PATIENTENFREUNDLICHE VERSION VON

Bestes klinisches Management von tenosynovialen Riesenzelltumoren (TGCT): Ein Konsenspapier der Expertengemeinschaft

Sydney Stern, Amy Hall, Sebastian Bauer, Silvia Stacchiotti, Giacomo Giulio Baldi, Sara Rothschild und Kathrin Schuster

Originaldokument hier **lesen**

TGCT Support

Sarcoma Patient Advocacy Global Network

The Life Raft GROUP

INHALTSVERZEICHNIS

3 EINLEITUNG

3 Methoden, Evidenzniveau und Empfehlungsgrad

4 Tabelle 1. Evidenzgrad und Empfehlungsgrad

5 Definitionen: Nodulärer/lokalisierter Typ TGCT (N-TGCT) vs. diffuser Typ TGCT (D-TGCT)

5 Wer erkrankt an TGCT und was sind die Folgen ?

5 Abbildung 1. Diejenigen, die N-TGCT und D-TGCT entwickeln werden, im Vergleich zu derzeitigen N-TGCT und D-TGCT Patienten.

6 Abbildung 2. Subtypen des TGCT in verschiedenen Gelenken.

7 BILDGEBUNG

7 Warum ist Bildgebung wichtig und welche Folgen hat es, wenn die Bildgebung unzureichend ist?

7 Warum wird diese Krankheit durch Röntgenaufnahmen nicht erkannt?

8 N-TGCT

8 N-TGCT innerhalb des Gelenks

8 N-TGCT außerhalb des Gelenks

8 D-TGCT

8 D-TGCT innerhalb des Gelenks

8 D-TGCT außerhalb des Gelenks

8 M-TGCT (Maligne TGCT)

9 Radiologische Untersuchung nach Rezidiv, oder wenn eine Medikation in Betracht gezogen wird

9 Häufige Fehldiagnosen, die TGCT ähnlich sind

10 PATHOLOGIE UND MOLEKULARBIOLOGIE

10 Abbildung 3. Chromosomenanalysen bei TGCT

11 Aussehen der Zelle: Unter dem Mikroskop

11 GRUNDSÄTZE DER BEHANDLUNG

11 Diagnoseverfahren

12 Wann eine aktive Überwachung (AS) der Operation/medizinischen Behandlung vorzuziehen ist

12 Abbildung 4. Abwägung der möglichen behandlungsbedingten Komplikationen

14 OPERATION

14 Wann sollte eine Behandlung durch eine Operation erfolgen?

14 Was macht ein Gelenkersatz und warum dient er nicht der Behandlung der Krankheit?

15 N-TGCT

15 N-TGCT innerhalb des Gelenks: Knie

15 N-TGCT innerhalb des Gelenks: Hüfte

15 N-TGCT innerhalb des Gelenks: Knöchel- und unteres Sprunggelenk

16 N-TGCT innerhalb des Gelenks: Schulter

16 N-TGCT innerhalb des Gelenks: Ellenbogen

16 N-TGCT innerhalb des Gelenks: Sonstige Bereiche

16 N-TGCT außerhalb des Gelenks

16 D-TGCT

16 D-TGCT innerhalb des Gelenks: Knie

17 D-TGCT innerhalb des Gelenks: Hüfte

17 D-TGCT innerhalb des Gelenks: Knöchel und Sprunggelenk
17 D-TGCT innerhalb des Gelenks: Schulter und Ellenbogen
18 D-TGCT innerhalb des Gelenks: Sonstige Bereiche
18 D-TGCT außerhalb des Gelenks
18 TGCT bei Kindern

18 STRAHLENTHERAPIE (STRAHLUNG) UND ANDERE BEHANDLUNGEN
19 Kryotherapie

19 MEDIKAMENTE/MEDIZIN
19 TGCT, der entfernt werden kann, was jedoch inakzeptables Risiko, Komplikation und Leid birgt
21 Tabelle 2. Aktuelle Medikamente, die unter verschiedenen Bedingungen erhältlich sind
21 Pexidartinib (Turalio)
22 Imatinib (Gleevec)
22 Nilotinib (Tasigna)
22 Vimseltinib (DCC-3014)
22 Emactuzumab
23 Cabiralizumab

23 LEBENSQUALITÄT, SYMPTOMMANAGEMENT UND PHYSIOTHERAPIE
24 Nachsorge

25 UNTERSTÜTZUNGSDIENSTE

25 ZUKUNFTSPERSPEKTIVEN
25 Sollte ein Patient operiert werden, nachdem er ein Medikament erhalten hat?
25 Wie lange sollte ein Patient die Medikamente einnehmen?
26 Wie sollten Forscher die Lebensqualität und das Ansprechen des Tumors bewerten, um unser Verständnis der Erkrankung und der Patientenerfahrung in klinischen Studien zu maximieren?
26 Spielen alternative Therapien eine Rolle bei TGCT?
27 Abbildung 5. Entscheidungsstruktur über möglicher Behandlungen

Haftungsausschluss: die Namen der Patienten im Papier wurden aus Gründen des Datenschutzes geändert. Die Sprache wurde aus dem Originaldokument geändert, um die Übersetzbarkeit für die Patienten zu verbessern.

EINLEITUNG

Der tenosynoviale Riesenzelltumor (TGCT) ist ein seltener Weichteiltumor, der im Gelenk (Synovium) und im Gewebe um die Sehnen (Sehnenscheide) entsteht. TGCT war vorher bekannt als pigmentierte villonoduläre Synovialitis (PVNS) und Riesenzelltumor der Sehnenscheide (GCT-TS). Das Tumorgewebe ist oft wegen des Bestandteils Hämosiderin verfärbt. Hämosiderin ist ein Abbauprodukt eines Eisen-Transporter Eiweißes das im betreffenden Gewebe zu rostfarbener, gelber, roter, orangener Pigmentierung führt, die PVNS ursprünglich ihren Namen gab.
Für TGCT ist eine hoch-spezifische genetische Veränderung im Gewebe charakteristisch, die zu einer Überproduktion eines Proteins führt: dem koloniestimulierenden Faktor 1. (CSF1, Colony Stimulating Factor 1) Die erhöhte, genetisch abnorme Produktion von CSF1 betrifft nur 2 bis 16 Prozent des Tumorgewebes. 2020 hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO, World Health Organisation) in der Klassifikation der Weichteil- und Knochentumore TGCT als lokal aggressive Tumorerkrankung definiert. TGCT, der bösartig wird und streut ist äußerst selten. Überwiegend sind TGCT-Patienten jüngeren Alters und obwohl TGCT üblicherweise nicht lebensbedrohlich ist, kann die Krankheit und deren Behandlung die Lebensqualität (QoL, Quality of Life) des Patienten beeinflussen. Jüngst veröffentlichte klinische Studien bzgl. rezidivem (wiederkehrendem) TGCT haben die damit verbunden Schwierigkeiten, die betroffene Patienten erdulden müssen, deutlich gemacht. Die Behandlung variiert in Abhängig von der geografischen Ansässigkeit des Patienten und den dort verfügbaren Ressourcen. Außerdem verstehen viele Ärzte die Risiken nicht, die mit wiederholten Operationen und nicht erfolgreichen Behandlungen einhergehen. Auch sind effiziente medikamentöse Behandlungen in den meisten Ländern nicht verfügbar. Aus diesen Gründen wurde das hier vorliegende Dokument erstellt: als patientenfreundliche Version des Ursprungs-dokuments „Bestes klinisches Management von tenosynovialen Riesenzelltumoren (TGCT): Ein Konsensdokument der Expertengemeinschaft“.

Dies wurde in Zusammenarbeit mit dem TGCT-Support Programm, der Non-profit Organisation „Life Raft Group“, und dem Globalen Netzwerk, das sich für Sarkompatienten einsetzt (SPAGN, Sarcoma Patient Advocacy Global Network)“ erarbeitet. Ziel davon ist es, TGCT-Patienten mit Informationen zu versorgen, unabhängig davon, wo sie leben und um die zentralen Punkte bzgl. der Behandlung von TGCT aufzuzeigen, für die es zuvor wenig Konsens gab.

Methoden, Evidenzniveau und Empfehlungsgrad

Eine Daten– und Literaturrecherche wurde durchgeführt, die in Verbindung mit Expertenmeinungen zum Konsens bzgl. der Schwerpunkte des TGCT-Managements führte. Aufgrund des Mangels an Forschung, die speziell für lokalisierte TGCT gilt und den wenigen Studien für fortgeschrittene/diffuse TGCT, fußt die derzeitige Praxis hauptsächlich auf Daten, die für einen anderen Zweck oder im Nachhinein erhoben wurden. Somit muss ein gewisser Grad an Unsicherheit bei der Behand-lung von TGCT akzeptiert werden.
Wir etablierten Evidenzniveaus von I bis V und verwendeten Empfehlungsgrade von A-D, wie sie von der Amerikanischen Gesellschaft für Infektionskrankheiten („Infectious Diseases Society of America“) entwickelt wurden. Bekannt als das Klassifizierungssystem 2 des US-amerikanischen öffentlichen Gesundheits-diensts („US Public Health Service Grading System “) (Tabelle 1).

