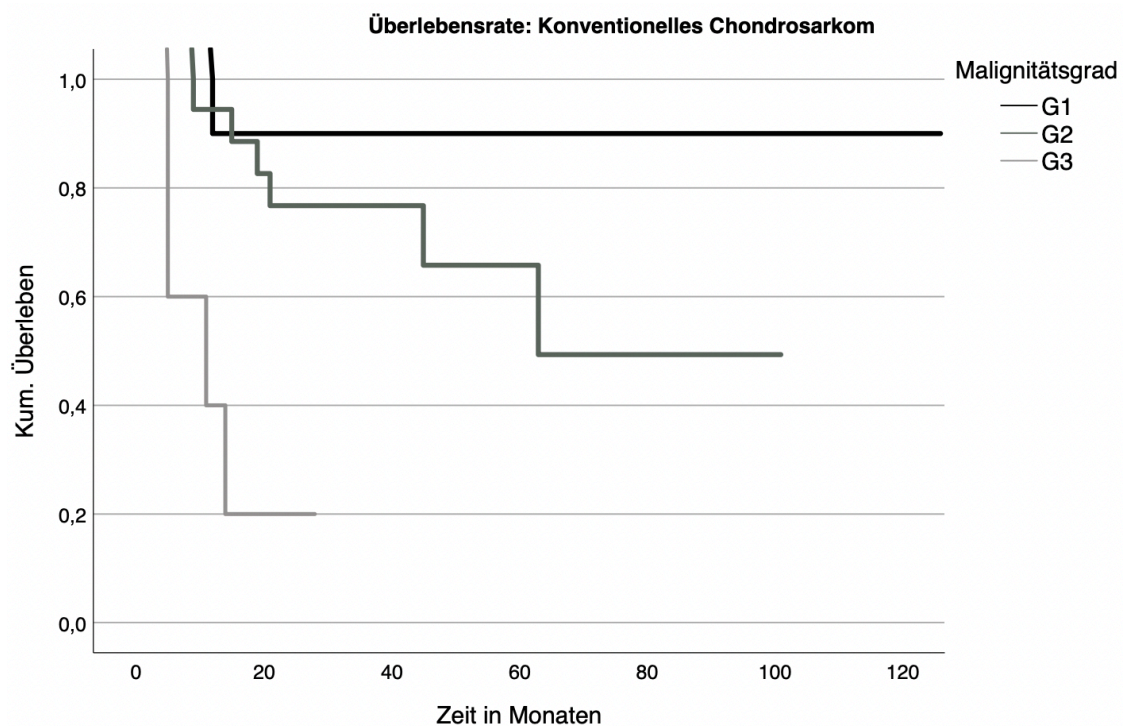
Abbildung 16: Tumorfrees Überleben (Kaplan-Meier) bei Patienten mit konventionellem Chondrosarkom in Abhängigkeit vom Resektionsrand ($p=0,001$)



Auch hinsichtlich des Malignitätsgrades der Chondrosarkome zeigte sich eine signifikante Assoziation mit dem Gesamtüberleben ($p=0,001$). Wie in Abbildung 17 wiedergegeben, zeigten Tumoren mit gutem Differenzierungsgrad (G1) eine relativ gute 5-Jahres-Überlebensrate von 90%. Bei G2-Chondrosarkomen sank

sie bereits auf 65% ab und konnte bei entdifferenzierten Läsionen (G3) nur noch mit 20% ermittelt werden (vgl. Abbildung 16).

Abbildung 17: Tumorfrees Überleben (Kaplan-Meier) bei Patienten mit konventionellem Chondrosarkom in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad ($p=0,001$)



3.4.1.2 Sekundäre Chondrosarkom

Das sekundäre Chondrosarkom auf dem Boden einer vorbestehenden knorpelbildenden Knochenläsion konnte im Auswertungszeitraum insgesamt in 5 Fällen beobachtet werden. Innerhalb der Chondrosarkom-Subentitäten nahm es mit 8,6% das Mittelfeld ein, war aber im gesamten Krankengut ein eher seltener Vertreter (1,8%). Die maligne Entartung in ein sekundär peripheres Chondrosarkom erfolgte bei 4 Patienten (80%) im Rahmen einer vorbestehenden kartilaginären Exostose (davon $n=3$ MKE; $n=1$ solitäres Osteochondrom). Ein zentral liegendes sekundäres CS entwickelte sich auf dem Boden eines Enchondroms (20%).

Lokalisation: Die insgesamt 4 sekundären CS auf dem Boden eines Osteochondroms verteilten sich zu gleichen Teilen (je $n=2$; 40%) auf das

Achsen skelett und die Extremitäten. Im Detail waren die Lendenwirbelsäule und der sakroiliakale Beckenbereich sowie in zwei Fällen der proximale Unterschenkel betroffen. Das zentrale CS (n=1) war im Bereich der Fingerknochen lokalisiert.

Alter- Geschlechtsverteilung: 2 Patienten (40%) konnten dem männlichen und n=3 (60%) dem weiblichen Geschlecht zugeordnet werden. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 47 Jahren. Der jüngste Patient bei Erstvorstellung war 33 Jahre und der älteste 74 Jahre alt.

Klinik: Alle (n=5) Patienten stellten sich primär am Klinikum vor. Anamnestisch konnte bei n=3 (60%) eine positive Schmerzsymptomatik erhoben werden. Dabei wurde der Schmerz entweder durch Druck, Bewegung oder starke Belastung provoziert. In keinem Fall musste eine Analgetikatherapie durchgeführt werden. Eine sensomotorische Einschränkung in der pDMS-Untersuchung zeigte sich bei n=2 (40%). Die Dauer zwischen erstmaliger Tumorregistrierung und Erstvorstellung in der Klinik lag bei 0 bis 7 Monaten (Median: 4 Monate). Das retrospektiv berechnete Bewegungsausmaß wurde mit minimal 23 und maximal 29 Punkten (Mittelwert: 26 Punkte) angegeben. Im Fall des zentral gelegenen sekundären CS konnte eine endokrine Komorbidität ermittelt werden. Alle weiteren Patienten hatten keine Vorerkrankungen. Der durchschnittliche BMI aller betroffenen Patienten lag mit 24,5 kg/m² im Normbereich. Laborchemisch konnte bei n=1 (20%) vor der Biopsie sowie präoperativ ein erhöhtes CRP gemessen werden (0,98 mg/dl bzw. 0,67 mg/dl).

Radiologie: In allen Fällen (n=5; 100%) stellten sich die Patienten mit bereits durchgeführter Bilddiagnostik in der Klinik vor. Bei 2 Patienten (40%) wurden ein konventionelles Röntgen und anschließend eine Schnittbildgebung (MRT n=1; PET n=1) durchgeführt, während in 3 Fällen (60%) nur ein Schnittbildverfahren (CT n=2; MRT n=1) veranlasst wurde. Insgesamt war die MRT-Untersuchung und Computer Tomographie gleich häufig vertreten (jeweils n=2). Die radiologisch gemessene Tumorgröße lag im Mittel bei 10,3 cm, wobei alle aus kartilaginären Exostosen entsprungenen Exemplare (n=4) mit 7,7 bis 20 cm

Durchmesser sich vergleichsweise größer darstellten als das zentral gelegene sekundäre CS mit 3,3 cm. Eine Ausdünnung der Kompakta wurde in n=2 Fällen (40%) beschrieben. Eine ebenfalls auf die Ursprungsläsion hinweisende und für Osteochondrome pathognomonische extra-ossäre Expansion sowie Kalzifikation der Tumormatrix konnte bei ebendiesen 4 Tumoren (60%) festgestellt werden. Das zentral gelegene sekundäre CS wies keine dieser Spezifikationen auf.

Biopsie: Eine Biopsie wurde in 3 Fällen (60%) durchgeführt, wobei alle Proben histologisch mit der finalen Diagnose eines Chondrosarkoms übereinstimmten. Bei einem Patienten (20%) wurde im Rahmen der Probenentnahme eine vollständige Kürettage durchgeführt. Bei dem Patienten mit der Exostose wurde auf eine Biopsie verzichtet und eine primäre Resektion durchgeführt.

Therapie: Das sekundäre Chondrosarkom wurden in n=4 Fällen (80%) durch eine en-bloc Resektion entfernt. Bei einer Resektion musste man aufgrund der Tumorgröße von 20 cm und der Lokalisation an der Wirbelsäule eine osteosynthetische Versorgung mit einem internen Fixateur durchführen. Im Fall mit dem zentral gelegenen CS wurde eine Kürettage mit anschließend autologer Spongiosaplastik durchgeführt. Der operative Eingriff dauerte im Schnitt 201 Minuten. Die Dauer des Klinikaufenthaltes variierte mit 3 bis 24 Tagen (Median: 5 Tage).

Pathologie: Die am Tumorresektat gemessene Größe belief sich im Durchschnitt auf 10,5 cm, wobei der größte Tumor 24 cm maß. Die Tumorfreiheit am Präparat wurde in 2 Fällen (40%) mit R0 >1mm und in 2 weiteren mit R1 angegeben. Das Tumorgewebe wurde in allen Fällen als low-grad Chondrosarkom (G1) eingestuft.

Nachsorgeuntersuchung: Die Follow-Up Untersuchung wurde in 4 Fällen (80%) über einen medianen Zeitraum von 60 Monaten durchgeführt. Das MRT war in allen Kontrollen die Bildgebung der Wahl. Das im Nachsorgeintervall ermittelte Bewegungsausmaß wurde im Schnitt mit 26 Punkten angegeben (Minimum 21; Maximum 30). Bei allen Nachsorge-Patienten konnte im Verlauf ein Lokalrezidiv nachgewiesen werden. Die Zeit zwischen operativer Versorgung

und Auftreten des Lokalrezidives lag bei 14 Monaten (Median). Alle Patienten unterzogen sich einer weiteren Operation, wobei zwei Patienten im Verlauf erneut Rezidive zeigten. Eine Tumorkonversion in eine höhergradiges CS (G1 in G2) wurde in 3 der Rezidiv-Fälle (75%) beobachtet. Insgesamt wurde kein Fall bekannt, in dem es zu Fernmetastasierung gekommen war. Hinsichtlich der Überlebensrate konnte in keinem Fall eine tumorbedingte Mortalität ermittelt werden, entsprechend konnte diese über einen Zeitraum von 5 Jahren mit 100% angegeben werden.

3.4.1.3 Mesenchymales Chondrosarkom

Diese seltene Variante des Chondrosarkoms wurde im vorliegenden Datenkollektiv nur einmalig beschrieben. Damit nahm sie mit 1,7% unter allen bösartigen Knorpelentitäten den letzten Platz ein. Bei der erkrankten Patientin infiltrierte der Tumor die Humerusdiaphyse sowie das umliegende Weichteilgewebe. Sie stellte sich im Alter von 33 Jahren mit einer Anamnesedauer von 12 Monaten primär am Universitätsklinikum vor. Klinisch gab sie einen Ruheschmerz an, welcher mit Analgetika der Stufe 1 behandelt wurde. Anamnestisch wurde nur von einer endokrinen Komorbidität berichtet. Das Bewegungsausmaß konnte retrospektiv mit 19 Punkten ermittelt werden. Die körperliche Untersuchung war unauffällig, wobei sich in der apparativen Röntgendiagnostik eine pathologische Oberarmschaftfraktur zeigte. Im Folgenden wurde eine CT-Bildgebung veranlasst, in welcher ein Tumor von 7,5 cm Durchmesser zur Darstellung kam. Dieser wies neben einer Ausdünnung der Knochenkortikalis eine Matrixkalzifikation und extraskelettäre Weichteilausdehnung auf. Die daraufhin durchgeführte Probenentnahme ergab histologisch ein Chondrosarkom G3. Das neu diagnostizierte CS wurde in einer 140-minütigen Operation en-bloc reseziert. Intraoperativ wurde eine Spongiosaplastik mit autologem Knochentransplantat und eine Plattenosteosynthese durchgeführt. Insgesamt kam es zu einer Hospitalisierung von 8 Tagen. Das pathologische Resektat maß im Durchmesser 8,2 cm und wurde als mesenchymales Chondrosarkom (G3) klassifiziert. Die Resektionsränder wurden mit R0 <1mm angegeben. Zur Vervollständigung der

Therapie erfolgte eine adjuvante Radio- und Chemotherapie. Im Verlauf zeigte sich jedoch in den CT-Nachsorgekontrollen nach 22 Monaten eine pulmonale Filialisierung und eine Fernmetastase im Bereich der Wirbelsäule, welche histologisch gesichert wurde. Drei Monate später wurden weitere Metastasen im Bereich der axillären Lymphknoten und im Abdomen detektiert. Aufgrund der Situation entschied man sich zur palliativen Systemtherapie mit Trabectedin. Insgesamt wurde das Follow-Up über einen Zeitraum von 74 Monaten durchgeführt, wobei die Patientin zum Zeitpunkt des Studienendes noch am Leben war. Das zuletzt ermittelte Bewegungsausmaß ergab 22 Punkte.

