

ABSTRACT

BAGGRUND – Aneurysmal knoglecyste (AKC) er en sjælden intraossøs benign knogletumor, som hyppigst findes i de lange rørknogler og vertebrae. Ca. 2 % af alle AKC'er findes i knogler i hoved-hals-regionen, hvor størstedelen findes i maksillen og mandiblen. 75-90 % bliver diagnosticeret inden 20-årsalderen.

PATIENTTILFÆLDE – 17-årig pige henvist til Afdeling for Kæbekirurgi, Rigshospitalet, for udredning og behandling af knogletumor i højre side af mandiblen. Der blev foretaget knoglebiopsi af forandring i caput mandibulae højre side. Tumoren var forenelig med AKC ved histologisk analyse og PCR-analyse. Behandlingen omfattede tumorresektion med samtidig primær kæbeledsrekonstruktion efter guide med præbukket osteosynteseskinne og kondylhoved efter printet 3D-model. Nimåneders kontrol viste sunde og tilfredsstillende funktionelle forhold.

KONKLUSION – Diagnosen AKC blev verificeret ved histologisk og molekylærbiologisk analyse; sidstnævnte ved påvisning af omlejring af USP6-genet og fusion med et sekundært gen. Behandling af AKC kan ved mindre tumorer være curettage. Ved større og mere destruktive tumorer, som i dette patienttilfælde, er resektion af hele tumor og omkringliggende knogle nødvendigt. Recidivraten er ca. 10 % ved blødtvævsinvolvering.

EMNEORD Aneurysmal bone cyst | mandible | pathology | oral neoplasm | biomarkers



Korrespondanceansvarlig førsteforfatter:
KASPER MELCHIOR VINTHER
kaspv@regionsjaelland.dk

Aneurysmal knoglecyste – diagnostisk anvendelse af molekylærbiologisk undersøgelse

KASPER MELCHIOR VINTHER, specialtandlæge, Tand-, Mund- og Kæbekirurgisk afdeling, Sjællands Universitetshospital, Køge

KAROLINE BRØRUP MARCUSSEN, overtandlæge, specialtandlæge i tand-, mund- og kæbekirurgi. Afdeling for Kæbekirurgi, HovedOrtoCentret, Rigshospitalet, Københavns Universitetshospital

CAROLINE OLSEN, overlæge, Afdeling for Patologi, Rigshospitalet, Københavns Universitetshospital

THOMAS KOFOD, cheftandlæge, specialtandlæge i tand-, mund- og kæbekirurgi, ph.d., Afdeling for Kæbekirurgi, HovedOrtoCentret, Rigshospitalet, Københavns Universitetshospital

Accepteret til publikation den 21. februar.

[Online før print]

ANEURYSMAL KNOGLECYSTE (AKC) er en sjælden, benign knogletumor, som hyppigst findes i de lange rørknogler og vertebra (1-5). Den blev første gang beskrevet i 1942 af Jaffe et al. (2,5-7). Klinisk kan AKC vise sig ved hævelse og symptomer i form af smerter og/eller nedsat sensibilitet. 75 til 90 % af AKC bliver diagnosticeret inden 20-årsalderen, og fordelingen er ligelig mellem mænd og kvinder (6,8,9). Ca. 2 % af alle AKC findes i kæberne, hvoraf ca. 2/3 findes i mandiblen (1,6,9). Radiologisk ses AKC oftest som en lokalt aggressiv knogletumor med uni- eller multilokulær cystisk karakter. Forandringen er veldefineret med destruktiv ekspansiv vækst (9). Magnetisk resonans imaging (MR-scanning) viser et karakteristisk væske-væskespejl (1,8,9). Histologisk findes talrige blodfyldte cyster uden endotelceller adskilt af fibrøse septae indeholdende fibroblaster, flerkernede osteoklastlignende kæmpeceller og osteoid (9). AKC har en solid variant, som viser samme cellulære sammensætning, men uden de pseudocystiske områder (5,9).