Tabelle 1. Methoden, Evidenzniveau und Empfehlungsgrad. Übernommen von der "Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Grading System".

EVIDENZGRAD

Höhere Zuverlässigkeit

I Nachweis aus mindestens einer groß angelegten, gut konzipierten (mit Randomisierung) kontrollierten, gut durchgeführten Studie, mit geringer Wahrscheinlichkeit, dass die Ergebnisse auf andere Faktoren zurückzuführen sind, oder einer großen Analyse von gut durchgeführten Studien ohne große Variation bei den TGCT-Patienten **(Sehr zuverlässiger Nachweis)**

II Eine klinische Studie oder Analyse mehrerer Daten mit dem Potential, dass die Ergebnisse auf andere Faktoren zurückgeführt werden können und geringere Qualität des Designs mit Variationen in den Studien und Schwierigkeiten im direkten Vergleich **(mäßig verlässlicher Nachweis)**

III Eine Beobachtungsstudie, die Patienten über einen festgelegten Zeitraum begleitet und darauf ausgelegt ist, TGCT im Zeitverlauf zu untersuchen. Die Art der Behandlung wird jedoch nicht vorgegeben **(einige Beweise mit gewisser Zuverlässigkeit)**

IV Beobachtungsstudie, die im Rückblick und im Rahmen des Studiendesigns durchgeführt wurde, um Daten zu untersuchen, die zuvor im Rahmen der TGCT- oder einer Beobachtungsstudie erhoben wurden, bei der Patienten mit unterschiedlichen Behandlungserfolgen verglichen werden **(einige Beweise, weniger zuverlässig)**

V Studien ohne Kontroll-/Placebogruppen, Fallstudien und Expertenmeinungen auf der Grundlage anekdotischer Erfahrung **(meinungs- / erfahrungsbasiert)**

EMPFEHLUNGSGRAD

Nachweis des Nutzens

A Starke Evidenz für die Wirksamkeit mit hohem Nutzen für das Wohlbefinden und die Beweglichkeit der Patienten, **dringend empfohlen**

B Starke oder mäßige Evidenz für die Wirksamkeit, jedoch mit begrenztem Nutzen für das Wohlbefinden und die Beweglichkeit der Patienten, **im Allgemeinen empfohlen**

C Unzureichende Belege für Wirksamkeit oder Nutzen überwiegen nicht das Risiko oder die Nachteile (einschließlich unerwünschter oder schädlicher Ereignisse und Kosten), **optional von den behandelnden Ärzten abzuwägen**

D Mäßige Hinweise auf Wirksamkeit oder unerwünschte oder gesundheitsschädliche Wirkungen, **im Allgemeinen nicht empfohlen**

E Starker Nachweis gegen die Wirksamkeit oder für unerwünschte oder gesundheitsschädliche Wirkungen, **niemals empfohlen**

Wenn die oben aufgeführten Behandlungsempfehlungen berücksichtigt werden, ist der Schwellenwert für eine starke oder mäßige Empfehlung B und A.

Definitionen: Nodulärer/lokalisierter Typ TGCT (N-TGCT) vs. diffuser Typ TGCT (D-TGCT)

TGCT umfasst zwei bestimmte Subtypen, N-TGCT und D-TGCT. N-TGCT entspricht einer lokalisierten Erkrankung, jedoch beschreibt die Bezeichnung nodulärer TGCT genau das Tumorverhalten. Daher wählten wir „nodulär“ statt „lokalisiert“, um das Erscheinungsbild in der Bildgebung besser widerzuspiegeln und das Verhalten des Tumors zu beschreiben. N-TGCT tritt in der Regel als ein einzelner Tumor auf, der gut abgegrenzt und gerundet ist. Er entwickelt sich oft langsam über viele Jahre hinweg, häufig in der Nähe einer Sehne. Insbesondere sind Finger und Zehen betroffen. Gelegentlich kann N-TGCT den Knochen angreifen oder andere Bereiche des Glieds, wie die Hautschicht, schädigen. Große Gelenke sind weniger häufig von N-TGCT betroffen. Im Gegensatz dazu zeigt der diffuse TGCT (D-TGCT) ein umfangreiches Eindringen in das Gelenk und/oder der Sehnenscheide und kann sich außerhalb des Gelenks ausdehnen. D-TGCT kann zu Gelenkblutungen, zur Zerstörung von Knochen und Knorpelschäden sowie häufigen Rezidiven führen.

TGCT kann die Lebensqualität stark einschränken und erhebliches Leid verursachen, ist jedoch selten lebensbedrohlich. Eine Ausnahme bildet der maligne TGCT (M-TGCT), auch bekannt als bösartige Form von TGCT, die von Anfang an oder nach multiplen Rezidiven auftreten kann. Dies ist außergewöhnlich selten und umstritten.

Warum ist es wichtig zu wissen, welche Art von TGCT Sie haben?

Die beiden Subtypen von TGCT (nodulär und diffus) verhalten sich sehr unterschiedlich. Jeder Patient und seine Erkrankung sind einzigartig, aber der Subtyp kann Patientenerwartungen, Überwachung und Behandlungsmöglichkeiten anleiten. So wurde beispielsweise bei Tom ein TGCT des Knies diagnostiziert, der zwischenzeitlich operiert wurde. Nachdem die OP-Naht entfernt wurde, erhielt er keine Nachsorge. Tom wurde nicht gesagt, welche Art von TGCT er hatte. Einige Monate nach der Operation stellten sich Schmerzen und Steifheit in seinem Knie wieder ein. Toms Hausarzt bat um ein MRT des Knies. Toms TGCT hatte sich im gesamten Kniegelenk ausgebreitet und konnte nicht durch eine weitere Operation behandelt werden. Tom wurde an die Onkologie verwiesen. Hätte Tom jedoch vor seiner Operation ein multidisziplinäres Team aufsuchen können, hätte man ihn über den Subtyp und die damit verbundenen Behandlungsoptionen aufgeklärt, bevor es zu diesem niederschmetternden Rezidiv kam.

Wer erkrankt an TGCT und was sind die Folgen?

Um zu verstehen, wie man diese Krankheit am besten überwachen, diagnostizieren und behandeln kann, ist es wichtig zu wissen, wie viele Menschen sie derzeit haben und wer sie bekommen wird. Aufgrund der Seltenheit und unterschiedlichen Wirkung von TGCT auf verschiedene Patienten, sind Daten darüber, wen TGCT betrifft und Tendenzen innerhalb der Krankheit kaum vorhanden. Daher ist es schwierig Vergleiche anzustellen und daraus Schlussfolgerungen zu ziehen. In landesweiten Studien aus Dänemark und den Niederlanden wird erwartet, dass 30 bis 34 Menschen pro Million N-TGCT entwickeln, und 11 Personen je Million Menschen werden in den Extremitäten wie Knie, Hüfte und Knöchel N-TGCT entwickeln. Es wird erwartet, dass 5 bis 8,4 Menschen pro Million D-TGCT entwickeln werden. Krankenhausstudien in Fachzentren berichteten über einen höheren Anteil an D-TGCT (70-90 %) im Vergleich zu N-TGCT.

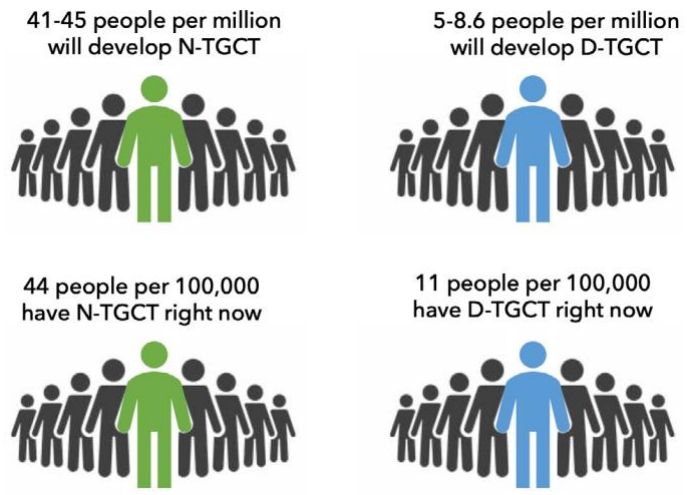

Abbildung 1. Diejenigen, die N-TGCT und D-TGCT entwickeln werden, verglichen mit denen, die derzeit von N-TGCT und D-TGCT betroffen sind. TGCT ist eine seltene Krankheit, die nur wenige Menschen weltweit betrifft.

Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass Expertenzentren komplexe Fälle zur Behandlung bekommen, die in lokalen Einrichtungen nicht erfolgreich behandelt werden konnten. Darüber hinaus wurde in einer dänischen Studie berichtet, dass 44 je 100,000 Personen mit N-TGCT und 11 von 100,000 Personen mit D-TGCT leben.

Abhängig von der jeweils zu Grunde gelegten Studie kann berichtet werden, dass N- und D-TGCT bei Frauen häufiger auftreten als bei Männern. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung beträgt 35-50 Jahre, wobei pro Studie geringfügige Unterschiede zwischen Geschlecht und Subtypen gemeldet wurden.

TGCT kann jedes Gelenk betreffen. Die meisten N-TGCT treten jedoch an Händen und im Handgelenk, gefolgt vom Knie auf, während die meisten D-TGCT im Knie, gefolgt von Knöchel und Hüfte, entstehen (Abbildung 2). N-TGCT des Ellenbogens ist sehr selten. Die Rezidive sind bei N-TGCT (9-14 %) geringer als bei D-TGCT (23- 72 %). Die Rezidivrate bei Patienten, die ursprünglich in einem Fachzentrum behandelt wurden, betrug 44 % gegenüber der Rezidivrate von 92 % bei Patienten, die ursprünglich in einem allgemeinen Krankenhaus behandelt wurden.

Die 5-Jahres-Rezidivrate bei N-TGCT beträgt 10-30 % und 20-70 % für D-TGCT. Diese Daten belegen weitgehend, dass Patienten in einem Fachzentrum mit einem multidisziplinären Betreuungsteam aus Onkologen, Orthopäden, Radiologen, Physiotherapeuten und anderen behandelt werden sollten.

Es liegen nur wenige Informationen über die Häufigkeit von TGCT bei Kindern vor. In einer in den Niederlanden durchgeführten Studie wird geschätzt, dass 2,86 Kinder pro Million N-TGCT bekommen werden (ohne Zahlen) und 1,30 Kinder pro Million D-TGCT entwickeln werden. Das Knie war vorwiegend betroffen (46 % N-TGCT, 66 % D-TGCT), mit einer etwas höherer Fallzahl bei Mädchen (54 % N-TGCT, 62 % D-TGCT).

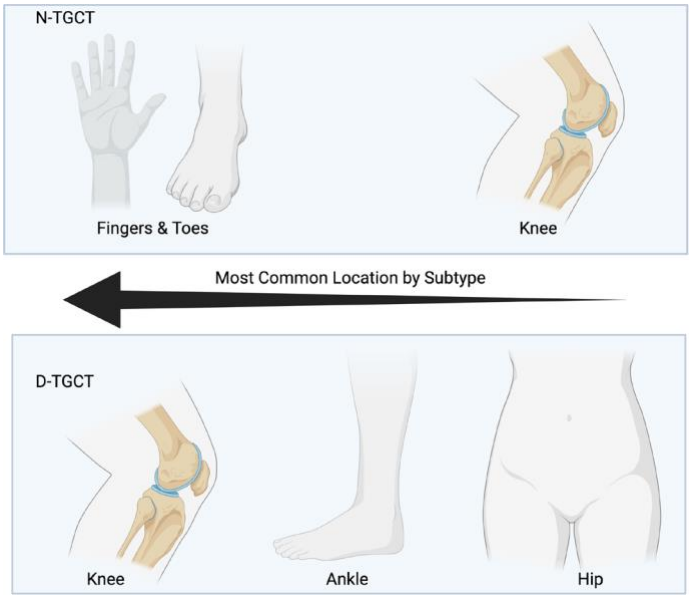

Abbildung 2. Subtypen des TGCT in verschiedenen Gelenken. **Die am häufigsten von N-TGCT betroffenen Gelenke sind Finger und Zehen, am zweithäufigsten ist das Knie betroffen. Bei D-TGCT ist am häufigsten das Knie betroffen, gefolgt von Knöchel und Hüfte.**

Nach 2,5 Jahren war das Rezidiv nach chirurgischer Behandlung bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen identisch. Kinder hatten ähnliche Rezidivraten wie Erwachsene, wobei es bei 15 % der Kinder mit N-TGCT und bei 11% der Erwachsenen mit N-TGCT innerhalb von 2,5 Jahren zu einem Rezidiv kam. D-TGCT trat bei 47 % der Kinder und 44 % der Erwachsenen innerhalb von 2,5 Jahren nach einer OP wieder auf.

In seltenen Fällen kann TGCT bösartig werden. Dies wird als maligner TGCT (M-TGCT) bezeichnet. M-TGCT kommt in weniger als einer Person je einer Million Menschen vor, also so selten, dass es angezweifelt wird.

EVIDENZGRAD:

- I Sehr zuverlässige Nachweise
- II Mäßig verlässliche Nachweise
- III Einige Beweise mit gewisser Zuverlässigkeit
- IV Einige Beweise, weniger zuverlässig
- V Meinungs- und Erfahrungsbasiert

EMPFEHLUNGSGRAD:

Nachweis des Nutzens

- A Dringend empfohlen
- B Im Allgemeinen empfohlen
- C Fakultativ, von den Behandlern abzuwägen
- D Im Allgemeinen nicht empfohlen
- E Nie empfohlen

Bei Betrachtung der Behandlungsempfehlungen liegt die Schwelle für eine starke oder mäßige Empfehlung bei B und A.

BILDGEBUNG

Warum ist Bildgebung wichtig und welche Folgen hat es, wenn die Bildgebung unzureichend ist?

Die Bildgebung gibt dem Arzt und Patienten Aufschluss darüber, um welche Form von TGCT es sich handelt und wie ausgeprägt die Erkrankung ist. Dies zeigt auf, welche Behandlungsoptionen dem Patienten zur Verfügung stehen. Wenn die Bildgebung unzureichend ist, kann die Krankheit überhaupt nicht erkannt werden, sie kann kleiner erscheinen oder sie kann größer erscheinen als sie tatsächlich ist. All diese Faktoren können die medizinische Versorgung eines Patienten beeinflussen. Ein Beispiel hierfür ist Marvin, der nach einem herkömmlichen MRT zur Beurteilung eines möglicherweise gerissenen Bandes im Knie mit TGCT im Knie diagnostiziert wurde. Er hatte langanhaltende Schmerzen, Steifheit und Schwellungen nach einer Sportverletzung. Allerdings wurde die falsche Technik angewendet, um TGCT zu erkennen. Basierend auf dem MRT entschieden sich der Arzt und Marvin, die Operation durchzuführen, um das Band zu reparieren, ohne den TGCT gesehen zu haben. Während der Operation wurde bei Marvin jedoch TGCT diagnostiziert, zusätzlich zu einem gerissenen Band. Der Arzt konnte nicht das gesamte betroffene Gewebe entfernen und somit wurde Marvin nach seiner Genesung an die Onkologie überwiesen. Marvins Fall ist ein Beispiel dafür, wie durch die richtige Technik die diffuse Form hätte entdeckt werden können, was für die Operation wichtig gewesen wäre.

EMPFEHLUNG (IV, A):
Magnetresonanztomographie (MRT) ist die bevorzugte Bildgebungsmethode für diese Krankheit und kann verwendet werden, um diffusen oder nodulären TGCT zu bestimmen.

durch Röntgenaufnahmen nicht erkannt?

Röntgen ist eine Art von Bildgebung, die Strahlung nutzt, um Teile des Körpers darzustellen. Der Knochen absorbiert die Röntgenaufnahme und erscheint im Bild, wohingegen die Strahlung durch das Weichgewebe hindurch geht. Die Anwendung von Röntgenstrahlen kann also keinen TGCT diagnostizieren. Sie kann jedoch von Vorteil sein, um andere mögliche Diagnosen auszuschließen und den allgemeinen Zustand des Knochens zu überprüfen.

EMPFEHLUNG (IV, A):
Das empfohlene minimale MRT-Protokoll umfasst Verfahren, die die Eigenschaften des Gewebes bestimmen, wie z. B. T1-gewichtete (Signal für Fettgewebe ist hell/weiß und Signal ist dunkel für Flüssigkeit), T2-gewichtete (Signal für Flüssigkeit ist hell/weiß und dunkel/graues Signal für dichtes Gewebe) und flüssigkeitsempfindliche Sequenzen. Dazu gehören häufig Kontrastfarbstoffe.