3.4.1.4 Dedifferenziertes Chondrosarkom

Das dedifferenzierte Chondrosarkom wurde im Beobachtungszeitraum bei 3 Patienten diagnostiziert. Damit hatte es einen Anteil an allen bösartigen Entitäten von 5,2% und am gesamten Knorpeltumorkollektiv von 1,1%.

Lokalisation: Die dedifferenzierten CS sind allesamt am Femur aufgetreten. Dabei waren zwei an der Diaphyse (67%) lokalisiert, während eines distal im Bereich der Epiphyse (33%) aufgetreten war. Das dedifferenzierte CS infiltrierte in zwei Fällen (67%) den gesamten Röhrenknochen. Beim dritten Patienten (n=1; 33%) war der Tumor periostal gelegen.

Alter- Geschlechtsverteilung: Insgesamt war ein Patient (33%) männlich und n=2 (67%) Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 67 Jahren und damit knapp unter der achten Lebensdekade, in welcher 2 Träger (67%) erkrankt waren.

Klinik: Alle Patienten stellten sich mit einer medianen Anamnesedauer von 2 Monaten primär in der Klinik vor. Bei Erstvorstellung wurde bereits bei zwei Patienten (67%) im Rahmen des Staging eine Lungenmetastasierung festgestellt. Anamnestisch wurde von n=2 (67%) Patienten eine positive Schmerzsymptomatik in Ruhe angegeben. In beiden Fällen war eine medikamentöse Analgesie notwendig. Während bei einem Patienten (33%) Analgetika der WHO Stufe 1 suffizient halfen, musste beim anderen auf Stufe 2

zurückgegriffen werden. Über eine Einschränkung in der pDMS-Untersuchung wurde in einem Fall (33%) berichtet. Das Bewegungsausmaß wurde mit minimal 3 und maximal 28 Punkten (Mittelwert: 17 Punkte) angegeben. Eine vaskuläre Komorbidität konnte in einem Fall (33%) ermittelt werden. Der durchschnittliche BMI von 24,6 kg/m² entsprach dem Normbereich. Bei n=2 (67%) aller Betroffenen wurde vor der Biopsie ein erhöhtes CRP gemessen (Mittelwert: 7,31 mg/dl). Präoperativ war laborchemisch eine CRP-Erhöhung (12,64 mg/dl) nur noch bei einem Patienten zu eruieren.

Radiologie: In allen Fällen (n=3; 100%) stellten sich die Patienten bereits mit durchgeführter Schnittbildgebung (CT n=2; MRT n=1) in der Klinik vor. Somit stellte die Computer Tomographie die häufigste Wahl der apparativen Diagnostik dar. Die radiologisch gemessene Tumorgröße war im Mittel bei 14,4 cm und im Vergleich relativ konstant. Zu einer Ausdünnung der Knochenkortikalis und Matrixkalzifikation kam es je in 2 Fällen (67%). Eine extraskelettäre Expansion konnte bei allen (n=3) Tumoren festgestellt werden.

Biopsie: In allen Fällen wurde eine Biopsie durchgeführt. Diese zeigte in allen Proben ein pleomorphes Erscheinungsbild, entsprechend eines dedifferenzierten Chondrosarkoms. Dabei konkretisierte man sich in zwei Fällen auf die Kombination eines niedriggradigen Chondrosarkoms mit einem Osteosarkom bzw. einem Liposarkom.

Therapie: Das dedifferenzierte Chondrosarkom wurden in allen Fällen (n=3; 100%) durch eine en-bloc Resektion entfernt. Dabei wurde bei n=2 Patienten (67%) auf die Rekonstruktion mittels einer Tumorprothese (MUTARS-Prothese) zurückgegriffen. Der operative Eingriff dauerte im Schnitt 115 Minuten. Die Hospitalisierungsdauer variierte mit 6 bis 27 Tagen (Median: 15 Tage). Eine erweiterte Therapie i.S. einer Radio- und/oder Chemotherapie wurde ebenfalls in allen Fällen durchgeführt: Im Rahmen einer Therapieeskalation bei palliativer Situation wurde ein Patient (33%) mit einer adjuvanten Radiotherapie behandelt. Bei den beiden anderen Patienten wurde in kurativer Absicht eine neoadjuvante Radiotherapie bzw. eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt.

Pathologie: Die am Resektat gemessene Tumorgroße wurde im Durchschnitt mit 11,7 cm angegeben. Der Freiheitsgrad am Präparat wurde in 2 Fällen (67%) mit R0 >1mm angegeben. In einem Fall mit palliativem Ausgang (33%) wurde ein R2 bestimmt.

Nachsorgeuntersuchung: Die Nachsorgekontrolle wurde in 2 Fällen (67%) über einen medianen Zeitraum von 19 Monaten durchgeführt. Bildgebend wurde dabei das CT verwendet. Das Bewegungsausmaß wurde im Nachsorgeintervall in einem Fall mit 27 Punkten angegeben. Es wurde bei keinem Patienten von Rezidiven berichtet. Prognostisch zeigte sich eine mittlere Überlebenszeit von 27 Monaten. Die 5-Jahres Überlebensrate im Kollektiv betrug 67%. Es konnten keine Faktoren gefunden werden, welche mit dem Gesamtüberleben korrelierten.

3.4.2 Extraskellettales Chondrosarkom

Das extraskellettales Chondrosarkom war mit 9 Exemplaren die zweithäufigste Entität unter allen malignen Knorpeltumoren (15,5%). Gemessen am gesamten Kollektiv war es mit 3,2% jedoch relativ selten.

Lokalisation: Am häufigsten waren die extraskellettales Chondrosarkome am proximalen Femur mit n=3 (33%) anzutreffen, gefolgt vom Os ilium mit n=2 (22%). Alle übrigen Lokalisationen verteilten sich zu gleichen Teilen (n=1; 11%) auf folgende Strukturen: distales Femur, thorakale Wirbelsäule, Thorax sowie Zehenphalanx. Der Großteil der Tumoren infiltrierte das gesamte Knochengewebe (n=6; 67%), während n=2 (22%) peripher am Knochen lokalisiert waren.

Alter- Geschlechtsverteilung: Vom Kollektiv ist der Tumor nur bei männlichen Patienten aufgetreten (p=0,004). Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 63 Jahren. Die siebte Dekade war mit n=4 (44%) am häufigsten betroffen. Generell waren alle Patienten bei Erstvorstellung bereits über 50 Jahre alt.

Klinik: Zwei Patienten (22%) stellten sich primär am Universitätsklinikum vor. Sekundär mit bereits durchgeführter Biopsie in einem anderen Krankenhaus n=4

(44%) und nach Operation in einer Fremdklinik mit jetzt neu aufgetretenem Lokalrezidiv n=3 (33%). Bei einem Patienten (11%) mit Lokalrezidiv wurde bei Erstvorstellung eine Lungenmetastasierung festgestellt. Ebenfalls in einem Fall (11%) kam es zu einer pathologischen Fraktur. Es wurde bei n=3 (33%) eine positive Schmerzsymptomatik erhoben. Dabei wurde der Schmerz jeweils durch leichte Belastung bzw. Bewegung provoziert oder ist in Ruhe aufgetreten (je n=1; 33%). Eine Schmerzmitteleinnahme mit Medikamenten der WHO Stufe 1 war jedoch nur in einem Fall (11%) notwendig. Die mediane Anamnesedauer lag bei 6 Monaten (0 bis 36 Monaten). Das Bewegungsausmaß wurde mit minimal 15 und maximal 29 Punkten (Mittelwert: 24 Punkte) angegeben. In 8 Fällen (89%) konnte mindestens eine Komorbidität ermittelt werden. Dabei waren vaskuläre Erkrankungen mit n=4 (50%) die häufigste Komorbidität, gefolgt von kardio-pulmonalen Erkrankungen und Diabetes Mellitus mit jeweils n=2 (25%). Der durchschnittliche BMI aller Träger lag mit 28,3 kg/m² im prä-adipösen Bereich. Laborchemisch zeigten sich keine Auffälligkeiten.

Radiologie: In 6 Fällen (67%) stellten sich die Patienten bereits mit durchgeführten Fremdaufnahmen in der Klinik vor. Bei einem Patienten (17%) wurde nach stattgehabter Röntgenaufnahme eine Schnittbildgebung (MRT n=1) durchgeführt, während in 5 Fällen (83%) eine alleinige MRT-Schnittbildgebung veranlasst wurde. Insgesamt wurde bei allen Patienten eine diagnostische MR-Tomographie durchgeführt. Die radiologisch gemessene Tumorgöße war im Mittel bei 9,6 cm. Zu einer Ausdünnung der Kompakta kam es in n=7 (78%). Eine extra-ossäre Weichteilausdehnung konnte bei 8 Tumoren (89%) festgestellt werden. In 3 Fällen (33%) war eine Kalzifikation der Tumormatrix zu erkennen.

Biopsie: In 5 von 9 Fällen (56%) wurde eine Biopsie am UKT durchgeführt, welche bei n=4 (80%) histologisch mit der finalen Diagnose i. S. eines Chondrosarkomes übereinstimmend war. Bei einer Probe (20%) wurde eine histologisch andere Entität diagnostiziert.

Therapie: Das extraskelettale Chondrosarkom wurden in 8 Fällen (89%) durch eine en-bloc Resektion entfernt. Bei einem Träger (11%) wurde aufgrund von

Patienten ablehnen auf eine operative Therapie verzichtet. Es wurde in einem Fall mit einem 18,2 cm großen Tumor am Os ilium (11%) eine Spongiosaplastik mit allogenen Knochentransplantat sowie osteosynthetischer Versorgung mittels Fixateur interne vorgenommen. In einem weiteren Fall (11%) mit betroffenem Beckenknochen musste auf eine Tumorprothese (MUTARS-Prothese) zurückgegriffen werden. Der operative Eingriff dauerte im Schnitt 237 Minuten. Die Dauer der Hospitalisierung variierte mit 7 bis 43 Tagen (Median: 13 Tage). Eine erweiterte Therapie i.S. einer Radio- und/oder Chemotherapie wurde in 5 Fällen (55%) durchgeführt: Im Rahmen einer Therapieeskalation bei palliativer Situation wurde ein Patient (20%) mit adjuvanter Chemotherapie behandelt. In kurativer Absicht wurde bei 3 Patienten (60%) eine neoadjuvante Radiotherapie bzw. in einem Fall eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt.

Pathologie: Die am Resektat gemessene Tumorgröße belief sich im Durchschnitt auf 7,8 cm. Die Tumorfreiheit am Präparat wurde in 6 Fällen (75%) mit R0 >1mm angegeben, während bei zwei Präparaten (25%) ein R1 beschrieben war. Der Differenzierungsgrad (Grading) des Tumorgewebes wurde beim extraskelletalen CS in jeweils n=3 (38%) der Präparate mit gut (G1) und mäßig (G2) angegeben. In zwei Fällen (25%) war eine Beurteilung nicht möglich.