AKC blev i 2004 påvist at være neoplastisk ved identifikation af omlejring af USP6-genkomplekset (Fig. 1), som giver øget ekspression af USP6-proteinet (5). USP er forkortelsen for Ubiquitin

Omlerjing af gen

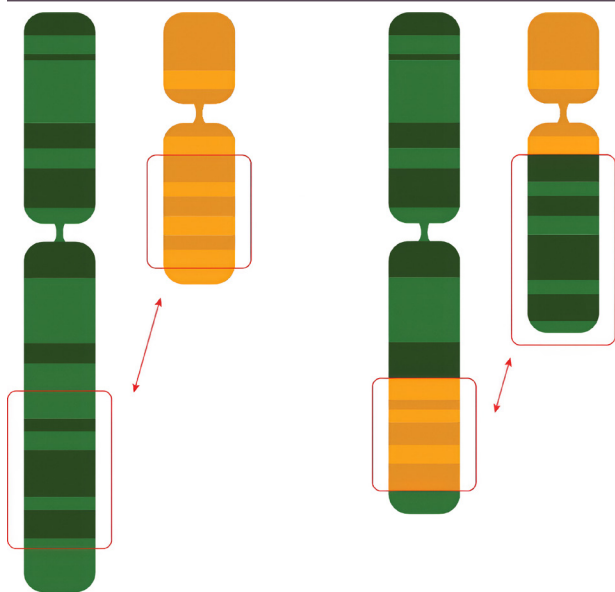


Fig. 1. Tegning viser en genetisk ændring, hvor en del af et kromosom flyttes til et andet kromosom. Primære aneurysmale knoglecyster (AKC'er) viser omlejring af *USP6* på kromosom 17.

Fig. 1. Rearrangement of gene. Drawing shows a genetic change where part of one chromosome is moved to another chromosome. Primary aneurysmal bone cysts (AKCs) show rearrangements of *USP6* on chromosome 17.

Specific Protease, et enzym som spiller en vigtig rolle i balancen mellem knogledannelse og -resorption. Dette førte til, at AKC i WHO's klassifikation af hoved-hals-tumorer fra 2017 nu betragtes som en neoplastisk tumor, selvom navnet aneurysmal knoglecyste fortsat anvendes (9-11). Den endelige patogenese ved AKC er stadig ikke fuldt forstået (2,9,11).

I denne kasuistik præsenteres en 17-årig pige med hurtigt voksende AKC i caput mandibulae. Klinisk var der differentialdiagnostiske overvejelser grundet hurtig ekspansiv vækst. For at understøtte den diagnostiske proces blev molekylærbiologisk undersøgelse iværksat. Ved histologisk gennemgang og fund af omlejring af *USP6*-genet blev diagnosen AKC derfor tidligt stillet. Undersøgelse har ved AKC en sensitivitet på ca. 70 % og en specificitet på 100 % (2).

PATIENTTILFÆLDE

Henvisningsforløb

17-årig pige blev henvist fra Børneonkologisk Afdeling til Afdeling for Kæbekirurgi, Rigshospitalet, for udredning og behandling af knogletumor i højre side af underkæben. Patienten var forinden i pakkeforløb grundet hurtigt tiltagende vækst af højre side af underkæben. Hævelsen opstod over en periode på tre måneder. I primærsektoren var der foretaget ultralyd og CT-scanning, der viste en stor osteolytisk proces ved højre kæbeled, beskrevet som havende fuldstændig eroderet processus condylaris og størstedelen af ramus mandibulae. Dette medførte malignitetssuspicio.

Røntgenbillede af patienten inden behandling



Fig. 2. Ortropantomografi viser cystisk forandring beliggende i højre collum mandibulae.

Fig. 2. Orthopantomography shows a cystic change located in the right collum mandibulae.

MR-scanning



Fig. 3. MR-scanning, sagittalt plan. Patienten lejret horisontalt. Der ses væske-væskespejl sv.t. tumor, her ses en tydelig skillelinje mellem to væsker i ét billede. Dette sker, fordi væsker med forskellig tæthed har forskellig magnetisk resonans, hvilket resulterer i ændret kontrast i MR-billedet.