Warum wird diese Krankheit

Evidenzgrad:

Höhere Zuverlässigkeit

I	sehr zuverlässige Nachweise
II	Mäßig zuverlässige Nachweise
III	Einige Beweise mit gewisser Zuverlässigkeit
IV	Einige Beweise, weniger zuverlässig
V	Meinungs- oder erfahrungsbasiert

Empfehlungsgrad:

Nachweis des Nutzens

A	Dringend empfohlen
B	Im Allgemeinen empfohlen
C	Fakultativ, vom Behandler abzuwägen
D	Im Allgemeinen nicht empfohlen
E	Nie empfohlen

Bei Betrachtung der Behandlungsempfehlungen liegt die Schwelle für eine starke oder mäßige Empfehlung bei B und A.

EMPFEHLUNG (IV, A):
Es wird empfohlen, ein Kontrastmittel wie Gadolinium-Kontrast mit und ohne Kontrastfarbstoffsubtraktion zu verwenden.

Kontrastmittel verbessert die Kontrolle des Blutflusses zum Weichgewebe und ist besonders dann von Nutzen, wenn der Patient keine sofortige Operation plant. Ausgangs- und Folgeuntersuchungen sollten auf dieselbe Weise durchgeführt werden, um eine kontinuierliche vergleichbar Kontrolle durchführen zu können. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, die routinemäßige PET-CT- oder PET- Scans empfehlen.

N-TGCT

N-TGCT innerhalb des Gelenks

Herkömmliche Röntgenstrahlen/CT werden normalerweise verwendet, um Knochenschäden zu zeigen. Bei kleinen dichten Gelenken wie Fingern und Zehen kann eine Erosion durch den Tumordruck auftreten. Ultraschall kann eine gut definierte runde Masse zeigen. N-TGCT erscheint oft verdichteter als D-TGCT. Bei N-TGCT müssen keine Gelenkschwellungen auftreten.

N-TGCT außerhalb des Gelenks

Bildgebende Befunde sind mit N-TGCT innerhalb des Gelenks vergleichbar. Das MRT zeigt den typischen Tumor der Sehnenscheide und weniger häufig ein Auftreten im Gelenk oder Schleimbeutel (Bursa).

D-TGCT

D-TGCT innerhalb des Gelenks

Der D-TGCT betrifft häufig und umfangreich die Gelenke, zeigt ich in Gelenksschwellungen, potenzieller Knochenerosion und Knochenzysten (mit Flüssigkeit gefüllten Beuteln im Inneren des Knochens). Es kann schwierig sein festzustellen, wo gesundes Gewebe und Tumorgewebe ineinander übergehen. Erosion und Zysten finden sich überwiegend in Gelenken mit weniger Raum, wie z. B. der Hüfte und können bei langer Erkrankung das Gelenk zerstören.

D-TGCT außerhalb des Gelenks

Der D-TGCT kann gesundes Gewebe infiltrieren. Am häufigsten wird das Weichgewebe um das Gelenk, einschließlich dem Muskel und dem Fettgewebe geschädigt.

M-TGCT

EMPFEHLUNG (IV, A):
Da die bildgebenden Merkmale von M-TGCT gutartig erscheinen, ist eine Biopsie-Bestätigung für die Diagnose von M-TGCT erforderlich.

Das MRT ist die Technik der Wahl, um die Krankheit zu bewerten.

Evidenzgrad:

Höhere Zuverlässigkeit

I	Sehr zuverlässige Nachweise
II	Mäßig zuverlässige Nachweise
III	Einige Beweise mit gewisser Zuverlässigkeit
IV	Einige Beweise, weniger zuverlässig
V	Meinungs- oder erfahrungsbasiert

Empfehlungsgrad:

Nachweis des Nutzens

A	Dringend empfohlen
B	Im Allgemeinen empfohlen
C	Fakultativ, vom Behandler abzuwägen
D	Im Allgemeinen nicht empfohlen
E	Nie empfohlen

Bei Betrachtung der Behandlungsempfehlungen liegt die Schwelle für eine starke oder mäßige Empfehlung bei B und A.

Radiologische Untersuchungen nach Rezidiv oder wenn eine Medikation in Betracht gezogen wird

EMPFEHLUNG (IV, A):
Das MRT ist das bildgebende Verfahren der Wahl zur Erkennung eines Rezidivs.

Das Nachsorge-MRT nach einer Operation dient der Beurteilung des Rezidivs und der potenziell fortschreitenden Gelenkzerstörung nach mehrfachem Rezidiv des D-TGCT. Einige Fachärzte lassen 3 Monate nach der Operation ein Baseline-MRT machen, um zu bestimmen, was an D-TGCT verblieben ist, um einen Vergleich für etwaige künftige Rezidive zu haben.

EMPFEHLUNG (IV, A):
Das positive Ansprechen auf das Medikament sollte anhand der Tumorgröße, der Beweglichkeit des Patienten, der Symptome des Patienten und der Nebenwirkungen beurteilt werden.

Ein MRT wird ebenfalls empfohlen, um eine Tumorverkleinerung zu erkennen, indem dimensionale Veränderungen der Tumore bewertet werden. In klinischen Studien werden derzeit Kriterien zur Bestimmung einer signifikanten Schrumpfung verwendet. Aufgrund des typisch unregelmäßigen und diffusen Charakters des TGCT können Veränderungen des längsten Durchmessers eines Tumors jedoch den Grad des Nutzens, den ein Patient aus der Behandlung hat und fühlt, nicht ausreichend bewerten. Die Messung des Tumorvolumens anstelle des Durchmessers kann zu einem besseren Verständnis des Grades der Veränderung führen, der durch eine medikamentöse Behandlung beeinflusst wird.

Zum Beispiel nimmt Elaine ein Medikament, das ihren Tumor schrumpfen ließ. Nach 6 Monaten ist ihr Tumor nur noch wenig geschrumpft. Elaine ist aber wieder in der Lage ihre Kinder von der Schule abzuholen, sie kann wieder sozialen Aktivitäten nachgehen und hat angefangen Vollzeit zu arbeiten. Obwohl die Messkriterien belegen, dass das Medikament ihren Tumor nicht beseitigte, hat Elaine von dem Medikament profitiert und beschließt, es weiterhin zu nehmen, da die Nebenwirkungen zu managen sind und sie zu ihrer gewohnten Routine zurückkehren konnte.

Häufige Fehldiagnosen, die TGCT ähnlich sind

Hauptsächlich sind es folgende Diagnosen, die N-TGCT in Händen und Füßen ähneln:

- Fibrom der Sehnenscheide
- Ganglienzyste
- Hemangiom
- Angiomyom
- bizarre parosteale osteochondromatöse Proliferation (BPOP, Nora-Läsion)
- tophaceöse Gicht

Ein wichtiger Hinweis, der auf TGCT in einem Patienten hindeutet ist das Hämosiderin.

Evidenzgrad:

Höhere Zuverlässigkeit

- I Sehr zuverlässige Nachweise
- II Mäßig zuverlässige Nachweise
- III Einige Beweise mit gewisser Zuverlässigkeit
- IV Einige Beweise, weniger zuverlässig
- V Meinungs- oder erfahrungsbasiert

Empfehlungsgrad:

Nachweis des Nutzens

- A Dringend empfohlen
- B Im Allgemeinen empfohlen
- C Fakultativ, vom Behandler abzuwägen
- D Im Allgemeinen nicht empfohlen
- E Nie empfohlen

Bei Betrachtung der Behandlungsempfehlungen liegt die Schwelle für eine starke oder mäßige Empfehlung bei B und A.

Bei N-TGCT im Gelenk, wie dem Knie umfassen die Hauptdiagnosen, die N-TGCT ähneln:

- synoviales Chondrom (das durch bestimmte MRT-Techniken und Vergleich mit dem Röntgenbefund zur Bestimmung von Mineralien in der Masse ausgeschlossen werden kann)

D-TGCT im Gelenk kann folgenden Erkrankungen ähneln:

- synoviale Osteochondromatose (SOC)
- rheumatische Erkrankung
- chronische unspezifische Synovitis
- hämophile Arthropathie (Gelenkschädigung durch Erkrankungen des Blutes)

PATHOLOGIE UND MOLEKULARBIOLOGIE

Unter einem Mikroskop erscheinen N-TGCT und D-TGCT nahezu identisch. Sowohl N-TGCT als auch D-TGCT sind für die Überproduktion des CSF1 Proteins bekannt, das durch eine Genanomalie verursacht wird, die nur im Tumorgewebe zu beobachten ist. Gene sind konzentriert und auf Chromosomen vorzufinden. Alle Zellen haben ihre eigenen Chromosomen. Innerhalb des TGCT wird ein Fragment eines Chromosoms bei einem Ereignis, einer sogenannten Chromosomentranslokation, an ein anderes Chromosom gebunden (Abbildung 3). Diese Chromosomentranslokation führt zur Überproduktion des CSF1, einem Protein, das für das Überleben und das Wachstum von TGCT entscheidend ist. Die Abnormität, durch die zu viel des Proteins CSF1 produziert wird, liegt nur in 2-16 % der Tumorzellen vor. Die übrigen Zellen ähneln gesundem normalen Gewebe.