Nachsorgeuntersuchung: Eine Follow-Up wurde in 8 Fällen (89%) über einen medianen Zeitraum von 46 Monaten durchgeführt. Das MRT war mit n=5 (63%) die Bildgebung der Wahl, gefolgt vom CT (n=3; 38%). Das Bewegungsausmaß wurde im Nachsorgeintervall mit 24 Punkten im Schnitt angegeben (Minimum 14; Maximum 30). Insgesamt präsentierten sich n=3 (38%) der operativ versorgten Patienten mit einem metastasierten Chondrosarkomrezidiv. Davon zeigten n=2 (67%) innerhalb von 11 Monaten (Median) nach Operation ein Lokalrezidiv. In der nachstehenden Tabelle 18 sind weitere Details dieser Fälle mit Metastasierung zu entnehmen.

Tabelle 18: Tumorcharakteristika und Outcome bei Patienten mit metastasiertem extraskeletalen Chondrosarkom

#	Alter	Lokalisation primärer Tumor	operative Prozedur	RR	Gr.	Lokalrezidiv	Metastase	Zeit bis Rezidiv (Monate)	Status
1	70	Femur	Resektion	R0	G2	Nein	Lunge + LK	0	DOD
2	57	Becken	Resektion	R1	G2	Ja	unbek.	10	DOD
3	71	Becken	Resektion	R1	G2	Ja	Lunge + LK	12	DOD

Prognostisch zeigte sich eine mittlere Überlebenszeit von 60 Monaten. Die Fünfjahresüberlebensrate im Kollektiv betrug 49%, die 10-Jahres-Überlebensrate 0%. Als statistisch signifikanter Abhängigkeitsfaktor vom Gesamtüberleben konnte der Resektionsrand ermittelt werden ($p=0,046$). Dabei betrug das 5-Jahres Überleben bei Patienten mit R0 >1mm 100%, während beide Patienten mit R1-Status nach 17 bzw. 58 Monaten verstarben (0%). Für weitere Faktoren, wie dem Auftreten von Rezidiven oder das Grading, konnte keine signifikante Korrelation festgestellt werden.

3.5 Beantwortung der Hypothesen

Hypothese: Die sich kontinuierlich ändernde Patientendemographie nimmt Einfluss auf die in der aktuellen Literatur zu findenden epidemiologischen Daten von Knorpeltumoren.

Aufgrund der demographischen Entwicklung, insbesondere durch die zunehmende Alterung der Bevölkerung, ist von einer Auswirkung auf die Inzidenz von knorpelbildenden Neoplasien auszugehen [65]. Jedoch war der Großteil der epidemiologisch ermittelten Daten in unserer Studienkohorte mit gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnissen und Studien übereinstimmend. Es zeigte sich lediglich eine Abweichung u.a. bei der Inzidenz des Chondromyxoidfibroms, des periostalen Chondrosarkoms und des dedifferenzierten CS. Eine abweichende Altersverteilung konnte insbesondere für die synoviale Chondromatose und die ACTs ermittelt werden und den Enchondromen konnte eine signifikante weibliche Geschlechtsprädisposition zugesprochen werden. Somit lässt sich zwar von einer

Tendenz der Hypothese sprechen, jedoch sind die Gesamtfallzahlen des Kollektivs zu gering, um eine konkrete Aussage machen zu können.

Hypothese: Bei Patienten mit benignen Knorpeltumoren wird häufiger Überdiagnostik betrieben.

Diese Hypothese lässt sich vor allem am Beispiel der Osteochondrom-Diagnostik klar bestätigen. Obwohl die nativradiologische Bildgebung für die Diagnostik des Osteochondroms als ausreichend erscheint [22], zeigte sich in unserer Datensammlung eine eindeutige Überdiagnostik mit präferierter Durchführung einer MRT-Schnittbilddiagnostik (57%), insbesondere im ambulanten Sektor. Nur in 23% der Fälle wurde eine alleinige Röntgendiagnostik durchgeführt. Mangelnde Exposition und Erfahrung mit Knochentumoren veranlasst die Niedergelassenen zu mehr Diagnostik, obwohl diese medizinisch nicht indiziert wäre.

Hypothese: Das therapeutische Vorgehen bei Knorpeltumoren hat Einfluss auf die Rezidivrate.

Diese Hypothese wird mit den dargelegten Daten eindeutig bestätigt. Beispielsweise konnten wir insbesondere nach Enchondrom-Kürettagen eine erhöhte Lokalrezidivrate von 10% im Vergleich zu anderen Studien zeigen. Auch für ACT-Rezidive zeigte sich eine statistische Tendenz ($p=0,092$), dass bei kürettierten Patienten häufiger Rezidive (44%) aufgetreten sind als bei vergleichbaren Patienten nach en-bloc Resektionen. Währenddessen ist es bei Chondromyxoidfibromen, unabhängig vom therapeutischen Vorgehen, im Vergleich zu literarischen Angaben, in denen eine Rezidivrate von bis zu 25% angegeben wird [8, 16, 19], in unserer Patientenkohorte zu keinem Lokalrezidiv gekommen.

Hypothese: Benigne Knorpeltumoren sind wesentlich häufiger schmerzhaft als in der Literatur angenommen.

Die Angaben bezüglich der Schmerzhaftigkeit von benignen Knorpeltumoren sind relativ heterogen. Größtenteils werden Osteochondrome aber auch Enchondrome als schmerzlose, teils tastbare Raumforderungen beschrieben [5, 22, 27, 104]. Klinisch zeigte sich jedoch in unserer Datenbank in 76% bzw. 81% der Fälle eine positive Schmerzsymptomatik. Damit lässt sich die Hypothese eindeutig bestätigen.

Hypothese: Das operative Ergebnis (Resektionsrand) bei malignen Knorpeltumoren hat Einfluss auf das Gesamtüberleben.

In diesem Zusammenhang konnte der Resektionsrand bei malignen Knorpelentitäten eindeutig als prognostisch relevanter Faktor für das Gesamtüberleben ermittelt werden. Wie bereits teilweise in vorangegangenen Studien evaluiert wurde [88], konnte auch in dieser Studie eine statistisch signifikante Korrelation des Resektionsrandes auf das Gesamtüberleben beim konventionellen sowie beim extraskelettalen Chondrosarkom bestätigt werden.

Hypothese: Das Entartungsrisiko für benigne Tumoren ist höher als angenommen.

Hinsichtlich der ermittelten Daten einer malignen Entartung in eine sekundäres Chondrosarkom zeigte sich in unserer Studienkohorte eine heterogene Abweichung von den gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnissen. Bei den behandelten Osteochondrom-Trägern kam es in 0,8% zu einer sekundären Malignisierung, was sich mit dem bis dato bekannten Wissensstand deckt. Währenddessen konnte bei den MKE im Vergleich zur Literatur ein mehr als doppelt so hohes Entartungsrisiko im vorliegenden Kollektiv ermittelt werden. Dagegen wurde das Risiko einer Entartung bei solitären Enchondromen mit 2,3% ermittelt, wobei vorangegangene Arbeiten die Wahrscheinlichkeit mit bis zu 5% angeben [1, 49]. Entsprechend ist die Hypothese nur für ausgewählte Entitäten zutreffend.

Hypothese: Es gibt Risikofaktoren für die Entstehung und Progression von kartilaginären Tumoren.

Generell kann für die meisten chondrogenen Knochentumoren davon ausgegangen werden, dass es für ihre Entstehung und Krankheitsprogression Risikofaktoren gibt. In dieser Arbeit erwies sich lediglich eine Präadipositas mit dem Auftreten eines atypischen kartilaginären Tumors assoziiert. Damit kann zwar von einer möglichen Tendenz gesprochen werden, jedoch kann die Hypothese mit den vorliegenden Daten nicht bestätigt werden.

4 Diskussion

Knorpeltumore stellen eine relativ seltene heterogene Untergruppe der Knochentumore dar. Im Hinblick auf ihre Histologie und biologisches Verhalten stellt ihre Diagnostik und Therapie eine Herausforderung dar. Als Standardtherapie bei Patienten mit benignen Läsionen hat sich die wenig destruktive Kürettage durchgesetzt, während Patienten mit malignen Knorpeltumorerkrankungen generell einer vollständig operativen Resektion unterzogen werden [74]. Insbesondere in der Gruppe der intermediären Tumore wird das Behandlungsregime zumeist kontrovers diskutiert [74, 105]. Teil dieser Arbeit ist es die gängigen Therapiemethoden angesichts einflussnehmender Faktoren auf die Gesamtüberlebenszeit zu bewerten.

Die Alterung der Bevölkerung hat nicht nur Auswirkungen auf die demographische Entwicklung, sondern auch das Krankheitsspektrum. So steigt durch veränderte Lebensbedingungen, technische Weiterentwicklung und zunehmende Alterung auch die Inzidenz von knorpelbildenden Neoplasien [65]. Aus diesem Grund stellt ein weiterer Teil dieser Arbeit eine Aktualisierung epidemiologischer Daten im Vergleich zu bestehenden Datenbanken dar.

4.1 Diskussion der Methodik

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um einen nicht interventionellen Studientyp, bei welchem klinisch-epidemiologische Daten retrospektiv analysiert

wurden. Vorteil dieser Studienform ist neben einer relativ unkomplizierten und schnellen Durchführbarkeit, selbst bei Patienten mit seltenen Erkrankungen oder langen Latenzzeiten, die aus ethischer Sicht unproblematische Erhebung und Verarbeitung von sensiblen Patientendaten. Jedoch birgt das Design auch entscheidende Nachteile: Die erfassten Daten sind häufig nicht standardisiert und weisen so potenzielle Fehlerquellen auf. Dies galt insbesondere für die Einschätzung des Bewegungsausmaßes, welches anhand der Informationen im Arztbrief mit dem Musculoskeletal Tumor Society Score (MSTS) individuell bestimmt wurde. Aus diesem Grund können die angegebenen Werte von den tatsächlichen Ergebnissen abweichen, da es sich hier um subjektive Einschätzungen handelt.

Des Weiteren waren einzelne Informationen oder Berichte nicht auffindbar, da die vorliegenden Unterlagen nicht vollständig waren oder unzureichend digitalisiert wurden. So mussten die Lücken in der Dokumentation, z.B. bei radiologisch relevanten Informationen, erneut gesichtet und bewertet werden, sowie die jeweilig fehlenden Parameter soweit möglich ergänzt werden. Da diese Daten nicht bestätigt werden können, unterliegen sie damit einem möglichen Informationsbias.

Es besteht auch die Möglichkeit der Verzerrung durch einen Selektionsbias. Dabei kann die zusammengesetzte Stichprobe aus Knorpeltumoren von der Grundgesamtheit abweichen. Beispielsweise ist anzunehmen, dass Patienten mit bösartigen chondrogenen Tumoren aufgrund der Schwere und/oder Seltenheit der Erkrankungen gehäuft am Universitätsklinikum vorstellig wurden, während asymptotische Patienten mit benignen Tumoren grundsätzlich im ambulanten Setting versorgt wurden. Zusätzlich wurden die Patienten am UKT im Vergleich zum ambulanten Sektor möglicherweise einer ausgedehnteren Diagnostik (z.B. erweiterte Bildgebung) und Therapie (z.B. Therapiestudien) ausgesetzt. Beides führt möglicherweise zu einer Verzerrung der epidemiologischen, therapierelevanten und prognostischen Daten.

Zudem gilt es zu berücksichtigen, dass einige Patienten eine Nachsorgeuntersuchung heimatnah in Anspruch nahmen, diese nicht wahrgenommen haben oder in vertretbaren Fällen darauf verzichtet wurde. In diesen Fällen war eine geschlossene Datensammlung bzw. die Kenntnisnahme über ein mögliches Rezidiv oder den Status des Patienten nicht gegeben (lost to follow-up).