Fig. 3. MR scan, sagittal plane. The patient placed horizontally. Fluid-fluid level shows the change in the tumor, here a clear dividing line appears between two liquids in one image. This happens because liquids with different densities have different magnetic resonance, which causes difference in contrast in the MR image.

I forbindelse med udredning i pakkeforløb blev der udført MR-scanning samt ultralydsvejledt nålebiopsi fra tumor, hvilket afkræftede malignitet. Grundet sparsomt materiale ved nålebiopsi kunne endelig diagnose ikke stilles. Dog gav radiologiske og histologiske forandringer mistanke om AKC, som blev forstærket ved fundet af *USP6*-omlejringer ved molekylær undersøgelse.

Klinisk undersøgelse

Ekstraoralt – Der sås tydelig ekspansion over ramus mandibulae og kæbeledet i højre side. Der fandtes en fast hævelse med diskret ømhed. Kæbeledet havde normal funktion, dog med smerter ved sideudslag mod venstre. Der fandtes ingen palpable lymfeknuder.

Intraoralt – Der fandtes ekspansion af ramus mandibulae. Herudover sås ingen abnorme fund.

Røntgen – Ortodontomografi (Fig. 2), CT- samt MR-scanning (Fig. 3) viste en 39 x 33 x 32 mm stor osteolytisk proces i højre

side af ramus samt caput mandibulae med væske-væskespejl, udtalt deformation og overvejende cystisk karakter med centrale septae. Den kortikale knogle viste udtynding og små gennembrud.

Tentativ diagnose og udredning

Grundet placering posteriort i mandiblen samt radiologiske fund blev følgende tentative diagnoser overvejet: AKC, centralt kæmpecellegranulom og simpel knoglecyste. Endvidere blev osteosarkom overvejet grundet hurtig vækst af tumor.

Biopsi – Der blev foretaget biopsi i generel anæstesi med præaurikulær incision med henblik på adgang til kæbeled og tumor. Klinisk sås en ikkeveldefineret ledkapsel og caput med rumudfyldende, cystisk proces svarende hertil med indhold af tyk, brun, fast masse. Der blev biopoteret svarende til caput.

Histologisk undersøgelse

Materialet bestod af koagler, nydannet knoglevæv samt udsnit af middelcellerig tumorproces med spredt forekomst af flerkerne, osteoklastlignende kæmpeceller. Tumorcellerne var tenformede og udviste ingen påfaldende pleomorfi eller mitoseaktivitet. Osteoklasterne var relativt små med et lavt antal kerner. Enkelte steder sås osteoid, lejret parallelt med cystevæggene (Fig. 4 A, B, C, D). PCR-analyse viste omlejringer af *USP6*-genet. Det histologiske billede var dermed foreneligt med AKC.

Behandling

På baggrund af den endelige diagnose blev der foretaget guidet resektion af hele tumoren med samtidig rekonstruktion af kæbeledet ved brug af virtuelt præbukket osteosynteskinne med kondylhoved efter 3D-printet model (Fig. 5). Grundet ønske fra patienten blev resektion udskudt grundet ferie og skolestart. Ved planlægning af resektion og rekonstruktion blev der taget ny CBCT-scanning visende fortsat hurtigt progredierende vækst af tumor (Fig. 6).

Behandlingen blev foretaget i generel anæstesi med kombineret submandibulær og præaurikulær adgang, hvilket muliggjorde frilægning af tumoren, der involverede hele caput samt 1/3 af ramus. Resektionen blev udført ved hjælp af en patientspecifik guide. Osteotomien blev placeret superiort for foramen mandibularis for at bevare funktionen af n. alveolaris inferior. Herefter blev der indsat præbukket osteosyntesekonstruktionsskinne inklusive kondylhoved. Bløddelene blev lukket lagvis.

Det postoperative forløb var komplikationsfrit, og patienten blev udskrevet efter tre døgn. Postoperativ CT-scanning samt panoramarøntgen viste tilfredsstillende resektion og rekonstruktion af ramus samt caput mandibulae i højre side (Fig. 7). Den histologiske undersøgelse af resektatet bekræftede diagnosen fra den initiale biopsi: AKC.