NICHT EMPFOHLEN (IV, B):
Es wird weder empfohlen, die genetische CSF1-Abnormität durch genetische Analysen bei Patienten zur Diagnose nachzuweisen, noch erhöht es einen Mehrwert für die Patientenversorgung.

EMPFOHLEN (IV, B): Die Überprüfung der Pathologie durch einen Spezialisten wird empfohlen, insbesondere bei Unklarheiten zwischen Bildgebung und Symptomen.

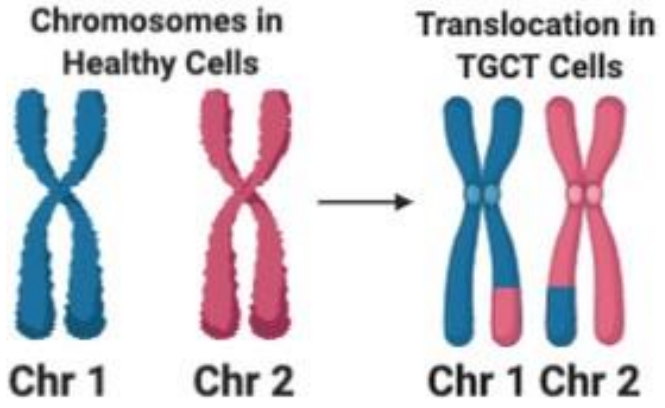

Abbildung 3. Chromosomenanalysen bei Tenosynovialen Riesenzelltumoren (TGCT). Nach Untersuchung der genetischen Informationen (Gene auf Chromosomen) in TGCT-Proben wurde festgestellt, dass Chromosom-1-Fragmente und das abgetrennte Fragment an das Chromosom 2 bindet. Dies wird als Chromosomentranslokation bezeichnet und führt zur Überproduktion von CSF1 in TGCT.

Evidenzgrad:

Höhere Zuverlässigkeit

I	Sehr zuverlässige Nachweise
II	Mäßig zuverlässige Nachweise
III	Einige Beweise mit gewisser Zuverlässigkeit
IV	Einige Beweise, weniger zuverlässig
V	Meinungs- oder erfahrungsbasiert

Empfehlungsgrad:

Nachweis des Nutzens

A	Dringend empfohlen
B	Im Allgemeinen empfohlen
C	Fakultativ, vom Behandler abzuwägen
D	Im Allgemeinen nicht empfohlen
E	Nie empfohlen

Bei Betrachtung der Behandlungsempfehlungen liegt die Schwelle für eine starke oder mäßige Empfehlung bei B und A.

Aussehen der Zelle: Unter dem Mikroskop

N-TGCT sind in der Regel gerundete Tumore mit variablen gelben, bräunlich- oder weißlichen Bereichen. D-TGCT kann einen erhöhten Blutfluss haben, der mit der Größe des Gelenks zunimmt. Erkrankte Bereiche außerhalb des Gelenks können mehrere kleine Wucherungen aufweisen. TGCT setzt sich aus mehreren Zelltypen zusammen. Innerhalb des Tumors kann es Zellen mit einzelnen runden Zentren oder Riesenzellen mit mehreren runden Zentren geben, die potenziell in der Lage sind, Knochen zu zersetzen, ebenso gibt es schaumartige Immunzellen, die Fremdstoffe verdauen (z. B. Bakterien, Viren, andere Mikroorganismen) und Entzündungszellen.

Sowohl N-TGCT als auch D-TGCT sind gekennzeichnet durch das Vorhandensein von Riesenzellen und Hämosiderin, einer Eisenspeicherverbindung, die ein rostfarbenes, orangenes, bräunliches, rotes Pigment auf dem Gewebe hinterlässt. D-TGCT infiltriert vermehrt in gesundes Gewebe und weist mehr schaumartige Immunzellen auf.

GRUNDSÄTZE DER BEHANDLUNG

EMPFEHLUNGEN (III, A): Patienten, die an TGCT erkrankt sind, sollten in Fachzentren oder Referenznetzwerken von einem sarkom-erfahrenen, engagierten und multidisziplinären Team behandelt werden. Dazu zählt ein Pathologe, Radiologe, orthopädischer Chirurg, Schmerzspezialist, sowie ein chirurgischer, medizinischer und Strahlenonkologe.

Bei Bedarf sollten andere Spezialisten wie Neurochirurgen und Physiotherapeuten einbezogen werden.

Diagnoseverfahren

EMPFEHLUNG (IV, B): Bei Verdacht auf D-TGCT wird eine Gewebeentnahme entweder durch eine bildgeführte Biopsie oder während einer arthroskopischen Synovektomie (Schlüssellochchirurgie) empfohlen.

EMPFEHLUNG (III, B): Wenn eine Biopsie erfolgen soll und eine Masse vorhanden ist, die man biopsieren kann, sollte eine 14/16-Gauge-Nadel verwendet werden.

Empfehlung (V, C): Eine Biopsie kann vermieden werden, wenn eine Bildgebung in einem Fachzentrum durchgeführt wird, wenn die Diagnose TGCT sehr wahrscheinlich und/oder eine Operation geplant ist.

Evidenzgrad:

Höhere Zuverlässigkeit

I	Sehr zuverlässige Nachweise
II	Mäßig zuverlässige Nachweise
III	Einige Beweise mit gewisser Zuverlässigkeit
IV	Einige Beweise, weniger zuverlässig
V	Meinungs- oder erfahrungsbasiert

Empfehlungsgrad:

Nachweis des Nutzens

A	Dringend empfohlen
B	Im Allgemeinen empfohlen
C	Fakultativ, vom Behandler abzuwägen
D	Im Allgemeinen nicht empfohlen
E	Nie empfohlen

Bei Betrachtung der Behandlungsempfehlungen liegt die Schwelle für eine starke oder mäßige Empfehlung bei B und A.

Die Pathologie bestätigt dann die Diagnose anhand von Gewebe, das während der Operation und nicht vorher anhand einer Biopsie entfernt wurde.

Wann eine aktive Überwachung (AS) der Operation/medizinischen Behandlungen vorzuziehen ist

Aktive Überwachung ist die Strategie, die Krankheit vor einer Operation oder Medikation (auch aktive Behandlung genannt) zu überwachen.
Schmerzen und Symptome können vielschichtig sein und stehen nicht immer in direktem Zusammenhang mit TGCT. Schmerzen können durch Operation, Aktivität und die Krankheit verursacht werden. Bei einigen Patienten kann die aktive Überwachung ihrer Erkrankung von Vorteil sein, anstatt sofort einzugreifen.

Seyi hat beispielsweise einen diffusen TGCT der Hüfte und wurde im Laufe von 7 Jahren mehrmals daran operiert. Seyi ist hüftsteif, wenn sie aufsteht, und hat Schmerzen, wenn sie zu lang sitzt. Sie berichtet, dass ihre Symptome beherrschbar sind, aber sie kann keinen Aktivitäten nachgehen, die den Bereich der Hüfte intensiv belasten. Es ist nicht bekannt, ob Seyis Schmerzen und Steifheit von der Krankheit oder dem Narbengewebe kommen, das sich während ihrer vielen Operationen entwickelt hat. Weil Seyis Symptome beherrschbar sind und sie noch angepasste Aktivitäten durchführen kann, die sie liebt, haben Seyi und ihr medizinischen Betreuer sich dafür entschieden, ihre Krankheit aktiv zu überwachen, anstatt aktiv zu behandeln.