Insgesamt wurde für die Arbeit mit 336 Fällen im Zeitraum von 2005 bis 2019 eine vergleichsweise große Patientenkohorte erfasst. Dieser lange Zeitraum wurde gewählt, um eine möglichst adäquate Patientenzahl bei allgemein niedriger Inzidenz der Korpeltumoren zu generieren. Jedoch gibt es einige limitierende Faktoren, welche Einfluss auf die Ergebnisse und möglicherweise auch auf die statistische Signifikanz haben. So wurde beispielsweise die WHO-Klassifikation der Knorpeltumoren im o.g. Zeitraum mehrere Male angepasst und es kam zu Änderungen bei den Entitäten, welche vormals anders klassifiziert wurden. Dies führte zu einer retrospektiven Anpassung gewisser Diagnosen und dadurch zu einem Bias mit entsprechend eingeschränkter Vergleichbarkeit. Selbige Faktoren sowie zusätzlich der relativ weit gefasste Einschlusszeitraum nahmen natürlich auch Einfluss auf die unterschiedlichen Therapieschemata, welche über die Jahre einem stetigen Wandel unterlagen.

Als entscheidender Nachteil in Bezug auf die Fallzahlen, welche insgesamt im Vergleich zur Literatur zwar relativ groß erscheint, ist die begrenzte statistische Aussagekraft kleiner Subentitäten, deren Anzahl zu niedrig war, um Rückschlüsse auf die Gesamtpopulation ziehen zu können.

Zusammenfassend sind die zusammengetragenen Daten dennoch geeignet eine Beurteilung der Therapieverfahren hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit zu geben und bieten eine potenzielle Vergleichbarkeit zu bestehenden epidemiologischen Daten.

4.2 Diskussion der Ergebnisse im Literaturvergleich

Chondroblastom: Der Großteil der epidemiologisch ermittelten Daten war mit der gegenwärtig aktuellen Literatur übereinstimmend. Während in der Literatur eine Rezidivrate zwischen 10 bis 35 % innerhalb der ersten zwei Jahre nach operativer Versorgung angegeben wird [2, 12], konnte in vorliegender Datenbank bei keinem Patienten ein Rezidiv nach erfolgreicher Kürettage festgestellt werden. Generell empfehlen Ramappa et al. auf Grund ihrer Untersuchung mit 73 Chondroblastom-Patienten die Kürettage und Defektfüllung mit Polymethylmethacrylat, da unter dieser Therapie eine geringere Rezidivrate aufgetreten sei [13].

Chondromyxoidfibrom: Im Vergleich zur aktuellen epidemiologischen Datenlage zeigte sich im vorliegenden Krankengut eine Abweichung in der Häufigkeit von Chondromyxoidfibromen. In der Literatur als seltenster Knochentumor (0,5-1%) beschrieben [5, 16], trat er in unserem Kollektiv hinter dem Chondroblastom als zweit seltenster ossärer Tumor (1,8%) auf. Bezüglich der Geschlechterverteilung geben sich die wissenschaftlichen Daten uneins, wobei der mehrheitliche Konsens dem männlichen Geschlecht eine leichte Prädisposition zuschreibt [6, 14-16]. Mit einem Anteil von 60% zeigte sich in unserem Kollektiv ebenfalls eine leicht androgene Tendenz. Während in der Literatur eine Rezidivrate von bis zu 25% angegeben wird [8, 16, 19], ist es in unserer Patientenkohorte (n=5), unabhängig vom therapeutischen Vorgang, zu keinem Lokalrezidiv gekommen. Als wichtigster Einflussfaktor auf die Rezidivrate beim CMF konnte das therapeutische Vorgehen ermittelt werden. So konnten Lersundi et. al. in einer Studie mit 30 Patienten belegen, dass die Kürettage mit anschließend allogener Knochen oder PMMA Defektfüllung im Vergleich zur alleinigen Kürettage generell überlegen ist [19]. Auch in unserem Kollektiv erfolgte bei drei von vier kürettierten Probanden eine Defektfüllung. Diese wurde jedoch ausschließlich mit Knochentransplantat (n=2 Autograft; n=1 Allograft) durchgeführt. Ergänzend wurde bei 2 Operationen intraoperativ eine adjuvante Therapie angewandt. Unabhängig dieses etwas abweichenden Therapieansatzes zeigten sich vergleichbar gute Ergebnisse.

Osteochondrom: Wie auch in anderen Statistiken war das Osteochondrom der häufigste Knorpeltumor im Kollektiv. Insgesamt zeigten sich übereinstimmende Ergebnisse hinsichtlich epidemiologischer und lokalisatorischer Daten. So traten die kartilaginären Exostosen beispielsweise auch in unserer Sammlung gehäuft beim männlichen Geschlecht auf (60%) und wurden, wie in der Literatur beschrieben, in der Hälfte aller beobachteten Fälle in der zweiten Lebensdekade auffällig. Zudem präsentierten sie sich vorzugsweise an den langen Röhrenknochen der unteren Extremität [5, 26]. Während in der Literatur heterogene Angaben bezüglich der Schmerzhaftigkeit von Osteochondromen gemacht werden und sie in der Regel als schmerzlose tastbare Raumforderungen beschrieben werden [22, 27, 104], konnte in unserer Auswertung in 76% eine positive Schmerzsymptomatik eruiert werden. Zu einem gleichen Ergebnis kommen auch Boettner et al., welche in schmerzhaften Läsionen u.a. eine Operationsindikation sehen [34]. Eine Kompression neurovasaler Strukturen durch den Tumor ist in der Patientenkohorte in ca. 10% der Fälle aufgetreten und war damit in etwa genauso häufig wie in vergleichbaren Studien [29, 34]. Dabei sollte erwähnt bleiben, dass es sich dabei um hauptsächlich sensomotorische Einschränkungen handelte. Durchblutungsstörungen bleiben ausgesprochen seltene Komplikationsereignisse. Obwohl laut Sim die Projektionsradiographie für die Diagnostik des Osteochondroms ausreichend erscheint [22], zeigte sich in unserer Datensammlung eine klare Präferenz zur MRT-Schnittbilddiagnostik (57%). Nur in 23% der Fälle wurde eine alleinige nativradiologische Bildgebung durchgeführt. Da in der vorliegenden Datenbank der hauptsächlich bildgebende Anteil im ambulanten Sektor veranlasst wurde und die Patienten sich zumeist bereits mit Fremdbildgebung am UKT vorstellten, kann von einer Überdiagnostik durch die zuweisenden Ärzte gesprochen werden. Mangelnde Exposition und Erfahrung mit Knochentumoren veranlasst die Niedergelassenen zu mehr Diagnostik, obwohl diese medizinisch nicht indiziert wäre. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Tendenz ($p=0,054$), dass Exostosen des Achsenskeletts (4,6 cm) im Durchschnitt größer in Erscheinung treten als vergleichbare Exemplare an den Extremitäten (3,8 cm). Dies ist wohl am ehesten darauf zurückzuführen, dass peripher gelegene Tumore zu einem

früheren Zeitpunkt symptomatisch auffällig werden. Generell wird in der Literatur die maligne Entartung in ein sekundäres Chondrosarkom als extrem seltenes Ereignis (<1%) beschrieben. Gleiches gilt für die Gesamtrezidivrate, welche Humbert et al. in ihrer Studie mit unter 2% angeben [35]. Meistens ist das Auftreten von Rezidiven auf eine unvollständige Tumorabtragung zurückzuführen [6, 28, 35]. Auch bei den am UKT behandelten Osteochondrom-Trägern kam es in 2,4% der Fälle zu Rezidiven bzw. zu einer sekundären Malignisierung in 0,8% der Fälle. Damit bestätigen sich bis dato bekannte Erkenntnisse.

Multiple kartilaginäre Exostosen: Im Wesentlichen waren die epidemiologischen Daten und Lokalisation mit den gegenwärtigen wissenschaftlichen Fakten übereinstimmend. So konnte bestätigt werden, dass Männer in etwa 1,5-mal häufiger betroffen sind als Frauen. Diese Korrelation zwischen erhöhter Prävalenz und dem männlichen Geschlecht, insbesondere auch im Zusammenhang mit der Schwere der klinischen Präsentation konnten bereits Pedrini et al. in ihrer Studie herausarbeiten [36]. Kitsoulis et al. beschreiben in ihrer Arbeit ein relativ frühes Auftreten der MKE in der ersten Lebensdekade oder sogar bereits im Neugeborenenalter [33]. Zwar zeigte sich auch in unserer Kohorte der jüngste Patient bereits im Alter von einem Jahr, jedoch lag das mittlere Alter bei Erstvorstellung mit 22 Jahren bereits in der dritten Lebensdekade und war damit tendenziell eher im Hauptmanifestationsalter der solitären Exostosen. Klinisch präsentierte sich die Erkrankung ähnlich wie die von solitären Osteochondromen. Jedoch ist es in unserem Krankengut bei Patienten mit MKE relativ häufiger zu Komplikationen im Sinne eines Nervenkompressionsyndroms (24%) gekommen als bei Patienten mit solitären Exostosen (10%). Bereits Wicklund et al. berichteten in ihrer Studie mit 180 MKE-Patienten über 22,6% periphere Nervenkompressionen [106]. Hinsichtlich der malignen Entartung in ein sekundäres Chondrosarkom, welche in der Literatur mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,5 bis 5% angegeben wird [28, 32, 38], konnte im Vergleich beim vorliegenden Kollektiv ein mehr als doppelt so hohes Entartungsrisiko von 10% ermittelt werden. Ursache dieses mehr als doppelt so

hohen Entartungsrisikos ist mit dem vorliegenden Datenkollektiv nicht sicher zu erklären.

Enchondrom: In vergleichbaren Statistiken repräsentierte das solitäre Enchondrom nach dem Osteochondromen bis zu 25% aller benignen Knochentumoren [28, 39]. Diese Angaben spiegeln sich mit den Angaben im dargelegten Kollektiv. Während das Enchondrom laut aktuellen Recherchen keine besondere Geschlechterprädisposition aufweist [2, 5], konnten wir in der vorliegenden Arbeit dem weiblichen Geschlecht mit einem Anteil von 69% eine signifikante Prädisposition ($p=0,02$) zusprechen. Bezüglich der Lokalisation werden die Tumore in mehr als der Hälfte der Fälle bevorzugt am Handskelett beobachtet. Demnach werden als zweithäufigste Lokalisationsstelle mit 20% die langen Röhrenknochen, allen voran das distale Femur gefolgt vom proximalen Humerus angegeben [5, 40, 41]. Abweichend dieser literarischen Angaben ergab sich als Prädispositionsort in vorliegender Untersuchung der Humeruskopf (36%), gefolgt vom proximalen Unterschenkel (19%). Eine Beteiligung des Handskelettes wurde wiederum nur in 14% der Fälle beobachtet. Diese statistische Abweichung könnte dadurch zu Stande kommen sein, dass es am UKT keine Handchirurgie gibt und Patienten mit entsprechenden Neoplasien dort nicht vorstellig werden und sich somit der Statistik entziehen. In der Literatur wird u.a. durch Freyschmidt et al. postuliert, dass Enchondrome größtenteils ohne Schmerzen einhergehen [5]. Klinisch zeigte sich jedoch in unserer Datenbank in 81% der Fälle eine positive Schmerzsymptomatik. Dies deckt sich auch mit den Daten von Levy et al., welche in ihrer Studie mit 57 Patienten in 88% der Fälle Schmerzen eruieren konnten [43]. Dennoch wird aktuell kontrovers über die Ätiologie der Schmerzen diskutiert. Man geht davon aus, dass der Schmerz in den meistens Fällen (65%) auf begleitende Gelenk- oder Weichteilerkrankungen zurückzuführen ist. Dem Enchondrom werden die Schmerzen wohl nur fälschlicherweise zugeordnet [42-44]. Die Lokalrezidivrate nach durchgeführter Kürettage wird durch Nielsen et al. mit 3 bis 4% angegeben und wird meistens auf den Verbleib von Tumorresten im Operationsgebiet zurückgeführt [28]. Im direkten Vergleich zeigte sich in unserem Patientenkollektiv sogar eine Rezidivrate von 10%. Das Entartungsrisiko in ein sekundäres Chondrosarkom

wurde hingegen mit 2,3% ermittelt. Dabei wird in der Literatur die Wahrscheinlichkeit einer malignen Entartung eines solitäreren Enchondroms abhängig seiner Größe mit bis zu 5% angegeben [1, 49].