Opfølgning

Seneste opfølgning var ni måneder efter resektion, hvor patienten beskrev fravær af smerter, normal tyggefunktion, normal facialisfunktion, men let nedsat følesans sv.t. højre side af

underkæben. Kliniske undersøgelser viste ingen tegn på komplikationer, og patienten gable 35 mm interincisalt med deviation mod højre uden ledlyde. Der var tendens til let åbent bid i fronten, men patienten kunne guides til entydig okklusion. CBCT viste tilfredsstillende placering og forhold af præbukket osteosynteseskinne og kondylhoved i højre side. Næste planlagte kontrol er etårs kontrol. Videre plan ved stationære forhold vil være endelig rekonstruktion med kæbeledsalloplastik.

DISKUSSION

Terminologien "aneurysmal knoglecyste" (AKC) stammer alene fra det radiologiske udseende, da navnet ikke harmonerer med de histologiske karakteristika. Et aneurisme defineres som en udvidelse af en arterie på minimum 50 % og cyste som et epitelbeklædt, væskefyldt, unormalt hulrum.

klinisk relevans

Molekylærbiologisk metode som PCR (polymerase chain reaction) kan bidrage til at bekræfte diagnosen AKC ved påvisning af en genetisk ændring, hvor en del af et kromosom er flyttet til et andet kromosom – såkaldte fusionsgener. Nogle knogletumorer kan have lignende kliniske præsentationer, og differentiering mellem dem kan være vanskelig baseret på kliniske fund og histologi alene. Molekylærbiologisk analyse kan hjælpe med at skelne AKC fra andre knogletumorer ved at identificere specifikke genetiske ændringer. Det formodes derfor, at der fortsat vil være løbende korrektion af WHO's klassifikationer af hoved- og halstumorer med fortsat kortlægning af genetiske profiler af flere tumorer.