Seyi Schmerzen haben sich durch angepasste Aktivitäten, zusätzliche Physiotherapie und Hydrotherapie deutlich verringert. Seyis Krankheit ist auch nicht weiter fortgeschritten. Wäre Seyi chirurgisch oder medikamentös behandelt worden, so hätte man sie möglicherweise überbehandelt. Der Fall von Seyi unterstreicht die Bedeutung einer aktiven Überwachung und die

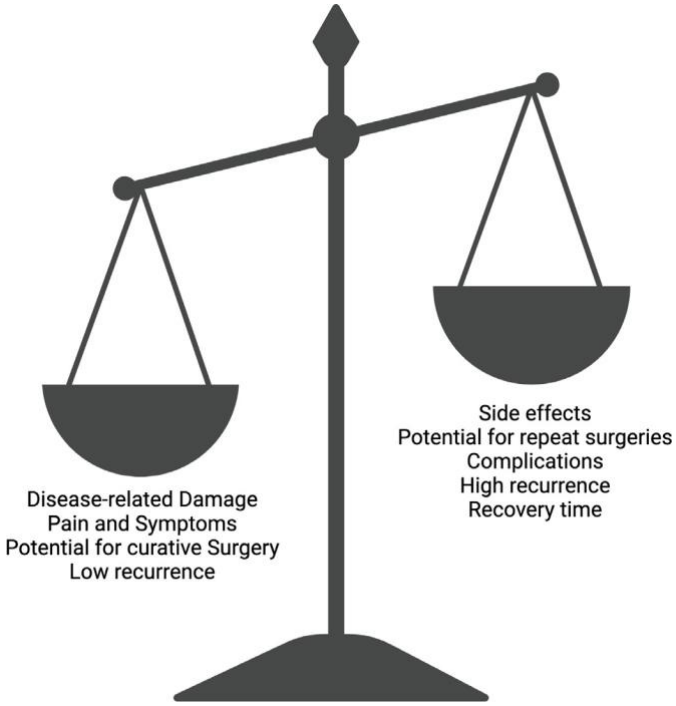

Abbildung 4. Abwägung der möglichen behandlungsbedingten Komplikationen mit dem Leiden, das durch die Krankheit verursacht wird. Symptome, Schmerzen und mögliche Gelenkschäden sollten mit Rückfallrisiken, dem Potenzial für ein dauerhaftes Ansprechen auf die Behandlung mit angemessenen Erholungszeiten und der Lebensqualität des Patienten in Einklang gebracht werden.

Evidenzgrad:

Höhere Zuverlässigkeit

- I Sehr zuverlässige Nachweise
- II Mäßig zuverlässige Nachweise
- III Einige Beweise mit gewisser Zuverlässigkeit
- IV Einige Beweise, weniger zuverlässig
- V Meinungs- oder erfahrungsbasiert

Empfehlungsgrad:

Nachweis des Nutzens

- A Dringend empfohlen
- B Im Allgemeinen empfohlen
- C Fakultativ, vom Behandler abzuwägen
- D Im Allgemeinen nicht empfohlen
- E Nie empfohlen

Bei Betrachtung der Behandlungsempfehlungen liegt die Schwelle für eine starke oder mäßige Empfehlung bei B und A.

Rolle eines multidisziplinären Teams für die optimale Betreuung.

Symptome von TGCT können sein: Schmerzen, Schwellungen, Beweglichkeitseinschränkungen, Gelenkinstabilität, Blockaden und Taubheit. Viele Patienten sind aber auch asymptomatisch oder haben beherrschbare leichte Symptome.

Bei N- und D-TGCT sollte die Entscheidung zur Behandlung darauf basieren, ob die Behandlung möglicherweise zur Gesundung des Patienten führt gegenüber dem möglichen Schaden, der dem Patienten bei einer OP durch im Körper verbleibende TGCT-Zellen oder durch wiederholte Operationen entstehen kann. (Abbildung 4).

Bei einigen Patienten kann TGCT wenig oder gar keine Schmerzen verursachen. Darüber hinaus verursacht TGCT bei einigen Patienten geringe oder keine Gelenkschädigungen. Das Krankheitsbild kann so vielfältig sein wie die betroffenen Patienten selbst.

EMPFEHLUNG (IV, B): Die Entscheidung, aktive Behandlungen wie Chirurgie oder Medizin anzuwenden, sollte die Möglichkeit einer Heilung, die Auswirkungen der Krankheit auf den Patienten, das Rückfallrisiko nach einer Operation und das Potenzial für operationsbedingte Komplikationen und Leiden abwägen.

Die Entscheidung über eine aktive Überwachung im Vergleich zu Operation/Medikamenten sollte dem Patienten nach einer eingehenden Erörterung von Risiko und Nutzen im Rahmen des multidisziplinären Teamansatzes mitgeteilt werden.

EMPFEHLUNG (V, B): Wenn eine aktive Überwachung gewählt wird, sollte die Häufigkeit der Verlaufskontrolle auf der Grundlage einer MRT-Beurteilung des Tumorwachstums, der erkrankten Körperregion und der Symptome, die der Patient erfahren hat, individuell bestimmt werden.

Evidenzgrad:

Höhere Zuverlässigkeit

I	Sehr zuverlässige Nachweise
II	Mäßig zuverlässige Nachweise
III	Einige Beweise mit gewisser Zuverlässigkeit
IV	Einige Beweise, weniger zuverlässig
V	Meinungs- oder erfahrungsbasiert

Empfehlungsgrad:

Nachweis des Nutzens

A	Dringend empfohlen
B	Im Allgemeinen empfohlen
C	Fakultativ, vom Behandler abzuwägen
D	Im Allgemeinen nicht empfohlen
E	Nie empfohlen

Bei Betrachtung der Behandlungsempfehlungen liegt die Schwelle für eine starke oder mäßige Empfehlung bei B und A.

OPERATION

Wann sollte eine Behandlung durch eine Operation erfolgen?

Eine Operation ist sinnvoll, wenn die Krankheit entfernt werden kann und ein Patient symptomatisch ist. Der bevorzugte Ansatz ist die operative Entfernung entweder mit einer weniger invasiven N-TGCT-Operation oder bei D-TGCT mit umfangreichem Entfernen des Gelenks , wenn das Gelenk oder die Sehnenscheide in Mitleidenschaft gezogen sind.
Die Operation kann als Schlüsselloch-OP mit 2 oder 3 kleinen Einschnitten, bekannt als arthroskopische Synovektomie, oder als offene Synovektomie mit großem Einschnitt durchgeführt werden. Für die Zwecke dieses Dokuments werden Arthroskopie, Arthroskopische Synovektomie und Schlüssellochoperation synonym verwendet. Die Standardbehandlung für symptomatische TGCT ist eine Operation, wenn sie ohne erhebliches Leiden auszulösen oder ohne signifikante Komplikationen durchgeführt werden kann.

Die Art der Operation und die erwarteten Resultate dieser Operation sollten mit einem multidisziplinären Team und dem Patienten besprochen werden. Das präoperative MRT sollte auf versteckte Tumore oder Schäden, die bei einem chirurgischen Standardansatz nicht sichtbar sind, überprüft werden.

Der Wert von einer nur teilweisen Entfernung der Krankheit (Debulking) und nicht die gesamte Krankheit zu entfernen, ist umstritten und sollte immer in einem multidisziplinären Team diskutiert werden, das gegen andere infrage kommende Behandlungsmöglichkeiten, wie Medikamente, abgewogen werden sollte. Ob das Debulking während einer offenen Synovektomie oder arthroskopisch erfolgen sollte ist diskutabel.

Was macht ein Gelenkersatz und warum dient er nicht der Behandlung der Krankheit?

Traditioneller Gelenkersatz lindert effektiv Gelenkschmerzen und Schäden durch Gelenkdegeneration und Erosion des Knochens. Der Gelenkersatz therapiert nicht die Erkrankung. Der Tumor im Gelenk kann zwar beim Austausch entfernt werden, es gibt jedoch ein hohes Rezidivrisiko. Einige Patienten werden nach einem Gelenkersatz erst diagnostiziert.

EMPFEHLUNG (III, A):
Die operative Entfernung sollte angewendet werden, wenn die Krankheit vollständig, ohne signifikante Komplikationen, ohne langfristiges Leid auszulösen entfernt werden kann und ein Rezidiv vermeidend eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht wird.

EMPFEHLUNG (III, B):
Eine radikalere Entfernung und Rekonstruktion von Gelenk und Knochen mit einer Megaprothese (*eine Form der Rekonstruktion, die einen großen Teil des Knochens ersetzt) kann gerechtfertigt sein, weist jedoch höhere Misserfolgsquoten auf.*

Evidenzgrad:

Höhere Zuverlässigkeit

I	Sehr zuverlässige Nachweise
II	Mäßig zuverlässige Nachweise
III	Einige Beweise mit gewisser Zuverlässigkeit
IV	Einige Beweise, weniger zuverlässig
V	Meinungs- oder erfahrungsbasiert

Empfehlungsgrad:

Nachweis des Nutzens

A	Dringend empfohlen
B	Im Allgemeinen empfohlen
C	Fakultativ, vom Behandler abzuwägen
D	Im Allgemeinen nicht empfohlen
E	Nie empfohlen

Bei Betrachtung der Behandlungsempfehlungen liegt die Schwelle für eine starke oder mäßige Empfehlung bei B und A.