Synoviale Chondromatose: Aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung gibt es aktuell keine bestätigten epidemiologischen Zahlen. Gemessen am erhobenen Gesamtkollektiv mit 282 Fällen trat die synoviale Chondromatose im Zeitraum von 2005 bis 2019 mit einer Häufigkeit von 2,8% (n=8) auf. Hinsichtlich der Geschlechts- und Altersverteilung ergibt sich aus der literarischen Recherche eine androtrope Prädilektion und ein relativ weite Zeitspanne bezüglich des Manifestationsalters, welche sich zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr bewegt [5, 56]. Das vermehrte Auftreten beim männlichen Geschlecht (etwa 1,5-mal häufiger) zeigte sich auch in der gegenwärtigen Arbeit, jedoch lag das mittlere Erkrankungsalter interessanterweise in der siebten Lebensdekade. Wohlgemerkt erkrankten in unserer Statistik Frauen durchschnittlich etwa 10 Jahre später als Männer. Trotz adäquater chirurgischer Therapie wird die Lokalrezidivrate in aktuellen wissenschaftlichen Studien mit bis zu 23% angegeben [56, 60]. Diese hohe Rate weicht relevant von den hier erhobenen 12,5% ab. Der Übergang oder das initiale Auftreten eines synovialen Chondrosarkoms wurde in vorliegender Kohorte nicht beschrieben, wohingegen Evans et al. in ihrer Studie eine maligne Transformation von 6% vorfanden [56].

Atypischer kartilaginärer Tumor: Es gibt gegenwärtig nur wenige Studien, welche grundlegende epidemiologische Daten, detaillierte Angaben über Lokalisationen sowie Risikofaktoren für die Entstehung von ACTs beschreiben. Dies liegt u.a. an der zuletzt schmalen Abgrenzung zum low-grad CS und der durch die WHO neu eingeführten Begriffsdefinition und Klassifikation. In älteren Datensätzen wurden diese neuen Maßstäbe noch nicht berücksichtigt. Dennoch können auf Basis einzelner Analysen, in denen niedrig-gradige CS der Extremitäten differenziert wurden, Rückschlüsse gezogen werden. Obwohl das Chondrosarkom eigentlich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede aufweist, konnten Giuffrida et al. für Chondrosarkome der Peripherie eine erhöhte Inzidenz beim weiblichen Geschlecht (60,9%; vgl. Männer 46,7%) feststellen [64]. Da sich

in unserem Datenbestand eine beinahe ausgeglichene Geschlechtsverteilung zeigte, konnten wir diese Prädilektion nicht bestätigen. Interessanterweise zeigte sich in vorliegender Sammlung eine Abweichung in der Altersverteilung. So lag das mittlere Erkrankungsalter zwar in der sechsten Lebensdekade, wobei insgesamt jedoch die achte Lebensdekade (25%) am häufigsten betroffen war. Generell wird in der Literatur von einem Manifestationsgipfel in der vierten und fünften Lebensdekade gesprochen [65, 74]. Die lokalisatorische Verteilung in unserer Studie deckt sich mit den Angaben aus der Arbeit von Schwab et al., in welcher ebenfalls der proximale Humerus am häufigsten betroffen war [67]. Als potenziellen Einflussfaktor für die Entstehung bzw. Krankheitsprogression eines ACTs konnten wir eine Adipositas ermitteln. So erwies sich eine Präadipositas mit einem durchschnittlichen BMI von 27,5 kg/m² als signifikant ($p=0,004$) für Betroffene dieser Tumorerkrankung. Wie bereits Spence et al. in ihrer Arbeit über Weichteilsarkome berichteten, dass bestimmte Sarkom-Typen erhöhte CRP-Spiegel aufweisen, konnten auch wir bei Patienten mit atypischen Knorpeltumoren teilweise CRP-Erhöhungen feststellen [107]. Hinsichtlich der Diagnostik und Therapie von ACTs zeigt sich der allgemeine Konsens weg von Biopsien und radikaler Resektion hin zur fortschrittlichen Bildgebung und einem weniger invasiven chirurgischen Vorgehen. Dabei wird insbesondere die ausgedehnte intraläsionale Kürettage mit zusätzlicher Applikation von lokalen Adjuvantien und Augmentation der Tumorköhle als ausreichende Behandlungsmethode mit hoher onkologischer Sicherheit postuliert [73, 75-77]. Vergleicht man jedoch das operative Vorgehen in den untersuchten Daten mit dem Auftreten von Rezidiven, zeigt sich eine statistische Tendenz ($p=0,092$), dass bei kürettierten Patienten häufiger Rezidive (44%) aufgetreten sind als bei vergleichbaren Patienten, welche sich einer en-bloc Resektion unterzogen haben und bei denen es zu keinem Rezidiv gekommen war. In einer 2017 veröffentlichten Meta-Analyse von Chen et al. konnte jedoch kein Unterschied zwischen den Operationsmethoden hinsichtlich der Rezidivrate oder dem Auftreten von Metastasen gezeigt werden [108]. Insgesamt ist es im Beobachtungszeitraum in 31% der Fälle zu einem Rezidiv gekommen, bei denen es sich hauptsächlich (80%) um Lokalrezidive handelte. Es sollte beachtet werden, dass es bei 60%

der Rezidive zu einer Tumorkonversion in ein mäßig differenziertes (G2) Chondrosarkom gekommen war. In einer Studie von Andreou et al. zeigte sich lediglich eine Konversionsrate von 23% [63]. Die 5-Jahres-Überlebensrate am UKT betrug 68% und war damit im Vergleich merklich unter den anzunehmenden 93%, welche in der Studie von van Praag et al. angegeben wird [65]. Zu einer Fernmetastasierung insbesondere in die Lunge ist es im Patientenkollektiv in 13% der Fälle gekommen. Damit lag die Rate im Literaturvergleich überdurchschnittlich hoch. Aktuelle Studien geben die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von Metastasen mit 5% innerhalb von 5 Jahren an [63]. Geht man davon aus, dass konvertierte ACTs primär falsch klassifiziert wurden und berücksichtigt man dies statistisch, dann betrug die 5-Jahres-Überlebensrate im vorliegenden Kollektiv 81% und die Fernmetastasierungsrate lag nur bei 6%.

Konventionelles Chondrosarkom: Die vorliegenden Daten waren aus epidemiologischer Sicht mit gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnissen und Studien so weit übereinstimmend. Eine Abweichung zeigte sich u.a. bei der Häufigkeit des periostalen Chondrosarkoms. In der Literatur wird dieser Subtyp als relative Minderheit mit einem Anteil von weniger als 1% aller konventionellen CS beschrieben [80]. Währenddessen ist er im Beobachtungszeitraum am UKT in 7,5% der Fälle aufgetreten. Ebenfalls abweichend zeigte sich die Altersverteilung. So berichten Freyschmidt et al. sowie Fletcher et al. von nur einem Inzidenzgipfel in der sechsten Lebensdekade [2, 5]. Das mittlere Erkrankungsalter in unserer Kohorte lag mit 54 Jahren ebenso in der sechsten Dekade, jedoch zeigte sich eine zweigipflige Verteilung, mit einem zusätzlichen Gipfel in der vierten Lebensdekade (18%) und dem Hauptgipfel in der achten Lebensdekade (20%). Hinsichtlich der Lokalisation decken sich die Angaben mit den Datensammlungen von Czerniak und Freyschmidt et al [5, 81]. Interessanterweise ist das CCS in vorliegender Kohorte gehäuft im Thoraxbereich an Sternum und Rippen (18%) aufgetreten. Abweichend zu den von Dürr et al. und Paulos beschriebenen Häufigkeiten des Differenzierungsgrades bei Chondrosarkomen wurde in unseren Daten statt in etwa der Hälfte der Fälle nur in 31% ein guter/hoher Differenzierungsgrad (G1) beschrieben [11, 66]. Diese Abweichung ist am ehesten auf die neuerliche

Abgrenzung der ACT/CS1 des Appendikularskelettes zurückzuführen. Wie Angelini et al. in ihrer Studie mit 296 Patienten zeigen konnten, hat die höchste Bedeutung zur Einschätzung der Individualprognose beim CCS der histologische Malignitätsgrad [86]. Dieser weist relevante Unterschiede hinsichtlich der Überlebensrate auf, was u.a. auch in weiteren onkologischen Studien gezeigt werden konnte [2, 67, 80, 86, 87]. Diese signifikante Korrelation ($p=0,001$) zwischen Differenzierungsgrad und Gesamtüberleben konnte auch auf Grundlage unserer Daten erhoben werden. So betrug die Fünfjahresüberlebensrate bei Tumoren mit gutem Differenzierungsgrad (G1) 90%, während sie bei G2-Chondrosarkomen bereits auf 65% sank und bei entdifferenzierten Läsionen (G3) sogar nur noch mit 20% ermittelt werden konnte. Als weiteren prognostisch signifikanten Faktor in Zusammenhang mit dem 5-Jahres Gesamtüberleben konnte das Auftreten von Rezidiven ($p=0,019$) bestimmt werden. So betrug das 5-Jahres Überleben bei Patienten ohne Rezidiv 80%, während Patienten mit Rezidiv nur auf 36% kamen. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in anderen Arbeiten beobachtet. Lee et al. konnte die Lokalrezidive mit einem signifikanten Anstieg der Metastasierungs- und Todesrate in Verbindung bringen [82]. Ebenso berichtet Schwab et al. über einen negativen Einfluss der Lokalrezidive auf die Überlebensrate [67]. Als zusätzlich signifikante Einflussvariabel ($p=0,001$) konnte der Resektionsrand ermittelt werden (vgl. Tabelle 17). Diese Ergebnisse stimmen mit denen von Rizzo et al. überein, die von einem signifikanten Zusammenhang zwischen adäquater chirurgischer Resektion und einer verbesserten Überlebensrate berichteten [88].

Sekundäres Chondrosarkom: Hinsichtlich der Inzidenz von sekundären Chondrosarkomen zeigten sich übereinstimmende Daten im Vergleich mit bestehenden wissenschaftlichen Angaben. In der Literatur wird eine bevorzugte Lokalisation für die Entstehung eines sekundären CS im Becken- und Schulterbereich beschrieben [2, 5]. Dies konnten wir im untersuchten Krankengut nur bedingt bestätigen, da die Tumore hauptsächlich am proximalen Unterschenkel (40%) beobachtet wurden und nur in 20% am Becken. Eine Beteiligung des Schultergürtels konnten wir nicht finden. Prognostisch konnten Tsuda et al. in ihrer Arbeit von 2019 mit insgesamt 51 Patienten eine signifikante

Verschlechterung des Gesamtüberlebens mit der Entwicklung eines Lokalrezidives in Verbindung bringen [89]. Zudem zeigte sich in ihrer Analyse für im Becken lokalisierte CS eine etwas schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate von 92%, verglichen mit 100% bei Tumoren an den Extremitäten. Zu ähnlichen Ergebnissen sind auch Altay et al. gekommen [49]. Sie berichten, dass Größe und Lage von sekundären CS Einfluss auf eine erfolgreiche Behandlung nehmen und zusammen mit einem höheren Differenzierungsgrad die Überlebenschance merklich reduzieren. In vorliegender Kohorte konnte bei allen Nachsorge-Patienten (80%) unabhängig ihrer operativen Prozedur im Verlauf ein Lokalrezidiv nachgewiesen werden und in 75% der Fälle wurde sogar eine Tumorkonversion in ein höhergradiges CS beobachtet. Jedoch hatte beides keinen Einfluss auf die 5-Jahres-Überlebensrate, welche mit 100% angegeben wurde.