Histologisk billede af det udtagne væv

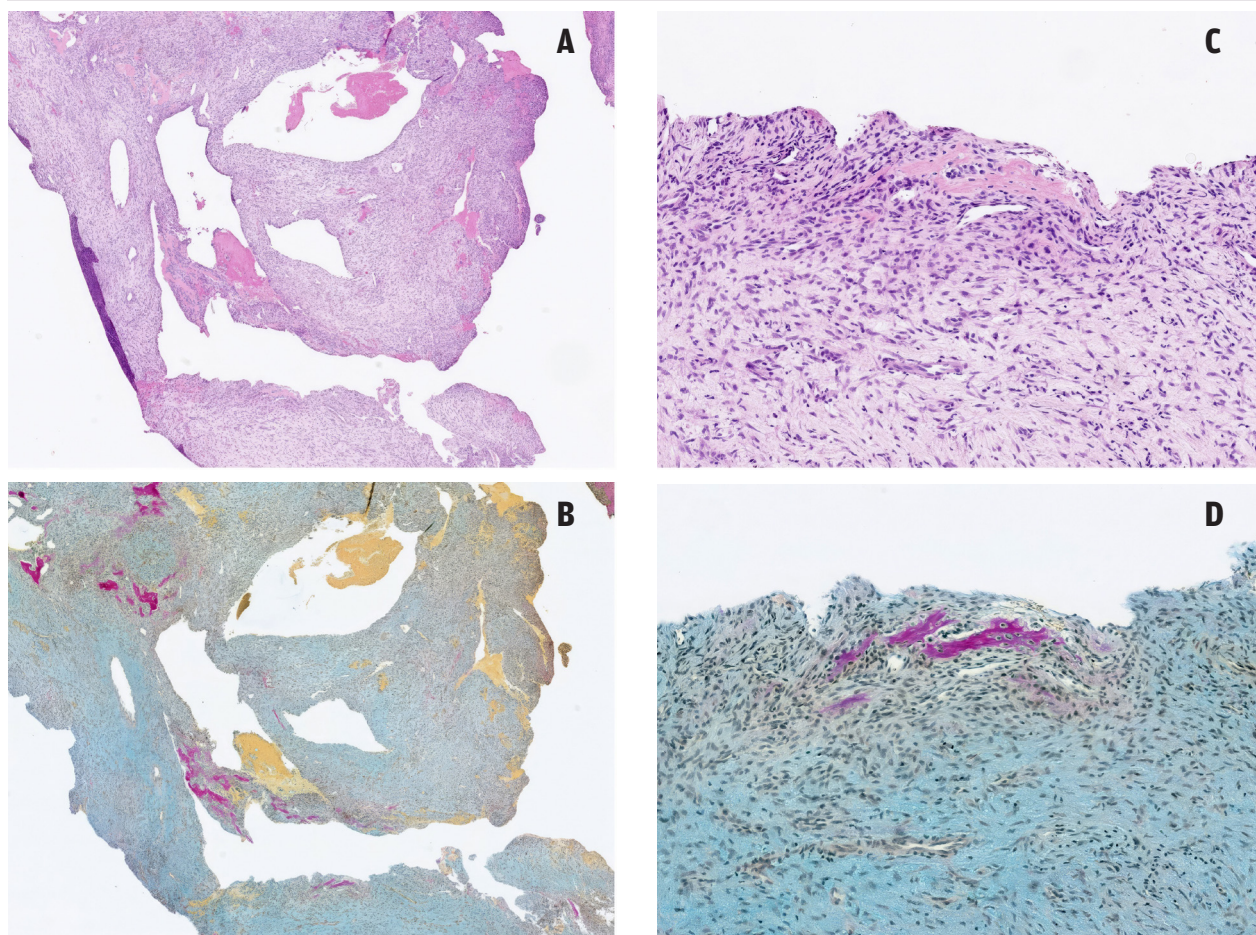


Fig. 4. A+B. AKC (H&E hhv. Alcian van Gieson) med celletæt bindevæv indeholdende irregulære pseudocystiske hulrum og spredtliggende flerkernede kæmpeceller.

C+B. AKC (H&E hhv. Alcian van Gieson) med celletæt bindevæv indeholdende osteoid aflejret parallelt med den pseudocystiske overflade.

Fig. 4. A+B. AKC (H&E resp. Alcian van Gieson) with dense connective tissue containing irregular pseudocystic spaces and scattered multinucleated giant cells. **C+D.** AKC (H&E resp. Alcian van Gieson) with dense connective tissue containing osteoid deposits parallel to the pseudocystic surface.

Simulering af guidet resektion

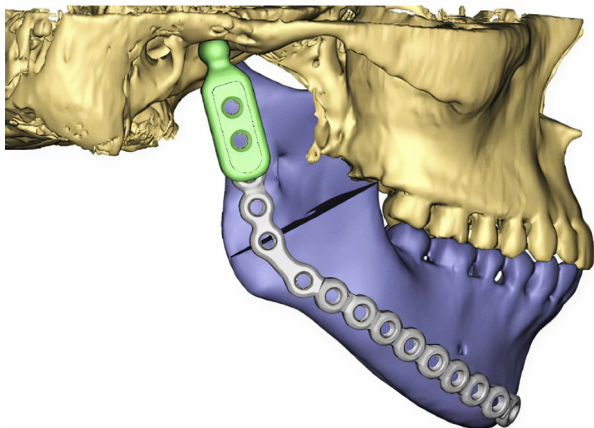


Fig. 5. Simulering af guidet resektion af tumor med samtidig rekonstruktion af kæbeled med virtuelt præbuktet osteosynteseskinne med kondylhoved.

Fig. 5. Simulation of guided resection of the tumor with simultaneous reconstruction of jaw with pre-bent osteosynthesis and condylar head.