EMPFEHLUNG (V, C):
Eine Amputation kann aus funktionellen Gründen in seltenen, ausgewählten Fällen innerhalb von Fachzentren nach vollständiger Erörterung mit dem Patienten und nach Ausschluss anderer Optionen in Betracht gezogen werden.

Die Anwendung von Medikamenten vor und/oder nach der Operation mit dem Ziel, die für die operative Entfernung und/oder das Rezidivrisiko vorhandene Tumormenge zu reduzieren, wird untersucht und ist noch unklar. Es liegen keine aktuellen Daten vor, die belegen, ob dies eine wirksame Strategie sein könnte, und es werden weitere Daten dazu benötigt, bis eine Empfehlung ausgesprochen werden kann. Ort und Ausmaß der Erkrankung, chirurgische Erfahrung und Management durch ein multidisziplinäres Team sind wichtige Faktoren für die Entscheidung, ob ein Medikament anstelle einer Operation gegeben werden soll. Chirurgische Eingriffe bei vorkommenden Rezidiven haben ein signifikant höheres Rezidivrisiko.

N-TGCT

N-TGCT kann häufig durch vollständige Entfernung bei Operationen behandelt werden. Die Rezidivraten sind niedrig.

N-TGCT innerhalb des Gelenks: Knie

EMPFEHLUNG (IV, B):
Bei N-TGCT, der sich in der Vorderseite des Knies befindet, wird die Behandlung durch Entfernung des Tumors anhand einer arthroskopischen Synovektomie durchgeführt.

Der Tumor wird aufgefunden und entfernt. Zusätzliche Befunde während der Operation sollten entfernt werden, damit das Rezidivrisiko gering bleibt. Ein Rezidiv aufgrund einer Ausbreitung des TGCT um das Gelenk während der Operation tritt selten auf, aber eine große, multizentrische Studie von N-TGCT legt nahe, dass die Rezidivrate nach offener Resektion (13 %) niedriger sein kann als nach arthroskopischer Operation (20 %).

N-TGCT innerhalb des Gelenks: Hüfte

EMPFEHLUNG (IV, B):
Je nach Ausbreitung kann entweder ein Zugang von der vorderen Hüftseite oder von der Rückseite erfolgen.

Die Rezidivraten sind niedrig. Die einzige Notwendigkeit für eine offene Operation wäre, wenn der Tumor in der Region liegen würde, in der das Band mit dem Femurkopf verbunden ist, die durch eine arthroskopische Synovektomie nicht erreichbar ist.

N-TGCT innerhalb des Gelenks: Knöchel und Sprunggelenk

EMPFEHLUNG (V, B):
Bei Krankheiten, die sich auf der Rückseite des Knöchels befinden, wird empfohlen, entweder chirurgisch von einer Rückseite oder einem Zentrum (hinten und seitlich oder in der Mitte liegend) mit Berücksichtigung der hinteren Blutgefäße vorzugehen.

Evidenzgrad:

Höhere Zuverlässigkeit

- I Sehr zuverlässige Nachweise
- II Mäßig zuverlässige Nachweise
- III Einige Beweise mit gewisser Zuverlässigkeit
- IV Einige Beweise, weniger zuverlässig
- V Meinungs- oder erfahrungsbasiert

Empfehlungsgrad:

Nachweis des Nutzens

- A Dringend empfohlen
- B Im Allgemeinen empfohlen
- C Fakultativ, vom Behandler abzuwägen
- D Im Allgemeinen nicht empfohlen
- E Nie empfohlen

Bei Betrachtung der Behandlungsempfehlungen liegt die Schwelle für eine starke oder mäßige Empfehlung bei B und A.

N-TGCT innerhalb des Gelenks: Schulter

EMPFEHLUNG (V, C):
Die meisten N-TGCT können von vorne entfernt werden. Arthroskopischer Ansatz ist eine Option.

N-TGCT innerhalb des Gelenks: Ellenbogen

EMPFEHLUNG (IV, C):
Der chirurgische Ansatz wird durch die spezifische Beteiligung des Gelenks bestimmt. In Fachzentren kann ein arthroskopischer Ansatz angewendet werden.

N-TGCT innerhalb des Gelenks: Sonstige Bereiche

Orte wie Mittelfuß, Kiefergelenk oder Wirbelsäule können nur chirurgisch behandelt werden, indem das Gelenk/die Tumore teilweise entfernt werden. Andere/zusätzliche Behandlungen können in Betracht gezogen werden.

N-TGCT außerhalb des Gelenks

Die meisten N-TGCT, die außerhalb des Gelenks vorhanden sind, stammen aus der Sehnenscheide von Hand oder Fuß, kommen aber auch entlang von Sehnen vor. Eine Beteiligung des Schleimbeutels (Fettpolster, das stoßdämpfend wirkt) ist möglich.

EMPFEHLUNG (III, B):
In jedem Fall ist die Entfernung des gesamten Tumors notwendig und das Rezidivrisiko ist gering.

D-TGCT

Operationen bei D-TGCT sind mit einem hohen Rezidivrisiko und postoperativen Komplikationen verbunden. Alle Fälle sind mit einem multidisziplinären Team zu erörtern.

D-TGCT innerhalb des Gelenks: Knie

Die Operation kann in einem einstufigen oder zweistufigen Eingriff abgeschlossen werden, es sei denn, eine Seite des Knies ist nicht wesentlich beteiligt. Die Entfernung des Gelenkgewebes (Synovektomie) von der Vorderseite (anterior) kann durch einen arthroskopischen Ansatz erfolgen. Die Rezidivrate scheint höher als bei einer offenen Operation zu sein, dies ist jedoch umstritten. Eine Meta-Analyse von 630 Patienten mit D-TGCT des Knies ergab, dass eine geringere Rezidivrate bei Patienten beobachtet wurde, die offene Operation (24 %) oder eine Kombination aus einer offenen und arthroskopischen Frontoperation (14 %) hatten, verglichen mit nur arthroskopischem Eingriff (38 %). Zwei andere Studien zeigten gleichbleibende Ergebnisse mit einem geringeren Rezidiv bei offenem Eingriff im Vergleich zu einer arthroskopischen Synovektomie. Dagegen zeigte eine große Metaanalyse von 1019 Patienten nach Arthroskopie (16 %) eine geringere Rezidivrate im Vergleich zu einem offenen chirurgischen Eingriff (23 %). Daher ist unklar, welcher chirurgische Ansatz das beste Ergebnis liefert, weshalb diese Entscheidung auf einer patientenzentrierten Diskussion zwischen einem multidisziplinären Team und dem Patienten basieren sollte.

Evidenzgrad:

Höhere Zuverlässigkeit

- I Sehr zuverlässige Nachweise
- II Mäßig zuverlässige Nachweise
- III Einige Beweise mit gewisser Zuverlässigkeit
- IV Einige Beweise, weniger zuverlässig
- V Meinungs- oder erfahrungsbasiert

Empfehlungsgrad:

Nachweis des Nutzens

- A Dringend empfohlen
- B Im Allgemeinen empfohlen
- C Fakultativ, vom Behandler abzuwägen
- D Im Allgemeinen nicht empfohlen
- E Nie empfohlen

Bei Betrachtung der Behandlungsempfehlungen liegt die Schwelle für eine starke oder mäßige Empfehlung bei B und A.

EMPFEHLUNG (IV, B):
Die vollständige Entfernung des Gelenks erfordert eine aggressive Entfernung der Gelenkinnenhaut, gewöhnlich einschließlich der Gelenkkapsel.

EMPFEHLUNG (IV, B):
Jeder Krankheitsanteil, der sich auf das proximale Tibiofibulargelenk erstreckt (*ein Synovialgelenk, wo* Schienbein und Wadenbein *zusammentreffen)* sollte entfernt werden und kann einen separaten Einschnitt in das Gelenk erfordern.

Die Erkrankung, die sich auf der Rückseite des Knies (posterior) befindet, wächst oft nahe am oberen Teil der Wadenmuskeln, die gelöst oder sogar eingeschnitten werden sollten, um den Tumor freizulegen. Entfernung von gesundem Gewebe muss auf der Grundlage der Menge und Aggressivität der Krankheit durchgeführt werden, die auf der MRT-Bildgebung zu sehen ist. Bei Knochenzerstörung kann es erforderlich sein, den Tumor auszusondern. Kontinuierliche Bewegung ohne absichtliche Anstrengung (z. B. eine kontinuierliche Bewegungsmaschine oder passiver Bewegungsumfang in der Physiotherapie) nach der Operation verbessert die Erholung der Gelenkfunktion im Vergleich zu sofortiger aktiver Bewegung unter Gewichtsbelastung erheblich. Bei sekundärer Osteoarthritis kann ein Gelenkersatz erforderlich sein. Eine Option ist ein vollständiger Gelenkersatz (Arthroplastie) mit einer vorderen (anterior) Synovektomie, um das Gelenk zu entfernen und den hinteren Teil des Kniegelenks zu entfernen, wenn die Rückseite beteiligt ist. D-TGCT, bei dem ein Gelenkersatz durchgeführt wird, hat ein erhöhtes Risiko für Versteifung und kann nachfolgende Verfahren wie Revisionsoperationen erfordern.