Dedifferenziertes Chondrosarkom: Abweichend von literarischen Angaben ist dieser seltene Subtyp der Chondrosarkome im Beobachtungszeitraum in nur 6% aller CS-Fälle aufgetreten. Damit blieb er hinter den zu erwartenden 10%, welche in älteren Studien angegeben werden [1, 2, 93, 94]. Wie bereits 2004 Dickey et al. in ihrer Untersuchung bei 42 dedifferenzierten CS zeigen konnten, war die Mehrzahl der Tumore im Bereich des Femurs (52%) lokalisiert [96], was sich mit Angaben in weiteren Studien deckt [94, 99]. Auch in unserer Kohorte ist es in allen Fällen zu einer Beteiligung des Oberschenkelknochens gekommen. Allgemein ist die Prognose des dedifferenzierten Chondrosarkom ausgesprochen schlecht. Bruns et al. und Dickey et al. berichten von einer mittleren Überlebenszeit von weniger als 10 Monaten ab Zeitpunkt der Diagnose [96, 99]. Trotz aggressiver Behandlungsmethoden liegt die Fünf- bis Zehnjahresüberlebensrate meistens unter 20% [94, 96]. Abweichend von diesen Ergebnissen war die mittlere Überlebenszeit in unserer Arbeit mit 27 Monaten vergleichsweise besser, ebenso die 5-Jahres-Überlebensrate mit 67%. Eine Erklärung für die im Vergleich zu früheren Arbeiten wesentliche Verbesserung der Zahlen konnte aus unseren Daten nicht abgeleitet werden. Grimer et al. berichten von keinem Einfluss der Behandlungsmethode auf das Überleben,

jedoch können möglicherweise frühere und bessere Diagnostik sowie eine aggressivere Behandlung zu tendenziell besseren Ergebnisse führen [94].

Extraskellettales Chondrosarkom: Die hier vorgestellten lokalisatorischen und epidemiologischen Ergebnisse sind größtenteils mit denen von Meis-Kindblom et al. und Drilon et al. übereinstimmend [101, 102]. Beide berichten von einem medianen Erkrankungsalter im fünften Lebensjahrzehnt sowie einer Geschlechterverteilung Mann zu Frau von 2:1. Abweichend hierzu lag das mittlere Erkrankungsalter in unserem Kollektiv erst in der siebten Lebensdekade. Es zeigte sich eine statistisch signifikante ($p=0,004$) rein männliche Dominanz (100%) des extraskelletalen CS in der untersuchten Kohorte. Allgemein wird dem EMC trotz seines langen klinischen Verlaufes mit hohem Potenzial für Lokalrezidive und Metastasierung eine Fünf- und Zehnjahresüberlebensrate mit bis zu 90% bzw. 70% zugeschrieben [101-103]. Im Vergleich betrug die Fünfjahresüberlebensrate im Kollektiv trotz teilweise multimodaler Therapie mit neoadjuvanter Radio- oder Chemotherapie ($n=2$ RTX; $n=1$ CTX) nur 49%. Die 10-Jahres-Überlebensrate betrug interessanterweise sogar 0%. Als statistisch signifikanter Abhängigkeitsfaktor vom Gesamtüberleben konnte der Resektionsrand ermittelt werden ($p=0,046$). Dabei betrug das 5-Jahres Überleben bei Patienten mit R0 >1mm 100%, während alle Patienten mit R1-Status verstarben (0%). Drilon et al. konnten zwar einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Freiheitsgrad nach Resektion und dem Auftreten von Lokalrezidiven zeigen, jedoch wurde dies nicht in Verbindung mit dem Gesamtüberleben gebracht [101].

4.3 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Diagnostik und Therapie von benignen, lokal aggressiven und malignen Knorpeltumorerkrankungen weiterhin eine Herausforderung darstellt. Trotz mittlerweile etablierten Standardtherapien unterliegen chondrogene Entitäten im Vergleich zu anderen primären Knochentumoren sehr variablen prognostischen Ergebnissen. Vor allem Patienten mit Metastasen haben eine besonders

schlechte Prognose. Die Weiterentwicklung der chirurgischen Behandlungsmethoden unterliegt einem stetigen Wandel und wurde im Lauf der Jahre kontinuierlich verbessert, um das Gesamtüberleben bei gleichzeitigem Funktionserhalt zu verbessern. Im Zusammenhang hiermit konnten prognostisch relevante Therapiefaktoren ermittelt werden, welche teilweise bereits in vorangegangenen Studien evaluiert wurden. Beispielsweise konnten die signifikanten Korrelationen des Differenzierungsgrades, dem Auftreten von Rezidiven und dem Resektionsrand auf das Gesamtüberleben beim konventionellen Chondrosarkom bestätigt werden. Zudem wurden auch neue einflussnehmende Parameter entdeckt, welche womöglich mit der Gesamtüberlebenszeit assoziiert werden. U.a. konnte eine statistisch signifikante Abhängigkeit des Resektionsrandes auf das Gesamtüberleben beim extraskelletalen Chondrosarkom ermittelt werden. Diese Fragestellung ist in der bisherigen Literatur jedoch noch nicht ausreichend dokumentiert und müsste in folgenden Studien noch geprüft und bestätigt werden.

Auch hinsichtlich der sich kontinuierlich ändernden Patientendemographie und den epidemiologischen Daten konnten wir übereinstimmende als auch abweichende Ergebnisse herausarbeiten. So sind z.B. Enchondrome, obwohl ihnen keine Geschlechtsprädisposition zugesprochen wird, signifikant häufiger bei Frauen aufgetreten und das periostale CS, welches als relative Minderheit (<1%) aller konventionellen CS beschrieben wird, ist im Beobachtungszeitraum in 7,5% der Fälle aufgetreten. Eine abweichende Altersverteilung konnte insbesondere für die synoviale Chondromatose und die ACTs ermittelt werden. Beide sind generell in einer späteren Lebensdekade in Erscheinung getreten als zuletzt postuliert. Allerdings ist aufgrund der statistisch begrenzten Aussagekraft kleiner Subentitäten bezogen auf die Gesamtfallzahl unserer Arbeit eine Aussage nur mit Einschränkungen möglich. Dementsprechend sollten diese Daten in großen multi-zentrischen Studien verifiziert werden.

Zusammenfassend ist die Fortführung weiterer wissenschaftlicher Studien insbesondere in Hinblick auf prognostisch relevante Therapiefaktoren essenziell,

um die Morbidität von Patienten mit Knorpeltumoren zu senken und ihre Lebensqualität zu verbessern.

5 Zusammenfassung

Knorpeltumore stellen eine relativ seltene heterogene Gruppe der Knochentumore dar. Im Hinblick auf ihre Histologie und biologisches Verhalten stellt ihre Diagnostik und Therapie eine Herausforderung dar. Trotz mittlerweile etablierten Standardtherapien unterliegen chondrogene Entitäten im Vergleich zu anderen primären Knochentumoren sehr variablen prognostischen Ergebnissen. Aus diesem Grund stellt die Weiterentwicklung der diagnostischen Möglichkeiten und chirurgischen Behandlungsmethoden zur Verbesserung des Gesamtüberlebens bei gleichzeitigem Funktionserhalt eine besondere Bedeutung dar. Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektiv klinisch-epidemiologische Datenanalyse, welche dazu beitragen soll, die Versorgung bei Patienten mit benignen und malignen chondrogenen Tumoren des Skelettsystem zu optimieren.

Dafür wurde eine Kohorte von Patienten mit benignen, lokal aggressiven und malignen Knorpeltumorerkrankungen ermittelt, welche im Zeitraum von 2005 bis 2019 am orthopädischen Universitätsklinikum Tübingen vorstellig wurde. Im Rahmen der retrospektiven Analyse der Patientendaten wurden die vorab formulierten Hypothesen geprüft und mit aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und Studien verglichen, um neue Handlungsempfehlungen im Umgang mit chondrogenen Knochentumoren zu erarbeiten und eine Verbesserung der operativen Versorgung zu erzielen.

Dabei konnten anhand des Kollektivs mit insgesamt 282 Fällen prognostisch relevante Therapiefaktoren ermittelt werden. Beispielsweise konnten die signifikanten Korrelationen des Differenzierungsgrades, dem Auftreten von Rezidiven und dem Resektionsrand auf das Gesamtüberleben beim Chondrosarkom bestätigt werden. Zudem wurden auch neue einflussnehmende Parameter entdeckt, welche womöglich mit der Gesamtüberlebenszeit bei

Chondrosarkomen assoziiert werden. Auch hinsichtlich der sich kontinuierlich ändernden Patientendemographie und den epidemiologischen Daten konnten übereinstimmende, als auch abweichende Ergebnisse herausgearbeitet werden. Abschließend tragen die Ergebnisse dieser Arbeit dazu bei, die Morbidität von Patienten mit Knorpeltumoren zu senken und ihre Lebensqualität zu verbessern.

6 Literaturverzeichnis

1. Brien, E.W., J.M. Mirra, and R. Kerr, *Benign and malignant cartilage tumors of bone and joint: their anatomic and theoretical basis with an emphasis on radiology, pathology and clinical biology*. Skeletal radiology, 1997. 26(6): p. 325-353.
2. Fletcher, C.D.M. and W.H. Organization, *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*. 2013: IARC Press.
3. Boehme, K.A., et al., *Chondrosarcoma: A Rare Misfortune in Aging Human Cartilage? The Role of Stem and Progenitor Cells in Proliferation, Malignant Degeneration and Therapeutic Resistance*. Int J Mol Sci, 2018. 19(1).
4. Streitbürger, A., et al., *Chondroide Knochentumoren: Diagnostik und Therapiealgorithmen*. OUP, 2018(7): p. 89–97.
5. Freyschmidt, J., H. Ostertag, and G. Jundt, *Knochentumoren mit Kiefertumoren: Klinik-Radiologie-Pathologie*. 2011: Springer-Verlag.
6. Uhl, M., G. Herget, and P. Kurz, *Chondrogene Knochentumoren*. Der Radiologe, 2016. 56(6): p. 476-488.
7. Choi, J.H. and J.Y. Ro, *The 2020 WHO Classification of Tumors of Bone: An Updated Review*. Advances in Anatomic Pathology, 2021. 28(3): p. 119-138.
8. Suster, D., Y.P. Hung, and G.P. Nielsen, *Differential Diagnosis of Cartilaginous Lesions of Bone*. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 2020. 144(1): p. 71-82.
9. Hauben, E.I. and P.C.W. Hogendoorn, *Chapter 1 - Epidemiology of primary bone tumors and economical aspects of bone metastases*, in *Bone Cancer (Second Edition)*, D. Heymann, Editor. 2015, Academic Press: San Diego. p. 5-10.
10. Bell, W.C., et al., *Molecular pathology of chondroid neoplasms: part 1, benign lesions*. Skeletal Radiology, 2006. 35(11): p. 805-813.
11. Dürr, H.R., et al., *Seltene Knochentumoren der Extremitäten*. Der Onkologe, 2009. 15(3): p. 277-291.
12. Garin, I. and E. Wang, *Chondroblastoma*. Journal of Orthopaedic Surgery, 2008. 16(1): p. 84-87.