Superposition af CBCT-scanninger

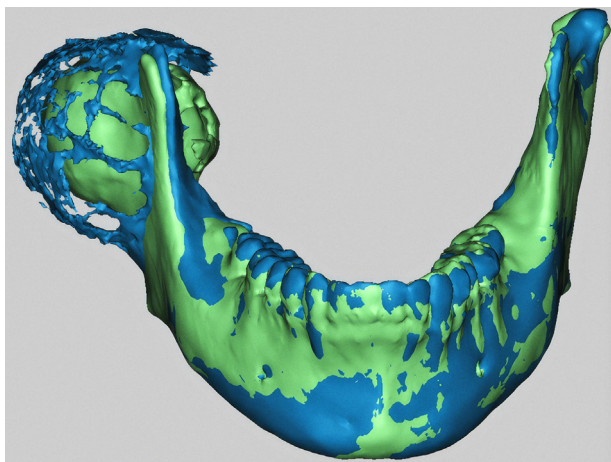


Fig. 6. CBCT-scanninger er taget med 3 måneder imellem. Grøn viser tidligste scanning, mens blå markerer sen scanning.

Fig. 6. Superimposition of CBCT scans. CBCT scans were taken 3 months apart. Green indicates the earliest scan, while blue marks the later scan.

AKC er inddelt i "primær og sekundær AKC". Tidligere betragtede man primær AKC som en pseudocyste med hæmodynamisk årsag som konsekvens af en vaskulær forstyrrelse, muligvis forbundet med en underliggende læsion medførende øget lokalt vaskulært tryk og forstyrrelse og derfor dannelse af ekspansive blødende områder (2,3). Primær AKC blev i 2004 bevist at være neoplastisk ved identifikation af omlejring af *USP6*-genkomplekset, som giver øget ekspression af *USP6*-pro-

teinet (5). Selvom den præcise patogenese ved AKC stadig ikke er fuldt forstået, er en hypotese, at øget ekspression af *USP6*-proteinet fremmer produktionen af matrix metalloproteinase (MMP), som kan føre til osteolyse, inflammation og ekspansiv vaskularisering (2). Dette førte til, at WHO's klassifikation af hoved-hals-tumorer i 2017 betegner AKC som en neoplas på trods af den fortsatte brug af navnet aneurysmal knoglecyste (9,10).

De fleste AKC'er er primære, men omkring 30 % er forbundet med en anden skeletal læsion og er derfor blevet kaldt sekundære AKC'er. Disse er ikke ægte AKC'er, men snarere aneurysmale forandringer, der opstår som følge af en anden underliggende tilstand (2,5).

Ved mistanke om primær AKC i mandiblen er det vigtigt at udelukke sekundær AKC, hvor de aneurysmale forandringer skyldes en anden patologi. Mulige differentialdiagnoser omfatter bl.a.: fibrøs dysplasi, ameloblastom, kæmpecelletumor, kæmpecellegranulom, ikkeossificerende fibrom, vaskulær malformation, osteoblastom, simpel knoglecyste, kondroblastom, kondromyksoid fibrom og osteosarkom (2). Ingen af disse læsioner har omlejring af *USP6*-genkomplekset og kan derfor udelukkes ved biopsi og molekylær undersøgelse (1,2,5). Den hurtige destruktive ekspansive vækst, som ses ved AKC, gør det nødvendigt med hurtig biopsi og diagnose, da malignitet ikke kan udelukkes. I det aktuelle tilfælde blev der i det indledende pakkeforløb taget nålebiopsi af forandringerne. Biopsien viste ikke tegn på malignitet, men omlejring af *USP6*-genet blev identificeret, hvilket gav mistanke om AKC. Diagnosen kunne dog ikke endeligt fastslås pga. sparsomt materiale. Placering i den posteriore del af mandiblen og det destruktive ekspansive vækstmønster pegede på følgende differentialdiagnoser:

Simpel knoglecyste (SKC) er i litteraturen synonym med traumatisk knoglecyste, hæmorrhagisk knoglecyste, solitær knoglecyste og ekstravasationscyste (9,12,13). SKC er en intraossøs kavitet uden epitelbeklædning, tom eller væskefyldt, typisk solitær, og findes i hoved- og halsregionen, hyppigst i mandiblen, og udgør ca. 1 % af alle kæbecyster (12,13). Ligeleg fordelt mellem mænd og kvinder, og den optræder oftest i 10-20-årsalderen (9). SKC fremstår oftest asymptomatisk (9). Radiologisk er SKC en velafgrænset uni- eller multilokulær radiolucet forandring af varierende størrelse i kæberne. Ved større variationer af SKC kan der ses knogleekspansion (9,12). Normalt behandles SKC med curettage af knoglekaviteten forårsagende blødning og stimulation af osteogenesen (9,12,13). Recidivfrekvensen er lav (9,12).