13. Ramappa, A.J., et al., *Chondroblastoma of Bone**. JBJS, 2000. 82(8): p. 1140.
14. Delling, G., et al., *Knorpelbildende Tumoren*. Der Orthopäde, 2005. 34(12): p. 1267-1282.
15. De Mattos, C.B.R., et al., *Chondroblastoma and Chondromyxoid Fibroma*. JAAOS - Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2013. 21(4): p. 225-233.
16. Budny, A.M., A. Ismail, and L. Osher, *Chondromyxoid Fibroma*. The Journal of Foot and Ankle Surgery, 2008. 47(2): p. 153-159.
17. Rahimi, A., et al., *Chondromyxoid fibroma: A clinicopathologic study of 76 cases*. Cancer, 1972. 30(3): p. 726-736.
18. Sharma, H., M.J. Jane, and R. Reid, *Chondromyxoid fibroma of the foot and ankle: 40 years' Scottish bone tumour registry experience*. International Orthopaedics, 2006. 30(3): p. 205-209.
19. Lersundi, A., et al., *Chondromyxoid Fibroma: A Rarely Encountered and Puzzling Tumor*. Clinical Orthopaedics and Related Research®, 2005. 439: p. 171-175.
20. Dürr, H., et al., *Chondromyxoid fibroma of bone*. Archives of orthopaedic and trauma surgery, 2000. 120(1-2): p. 42-47.
21. Poitout, D.G., *Chondromyxoid Fibroma*, in *Bone Tumors: Diagnosis and Therapy Today*, J. Paulos and D.G. Poitout, Editors. 2021, Springer London: London. p. 63-65.
22. Sim, F.H., *Osteochondroma and Hereditary Multiple Osteochondromas*, in *Bone Tumors: Diagnosis and Therapy Today*, J. Paulos and D.G. Poitout, Editors. 2021, Springer London: London. p. 47-55.
23. Nottrott, M., et al., *Therapiekonzepte bei kartilaginären Exostosen*. Orthopädie & Rheuma, 2020. 23(5): p. 31-35.
24. Tepelenis, K., et al., *Osteochondromas: An Updated Review of Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Presentation, Radiological Features and Treatment Options*. In Vivo, 2021. 35(2): p. 681.
25. Campanacci, M., F. Bertoni, and P. Bacchini, *Solitary Exostosis*, in *Bone and Soft Tissue Tumors*. 1990, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 183-197.
26. Unni, K.K., *Cartilaginous lesions of bone*. Journal of Orthopaedic Science, 2001. 6(5): p. 457-472.

27. Motamedi, K. and L.L. Seeger, *Benign Bone Tumors*. Radiologic Clinics of North America, 2011. 49(6): p. 1115-1134.
28. Nielsen, G.P., et al., *Diagnostic Pathology: Bone (Second Edition)*, ed. G.P. Nielsen, et al. 2017: Elsevier.
29. Wirganowicz, P.Z. and H.G. Watts, *Surgical Risk for Elective Excision of Benign Exostoses*. Journal of Pediatric Orthopaedics, 1997. 17(4): p. 455-459.
30. Alyas, F., et al., *The role of MR imaging in the diagnostic characterisation of appendicular bone tumours and tumour-like conditions*. European Radiology, 2007. 17(10): p. 2675-2686.
31. Malghem, J., et al., *Benign osteochondromas and exostotic chondrosarcomas: evaluation of cartilage cap thickness by ultrasound*. Skeletal Radiology, 1992. 21(1): p. 33-37.
32. Bovée, J.V.M.G., *Multiple osteochondromas*. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2008. 3(1): p. 3.
33. Kitsoulis, P., et al., *Osteochondromas: review of the clinical, radiological and pathological features*. In Vivo, 2008. 22(5): p. 633-46.
34. Boettner, F., et al., *Surgical treatment of symptomatic osteochondroma. A three- to eight-year follow-up study*. The Journal of bone and joint surgery. British volume, 2003. 85: p. 1161-5.
35. Humbert, E.T., C. Mehlman, and A.H. Crawford, *Two cases of osteochondroma recurrence after surgical resection*. Am J Orthop (Belle Mead NJ), 2001. 30(1): p. 62-4.
36. Pedrini, E., et al., *Genotype-phenotype correlation study in 529 patients with multiple hereditary exostoses: identification of "protective" and "risk" factors*. J Bone Joint Surg Am, 2011. 93(24): p. 2294-302.
37. Beltrami, G., et al., *Hereditary Multiple Exostoses: a review of clinical appearance and metabolic pattern*. Clinical cases in mineral and bone metabolism, 2016. 13(2): p. 110-118.
38. Ryckx, A., J.F. Somers, and L. Allaert, *Hereditary multiple exostosis*. Acta Orthop Belg, 2013. 79(6): p. 597-607.
39. Zamora, T., *Enchondroma*, in *Bone Tumors: Diagnosis and Therapy Today*, J. Paulos and D.G. Poitout, Editors. 2021, Springer London: London. p. 57-62.

40. Romeo, S., P.C.W. Hogendoorn, and A.P. Dei Tos, *Benign Cartilaginous Tumors of Bone: From Morphology to Somatic and Germ-line Genetics*. Advances in Anatomic Pathology, 2009. 16(5).
41. Zhou, X., et al., *The management and surgical intervention timing of enchondromas: A 10-year experience*. Medicine, 2017. 96(16).
42. Marco, R.A.W., et al., *Cartilage Tumors: Evaluation and Treatment*. JAAOS - Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2000. 8(5).
43. Levy, J.C., et al., *The Causes of Pain in Benign Solitary Enchondromas of the Proximal Humerus*. Clinical Orthopaedics and Related Research®, 2005. 431.
44. Donthineni, R. and O. Ofluoğlu, *Solitary enchondromas of long bones: pattern of referral and outcome*. Acta Orthop Traumatol Turc, 2010. 44(5): p. 397-402.
45. Lubahn, J.D. and A. Bachoura, *Enchondroma of the Hand: Evaluation and Management*. JAAOS - Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2016. 24(9).
46. Kendell, S.D., et al., *Radiographic differentiation of enchondroma from low-grade chondrosarcoma in the fibula*. Skeletal Radiology, 2004. 33(8): p. 458-466.
47. Wang, X., et al., *Low-grade chondrosarcoma vs enchondroma: challenges in diagnosis and management*. European radiology, 2001. 11(6): p. 1054-1057.
48. Tang, C., et al., *Current management of hand enchondroma: a review*. Hand Surg, 2015. 20(1): p. 191-5.
49. Altay, M., et al., *Secondary chondrosarcoma in cartilage bone tumors: report of 32 patients*. Journal of Orthopaedic Science, 2007. 12(5): p. 415-423.
50. Pansuriya, T.C., H.M. Kroon, and J.V.M.G. Bovée, *Enchondromatosis: insights on the different subtypes*. International journal of clinical and experimental pathology, 2010. 3(6): p. 557-569.
51. Amary, M.F., et al., *Ollier disease and Maffucci syndrome are caused by somatic mosaic mutations of IDH1 and IDH2*. Nature Genetics, 2011. 43(12): p. 1262-1265.
52. Silve, C. and H. Jüppner, *Ollier disease*. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2006. 1(1): p. 37.

53. Engel, H., et al., *Chondrogenic Bone Tumors: The Importance of Imaging Characteristics*. *Rofo*, 2021. 193(3): p. 262-275.
54. H, M., C. M, and W. I, *Synovial chondromatosis*. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. British volume, 1988. 70-B(5): p. 807-811.
55. Traub, F., G. Farah, and K.F. Kreitner, *Synovial Chondromatosis-Reichel Syndrome*. *Dtsch Arztebl Int*, 2022. 119(6): p. 87.
56. Evans, S., et al., *Synovial chondrosarcoma arising in synovial chondromatosis*. *Sarcoma*, 2014. 2014: p. 647939-647939.
57. Neumann, J.A., et al., *Synovial Chondromatosis*. *JBJS Reviews*, 2016. 4(5).
58. Bhadra, A.K., et al., *Primary tumours of the synovium*. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. British volume, 2007. 89-B(11): p. 1504-1508.
59. Aydogan, N.H., et al., *Arthroscopic Treatment of a Case with Concomitant Subacromial and Subdeltoid Synovial Chondromatosis and Labrum Tear*. *Case Reports in Orthopedics*, 2013. 2013: p. 636747.
60. Murphey, M.D., et al., *Imaging of synovial chondromatosis with radiologic-pathologic correlation*. *Radiographics*, 2007. 27(5): p. 1465-1488.
61. Doyle, L.A., *Sarcoma classification: An update based on the 2013 World Health Organization Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone*. *Cancer*, 2014. 120(12): p. 1763-1774.
62. Afonso, P.D., A. Isaac, and J.M. Villagrán, *Chondroid Tumors as Incidental Findings and Differential Diagnosis between Enchondromas and Low-grade Chondrosarcomas*. *Semin Musculoskelet Radiol*, 2019. 23(1): p. 3-18.
63. Andreou, D., et al., *Metastatic Potential of Grade I Chondrosarcoma of Bone: Results of a Multi-institutional Study*. *Annals of Surgical Oncology*, 2016. 23(1): p. 120-125.
64. Giuffrida, A.Y., et al., *Chondrosarcoma in the United States (1973 to 2003): An Analysis of 2890 Cases from the SEER Database*. *JBJS*, 2009. 91(5).
65. van Praag, V.M., et al., *Incidence, outcomes and prognostic factors during 25 years of treatment of chondrosarcomas*. *Surgical Oncology*, 2018. 27(3): p. 402-408.

66. Paulos, J., *Chondrosarcoma*, in *Bone Tumors: Diagnosis and Therapy Today*, J. Paulos and D.G. Poitout, Editors. 2021, Springer London: London. p. 73-84.
67. Schwab, J.H., et al., *Does Local Recurrence Impact Survival in Low-grade Chondrosarcoma of the Long Bones?* *Clinical Orthopaedics and Related Research*®, 2007. 462.
68. Weinschenk, R.C., W.-L. Wang, and V.O. Lewis, *Chondrosarcoma*. *JAAOS - Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 2021. 29(13).
69. Murphey, M.D., et al., *Enchondroma versus chondrosarcoma in the appendicular skeleton: differentiating features*. *RadioGraphics*, 1998. 18(5): p. 1213-1237.
70. Choi, B.-B., et al., *MR differentiation of low-grade chondrosarcoma from enchondroma*. *Clinical Imaging*, 2013. 37(3): p. 542-547.
71. Zhang, Q., et al., *The utility of 18F-FDG PET and PET/CT in the diagnosis and staging of chondrosarcoma: a meta-analysis*. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 2020. 15(1): p. 229.
72. Zoccali, C., et al., *Intralesional vs. extralesional procedures for low-grade central chondrosarcoma: a systematic review of the literature*. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2018. 138(7): p. 929-937.
73. Wells, M.E., et al., *Atypical Cartilaginous Tumors: Trends in Management*. *JAAOS Global Research & Reviews*, 2021. 5(12).
74. Hickey, M., et al., *A Systematic Review and Meta-analysis of Intralesional Versus Wide Resection for Intramedullary Grade I Chondrosarcoma of the Extremities*. *Annals of Surgical Oncology*, 2011. 18(6): p. 1705-1709.
75. Group, E.G.W., *Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of Oncology*, 2014. 25: p. iii113-iii123.
76. Campanacci, D.A., et al., *Surgical treatment of central grade 1 chondrosarcoma of the appendicular skeleton*. *Journal of Orthopaedics and Traumatology*, 2013. 14(2): p. 101-107.
77. Omlor, G.W., et al., *Outcome of conservative and surgical treatment of enchondromas and atypical cartilaginous tumors of the long bones: retrospective analysis of 228 patients*. *BMC Musculoskelet Disord*, 2019. 20(1): p. 134.