Centralt kæmpecellegranulom (CKCG) er en lokal intraossøs benign læsion. I 30 % af tilfældene kan der være aggressiv osteolytisk vækst i kæberne (9). Tumoren udgør 10 % af alle kæbetumorer, hyppigst i mandiblen og hos kvinder < 20 år (9,14). Klinisk ses oftest asymptomatisk langsom vækst (9,12). Radiologisk kan læsionen være uni- eller multilobulær. Læsionen kan udvise aggressiv vækst med kortikal perforation og invasion af omkringliggende væv (12,14). CKCG behandles oftest med godt resultat ved curettage (9,12,14).

Osteosarkom (OS) udgøres af en gruppe af maligne knogletumorer, hvis neoplastiske celle producerer knogle (9,15).

Postoperativ røntgen



Fig. 7. Ortopantomografi efter resektion og indsættelse af præbuktet rekonstruktionsskinne med kondylhoved.

Fig. 7. Orthopantomography after resection and insertion of pre-bent reconstruction plate with condylar head add-on.

Med en incidens på fire tilfælde pr. 100.000 er OS sjælden. OS ses hyppigst i de lange rørknogler. 6 % af OS findes i kæberne, ligeligt fordelt mellem mænd og kvinder (9,15). OS i hoved- og halsregionen ses oftest fra 30-40-årsalderen og kan involvere alle kraniofaciale knogler, men ses hyppigst i mandiblen (15). Klinisk er symptomerne uspecifikke, inkluderer lokaliseret smerte og tiltagende hævelse, trismus og paræstesi (15). Radiologisk findes OS med uskarp afgrænsning, ofte med en bred overgangszon mellem normal og unormal knogle. Den kortikale knogle kan være ødelagt, ofte med periostal reaktion og bløddelsforandringer (9). Behandling er radikal resektion med frie rande, som er den vigtigste prognostiske faktor med en 10-års overlevelse på > 80 % (9).

I det aktuelle tilfælde var det vanskeligt at skelne klinisk og radiologisk mellem AKC, sekundær AKC, SKC, CKCG og OS, da de alle kan udvise lignende karakteristika. Derfor er biopsi essentielt for endelig og korrekt diagnose. Dog kan det histologisk være vanskeligt at differentiere mellem primær AKC, sekundær AKC og CKCG (5,11). Gensekventering er derfor blevet en vigtig del af diagnostikken som i dette tilfælde, hvor der blev fundet omlejring af *USP6*-genet (4-6).

Efter den endelige diagnose blev det besluttet at foretage resektion af AKC og samtidig rekonstruktion ved hjælp af en præbuktet osteosynteseskinne og kondylhoved. Diagnosen ændrede ikke behandlingsplanen, men hvis der havde været tale om SKC, kunne konserverende behandling have været tilstrækkeligt. Ved osteosarkom ville behandlingen derimod kræve radikal resektion og kemoterapi.

Diagnosticeringen af AKC og andre tumorer kan ikke altid baseres alene ved kliniske, radiologiske og histologiske undersøgelser. I det aktuelle tilfælde var molekylærbiologisk diagnostik afgørende for at stille en korrekt og hurtig diagnose. Molekylærbiologiske undersøgelser, herunder gensekventering, er blevet et vigtigt redskab i diagnosticeringen af patologiske tilstande, hvor kliniske, radiologiske og histologiske læsioner kan ligne hinanden og være svære at differentiere. Det formodes derfor, at der fortsat vil være løbende korrektion af WHO's klassifikationer af hoved- og halstumorer i takt med kortlægning af genetiske profiler af flere tumorer.

Patienten har givet samtykke til, at billederne bringes.

ABSTRACT (ENGLISH)

ANEURYSMAL BONE CYST

BACKGROUND – Aneurysmal Bone Cyst (ABC) is a rare intra-osseous benign bone tumor, most commonly found in long tubular bones and vertebrae. Approximately 2% of all ABCs occur in the bones of the head and neck region, with the majority located in the maxilla and mandible. ABC is typically diagnosed before the age of 20 in 75-90% of cases.

STUDY CASE – A 17-year-old girl was referred to the Department of Maxillofacial Surgery at Rigshospitalet for evaluation and treatment of a bone tumor in the right side of the mandible. A bone biopsy of the lesion, located in the right condylar head was performed. Histological and PCR analyses identified the tumor as an ABC.

Treatment involved tumor resection with simultaneous primary joint reconstruction following a guide with a pre-bent osteosynthesis and condyle head according to a printed 3D model. A nine-month follow-up demonstrated healthy and well-functioning conditions.

CONCLUSION – The diagnosis of ABC was confirmed through histological and molecular biological analyses. The molecular analysis identified a USP6 gene rearrangement and fusion with a secondary gene. Treatment of ABC may involve curettage for smaller tumors. However, for larger and more destructive tumors, such as in this case, complete resection of the tumor, and surrounding bone is required. The recurrence rate is approximately 10% when involvement of soft tissue.

LITTERATUR

1. McMullen PD, Bridge JA, Blair EA et al. Aneurysmal bone cyst of the maxillary sinus with USP6 rearrangement: case report of a rare entity and review of the literature. *Head Neck Pathol* 2019;13:281-5.
2. Hermann AL, Polivka M, Loit MP et al. Aneurysmal bone cyst of the frontal bone – a radiologic-pathologic correlation. *J Radiol Case Rep* 2018;12:16-24.
3. Liu Y, Zhou J, Shi J. Clinicopathology and recurrence analysis of 44 jaw aneurysmal bone cyst cases: a literature review. *Front Surg* 2021;8:678696.
4. Baumhoer D, Amary F, Flanagan AM. An update of molecular pathology of bone tumors. Lessons learned from investigating samples by next generation sequencing. *Genes Chromosomes Cancer* 2019;58:88-99.
5. Oliveira AM, Perez-Atayde AR, Inwards CY et al. USP6 and CDH11 oncogenes identify the neoplastic cell in primary aneurysmal bone cysts and are absent in so-called secondary aneurysmal bone cysts. *Am J Pathol* 2004;165:1773-80.
6. Urs AB, Augustine J, Chawla H. Aneurysmal bone cyst of the jaws: clinicopathological study. *J Maxillofac Oral Surg* 2014;13:458-63.
7. Jaffe HL, Lichtenstein L. Solitary unicameral bone cyst with emphasis on the roentgen picture, the pathologic appearance and the pathogenesis. *Arch Surg* 1942;44:1004-25.
8. van Geloven TPG, van de Sande MAJ, van der Heijden L. The treatment of aneurysmal bone cysts. *Curr Opin Pediatr* 2023;35:131-7.
9. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR et al. WHO classification of head and neck tumours. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2017.
10. Vered M, Wright JM. Update from the 5th edition of the World Health Organization classification of head and neck tumors: odontogenic and maxillofacial bone tumours. *Head Neck Pathol* 2022;16:63-75.
11. Agaram NP, Leloarer FV, Zhang L et al. USP6 gene rearrangements occur preferentially in giant cell reparative granulomas of the hands and feet but not in gnathic location. *Hum Pathol* 2014;45:1147-52.
12. Starch-Jensen T. Traumatisk knoglecyste i mandiblen. En retrospektiv undersøgelse. *Tandlægebladet* 2020;124:706-12.
13. Bindra S, Jadaun G, Jois HS et al. Traumatic bone cyst of mandible: a case report of rare entity and review of literature. *Contemp Clin Dent* 2019;10:3-8.
14. Suárez-Roa MDL, Reveiz L, Ruiz-Godoy Rivera LM et al. Interventions for central giant cell granuloma (CGCG) of the jaws. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;7:CD007404.
15. Baumhoer D, Brunner P, Eppenberger-Castori S et al. Osteosarcomas of the jaws differ from their peripheral counterparts and require a distinct treatment approach. Experiences from the DOESAK registry. *Oral Oncol* 2014;50:147-53.