78. Bovée, J.V., et al., *Chondrosarcoma of the phalanx: a locally aggressive lesion with minimal metastatic potential: a report of 35 cases and a review of the literature*. *Cancer*, 1999. 86(9): p. 1724-32.
79. Bovée, J., et al., *Emerging pathways in the development of chondrosarcoma of bone and implications for targeted treatment*. *The lancet oncology*, 2005. 6(8): p. 599-607.
80. Gelderblom, H., et al., *The Clinical Approach Towards Chondrosarcoma*. *The Oncologist*, 2008. 13(3): p. 320-329.
81. Czerniak, B., *Malignant cartilage tumors*, in *Dorfman and Czerniak's Bone Tumors*. 2015, Elsevier: Philadelphia. p. 474-569.
82. Lee, F.Y., et al., *Chondrosarcoma of Bone: An Assessment of Outcome*. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 1999. 81(3): p. 326-38.
83. Murphey, M.D., et al., *From the Archives of the AFIP: Imaging of Primary Chondrosarcoma: Radiologic-Pathologic Correlation*. *RadioGraphics*, 2003. 23(5): p. 1245-1278.
84. Evans, H.L., A.G. Ayala, and M.M. Romsdahl, *Prognostic factors in chondrosarcoma of bone. A clinicopathologic analysis with emphasis on histologic grading*. *Cancer*, 1977. 40(2): p. 818-831.
85. Riedel, R.F., et al., *The Clinical Management of Chondrosarcoma*. *Current Treatment Options in Oncology*, 2009. 10(1): p. 94-106.
86. Angelini, A., et al., *Clinical outcome of central conventional chondrosarcoma*. *Journal of Surgical Oncology*, 2012. 106(8): p. 929-937.
87. Donati, D., et al., *Surgical Treatment of Grade I Central Chondrosarcoma*. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*, 2010. 468(2): p. 581-589.
88. Rizzo, M., et al., *Chondrosarcoma of Bone: Analysis of 108 Cases and Evaluation for Predictors of Outcome*. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*, 2001. 391: p. 224-233.
89. Tsuda, Y., et al., *Secondary chondrosarcoma arising from osteochondroma*. *The Bone & Joint Journal*, 2019. 101-B(10): p. 1313-1320.
90. Dantonello, T.M., et al., *Mesenchymal chondrosarcoma of soft tissues and bone in children, adolescents, and young adults*. *Cancer*, 2008. 112(11): p. 2424-2431.
91. Cesari, M., et al., *Mesenchymal Chondrosarcoma. An Analysis of Patients Treated at a Single Institution*. *Tumori*, 2007. 93: p. 423-7.

92. Frezza, A.M., et al., *Mesenchymal chondrosarcoma: prognostic factors and outcome in 113 patients. A European Musculoskeletal Oncology Society study.* Eur J Cancer, 2015. 51(3): p. 374-81.
93. Aigner, T., et al., *De-differentiated chondrosarcoma is not a 'de-differentiated' chondrosarcoma.* Histopathology, 1998. 33(1): p. 11-19.
94. Grimer, R.J., et al., *Dedifferentiated chondrosarcoma: Prognostic factors and outcome from a European group.* European Journal of Cancer, 2007. 43(14): p. 2060-2065.
95. Frassica, F.J., et al., *Dedifferentiated chondrosarcoma. A report of the clinicopathological features and treatment of seventy-eight cases.* J Bone Joint Surg Am, 1986. 68(8): p. 1197-205.
96. Dickey, I.D., et al., *Dedifferentiated Chondrosarcoma: The Role of Chemotherapy with Updated Outcomes.* Journal of Bone and Joint Surgery, 2004. 86(11): p. 2412-2418.
97. Bell, W.C., et al., *Molecular pathology of chondroid neoplasms: part 2, malignant lesions.* Skeletal Radiology, 2006. 35(12): p. 887-894.
98. van Maldegem, A.M., J.V. Bovée, and H. Gelderblom, *Comprehensive analysis of published studies involving systemic treatment for chondrosarcoma of bone between 2000 and 2013.* Clinical sarcoma research, 2014. 4: p. 11-11.
99. Bruns, J., et al., *Dedifferentiated chondrosarcoma—a fatal disease.* Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2005. 131(6): p. 333-339.
100. Stacchiotti, S., et al., *Extraskeletal Myxoid Chondrosarcoma: State of the Art and Current Research on Biology and Clinical Management.* Cancers, 2020. 12(9): p. 2703.
101. Drilon, A.D., et al., *Extraskeletal myxoid chondrosarcoma: a retrospective review from 2 referral centers emphasizing long-term outcomes with surgery and chemotherapy.* Cancer, 2008. 113(12): p. 3364-3371.
102. Meis-Kindblom, J.M., et al., *Extraskeletal Myxoid Chondrosarcoma: A Reappraisal of Its Morphologic Spectrum and Prognostic Factors Based on 117 Cases.* The American Journal of Surgical Pathology, 1999. 23(6).
103. McGrory, J.E., et al., *Extraskeletal Myxoid Chondrosarcoma.* Clinical Orthopaedics and Related Research®, 2001. 382.

104. Murphey, M.D., et al., *Imaging of Osteochondroma: Variants and Complications with Radiologic-Pathologic Correlation*. RadioGraphics, 2000. 20(5): p. 1407-1434.
105. Aarons, C., et al., *Extended Intralesional Treatment versus Resection of Low-grade Chondrosarcomas*. Clinical Orthopaedics and Related Research, 2009. 467: p. 2105-2111.
106. Wicklund, C.L., et al., *Natural history study of hereditary multiple exostoses*. Am J Med Genet, 1995. 55(1): p. 43-6.
107. Spence, S., et al., *Does the modified Glasgow Prognostic Score aid in the management of patients undergoing surgery for a soft-tissue sarcoma?* The Bone & Joint Journal, 2021. 104-B(1): p. 168-176.
108. Chen, X., et al., *Is intralesional resection suitable for central grade 1 chondrosarcoma: A systematic review and updated meta-analysis*. European Journal of Surgical Oncology, 2017. 43(9): p. 1718-1726.

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Knorpelbildende Knochentumoren (nach WHO-Klassifikation 2020)	10
Tabelle 2: Klassifikation der Chondrosarkome (nach WHO-Klassifikation 2020)	28
Tabelle 3: Musculoskeletal Tumor Society Score (MSTS) - Obere Extremität	38
Tabelle 4: Musculoskeletal Tumor Society Score (MSTS) - Untere Extremität	38
Tabelle 5: Qualitative Gruppen der Komorbiditäten mit ihren eingeschlossenen Erkrankungsbildern	39
Tabelle 6: angepasste AO-Klassifikation	40
Tabelle 7: TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC 2002 für maligne Knochentumore	42
Tabelle 8: Klassifikation der Tumorstadien nach UICC/AJCC 2002 für maligne Knochentumore des Erwachsenen	43
Tabelle 9: Gesamtüberblick aller knorpelbildenden Tumorentitäten mit Anzahl und Anteil (in %) am Gesamtkollektiv	48
Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung verschiedener Schmerzausprägungen bei Enchondrom-Patienten	64
Tabelle 11: Therapieverfahren und Auftreten von Lokalrezidiven bei Patienten mit kürettierten atypischen kartilaginären Tumoren	73
Tabelle 12: Relative Häufigkeit der Tumorstadien in Abhängigkeit der ermittelten TNM-Klassifikation beim atypischen kartilaginären Tumor (n=16)	73
Tabelle 13: Verteilung der Varianten des konventionellen CS im Datenkollektiv	78
Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung verschiedener Schmerzausprägungen bei Patienten mit konventionellem Chondrosarkom	80
Tabelle 15: Relative Häufigkeit der Tumorstadien in Abhängigkeit der postoperativ ermittelten TNM-Klassifikation beim konventionellen Chondrosarkom (n=36)	82
Tabelle 16: Tumorcharakteristika und Outcome bei Patienten mit metastasiertem konventionellem Chondrosarkom	83

Tabelle 17: Abhängigkeit des Resektionsrandes vom 5-Jahres Gesamtüberleben bei konventionellen Chondrosarkomen ($p=0,001$)	84
Tabelle 18: Tumorcharakteristika und Outcome bei Patienten mit metastasiertem extraskeletalen Chondrosarkom	94

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der Dignität der knorpelbildenden Knochentumoren von 2005 bis 2019 mit Anzahl und Anteil (in %) am Gesamtkollektiv	47
Abbildung 2: Geschlechtsverteilung innerhalb der Dignitäten von Knorpeltumoren mit Anzahl und Anteil (in %)	49
Abbildung 3: Altersverteilung innerhalb der Dignitäten	49
Abbildung 4: Übersicht benigner Tumoren mit Anteil (in %) an allen gutartigen Knorpeltumoren im Kollektiv	50
Abbildung 5: Geschlechtsverteilung einzelner gutartiger Knorpeltumoren im Kollektiv	51
Abbildung 6: Altersverteilung gutartiger Knorpeltumoren im Kollektiv	51
Abbildung 7: Häufigste Lokalisationen von benignen Knorpeltumoren aus der Statistik von 2005 bis 2019	52
Abbildung 8: Prozentuale Verteilung der solitären Osteochondrome am Skelett (Zahlenangaben in %).	57
Abbildung 9: Altersverteilung der Osteochondrome im Kollektiv	58
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Patienten mit atypischen kartilaginären Tumoren	74
Abbildung 11: Übersicht bösartiger Tumoren mit Anteil (in %) an allen malignen Knorpeltumoren im Datenbestand	75
Abbildung 12: Geschlechtsverteilung einzelner maligner Knorpeltumoren im Kollektiv	76
Abbildung 13: Altersverteilung bösartiger Knorpeltumoren im Kollektiv	76
Abbildung 14: Häufigste Lokalisationen von malignen Knorpeltumoren (n=58) aus der Statistik von 2005 bis 2019	77
Abbildung 15: Prozentuale Verteilung der konventionellen Chondrosarkome am Skelett (Zahlenangaben in %)	79
Abbildung 16: Tumorfrees Überleben (Kaplan-Meier) bei Patienten mit konventionellem Chondrosarkom in Abhängigkeit vom Resektionsrand (p=0,001)	84

Abbildung 17: Tumorfrees Überleben (Kaplan-Meier) bei Patienten mit konventionellem Chondrosarkom in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad (p=0,001)

85

9 Anhang

9.1 Erklärungen zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Abteilung für Orthopädie im Universitätsklinikum Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Dr. Frank Traub durchgeführt.

Die Konzeption dieser Dissertationsarbeit erfolgte durch Prof. Dr. Dr. Frank Traub (Leiter Tumororthopädie und Sarkomchirurgie des Universitären Centrums für Tumorerkrankungen (UCT), Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz).

Die gesamte retrospektive Erhebung und Erfassung der Daten der 336 Patienten sowie deren statistische Auswertung wurde von mir eigenständig durchgeführt.

Ich versichere, die Dissertation selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tobias de Jager

9.2 Danksagung

Mein Dank richtet sich an Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Frank Traub, Leiter der Tumororthopädie und Sarkomchirurgie des Universitären Centrums für Tumorerkrankungen (UCT) der Johannes Gutenberg-Universität Mainz für die Gelegenheit zur Promotion und Überlassung dieses interessanten Themas. Dank der freundlichen und unkomplizierten Betreuung von der Planung bis zur Fertigstellung dieser Arbeit konnte ich wertvolle Erfahrungen sammeln.

Besonderer Dank für die hilfreichen Korrekturen und Denkansätze, insbesondere zum Ende der Arbeit hin, gilt meinem Vater Dr. med. Uwe de Jager.

Im Weiteren möchte ich mich bei Katrin Wolfrum für die kompetente Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten bedanken. Irmy Hatesaul danke ich für die grammatikalische und orthographische Durchsicht dieser Arbeit.

Abschließend möchte ich mich herzlichst bei meinen Eltern und Julia für die uneingeschränkte Unterstützung, die nötige Rücksichtnahme und den erforderlichen Freiraum bedanken, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

9.3 Curriculum Vitae

Im öffentlichen Druck exkludiert.