D-TGCT innerhalb des Gelenks: Hüfte

Wenn das Gelenk zerstört ist, bringt der Hüftgelenkersatz (Arthroplastie) ausgezeichnete Ergebnisse bei niedrigen Rezidivraten. Liegt keine Gelenkzerstörung vor, kann eine Gelenkausrenkung in Betracht gezogen werden, um Zugang zum gesamten Hüftgelenk zu erhalten. **Der Ansatz / die Ansätze muss/müssen die Entfernung des Gelenkgewebes (Synovium) aller beteiligten Teile des Gelenks ermöglichen.**

D-TGCT innerhalb des Gelenks: Knöchel und Sprunggelenk

Die meisten Patienten benötigen mindestens zwei Einschnitte (und drei in erweiterten Fällen). In diesem Fall sollte ein zweistufiges Verfahren in Betracht gezogen werden.

EMPFEHLUNG (V, B):
Die Rezidivrate ist hoch (28 % bei offenen Eingriffen und 44 % bei arthroskopischen/ chirurgischen Eingriffen).

D-TGCT innerhalb des Gelenks: Schulter und Ellenbogen

Arthroskopische Ansätze könnten aufgrund des Umfangs und Aggressivität der Krankheit angemessen sein. Am Ellenbogen reicht ein einziger Einschnitt möglicherweise nicht aus.

Evidenzgrad:

Höhere Zuverlässigkeit

- I Sehr zuverlässige Nachweise
- II Mäßig zuverlässige Nachweise
- III Einige Beweise mit gewisser Zuverlässigkeit
- IV Einige Beweise, weniger zuverlässig
- V Meinungs- oder erfahrungsbasiert

Empfehlungsgrad:

Nachweis des Nutzens

- A Dringend empfohlen
- B Im Allgemeinen empfohlen
- C Fakultativ, vom Behandler abzuwägen
- D Im Allgemeinen nicht empfohlen
- E Nie empfohlen

Bei Betrachtung der Behandlungsempfehlungen liegt die Schwelle für eine starke oder mäßige Empfehlung bei B und A.

D-TGCT innerhalb des Gelenks: Sonstige Bereiche

Bei einer OP an Orten wie der Wirbelsäule und im Kieferbereich ist man auf die Erfahrung von Chirurgen des Wirbelsäulen-, Kopf- und Halsbereichs angewiesen.

D-TGCT außerhalb des Gelenks

EMPFEHLUNG (IV, B):
Die Entfernung des gesamten Gewebes und Teile des gesunden Gewebes, das den Tumor umgibt, ist die bevorzugte Methode, erfordert jedoch größere Einschnitte, um die betroffenen Muskeln oder Weichteile zu entfernen.

TGCT bei Kindern

Wir haben uns nicht mit dem chirurgischen Ansatz für TGCT bei Kindern mit noch offenen Wachstumsplatten (skelettal unreif) befasst.

Die Behandlung von Jugendlichen (d. h. ohne offene Wachstumsplatten und mit gereiftem Skelett) sollte den gleichen Behandlungsgrundsätzen folgen, wie sie bei Erwachsenen angewendet werden.

STRAHLENTHERAPIE (STRAHLUNG) UND ANDERE BEHANDLUNGEN

Die meisten der sachverständigen Experten nutzen diese Behandlung nicht, insbesondere bei Patienten mit diffuser und rezidivierender Erkrankung. Veröffentlichte Berichte und Studien sind aufgrund der geringen Anzahl und der Folgebetrachtungen in kurzem Intervall begrenzt und sind nicht randomisiert, was im Nachhinein zu Schwierigkeiten bei der Interpretation von Daten führt. Nichtrandomisierte Behandlungen führen oft zu Verzerrungen bei der Schwere der Erkrankung, patientenspezifischer Qualitäten und institutionellem Fachwissen, die sich auf die Ergebnisse auswirken können. Da TGCT-Patienten im Allgemeinen jung sind, an einer nicht lebensbedrohlichen Erkrankung leiden, ist das Langzeitrisiko für Entstehung von Krebs und Gelenkvernarbung, für Gelenksteifheit oder für andere Komplikationen, die mit Strahlentherapie einhergehen können, zu bedenken. Ob eine Strahlentherapie in ausgewählten Fällen ohne alternative Behandlungsoptionen in Betracht gezogen werden sollte, ist eine Diskussionsfrage.

EMPFEHLUNG: Die verfügbare Literatur liefert keine ausreichenden Daten, um eine Empfehlung vorzuschlagen. Daher empfehlen wir die Anwendung einer Strahlentherapie nicht als Standard-therapie bei TGCT, weder durch externen Strahl noch lokal in das Gelenk injiziert.

In der Vergangenheit wurde Strahlung zur Behandlung von TGCT eingesetzt. Die Patienten berichten über ihre Erfahrungen mit der Strahlentherapie. So hatte Jack beispielsweise nach seinem dritten Rezidiv des diffusen TGCT

im Knöchel Bestrahlung erhalten. Ihm wurde mitgeteilt, dass eine Knöchelfusion die Bewegung einschränken würde, die er für viele seiner Aktivitäten wie Wakeboarden and Snowboarden benötigte. Er wählte die Bestrahlung, bevor Medikamente zur Verfügung standen. Jack schloss seine Behandlung erfolgreich ab, aber im Laufe einiger Monate später begann sich der Zustand seines Knöchels zu verschlechtern. Die Strahlung hatte Gewebe- und Knochenschäden verursacht. Später wählte Jack eine Knieamputation und genießt alle seine früheren Aktivitäten mit einer Prothese. Jacks Weg ist nach der jetzigen Verfügbarkeit von Medikamenten nicht typisch, aber seine Erfahrungen stellen Überlegungen in den Raum, die mit einem multidisziplinären Team über Behandlungsrisiken diskutiert werden müssen.

Schließlich hat sich die Radiosynoviorthese, die Injektion von Yttrium-90 in das Gelenk, bisher nicht als wirksam bei D-TGCT erwiesen. Dies ist keine Behandlungsmethode, die angewendet werden soll, wenn man D-TGCT nicht vollständig operativ entfernen kann. Man benötigt qualitativ hochwertigere, vorausschauende Forschung um herauszufinden, welche Rolle dieses Behandlungsverfahren für TGCT-Patienten haben könnte.

Kryotherapie

Kryotherapie, die Anwendung von extremer Kälte zum Einfrieren/Entfernen abnormalen Gewebes, ist experimentell, da es unzureichende und begrenzte Daten gibt, um den Wert dieses Verfahrens bei TGCT zu stützen.

MEDIKAMENTE/MEDIZIN

Medikamente, die in den Blutkreislauf gelangen und in der Lage sind, den gesamten Körper zu erreichen, werden als systemische Therapien bezeichnet. Viele getestete und bei TGCT angewendete Medikamente werden als systemische Therapien angewendet. Diese Medikamente sollen den Tumor schrumpfen und das Gefühl und die Funktionsfähigkeit des Patienten verbessern.

Es ist darauf hinzuweisen, dass die Verringerung des Tumors anhand der Summe des Durchmessers des Zieltumors gemessen wird und eine unvollkommene Messung aufgrund des unregelmäßigen und diffusen Charakters der TGCT darstellt. Dieses Kriterium unterschätzt oft die Schrumpfung des Tumors, so dass die Betrachtung des Tumorvolumens zu genaueren Ergebnissen führen kann. Das Volumen des Tumors als Messung der Wirksamkeit der Behandlung wird jedoch noch überprüft. Daher gilt zu beachten, dass die Schrumpfung in den aktuellen Messungen nicht vollständig erfasst wird.

TGCT, der entfernt werden kann, was jedoch inakzeptables Risiko, Komplikation oder Leid birgt

Es gibt Patienten, deren Erkrankung beseitigt werden kann, aber das Risiko von Komplikationen und zukünftigem Leid den potenziellen Nutzen überwiegt. Ein Patient mit dieser Erfahrung ist Marla, ein Patient mit D-TGCT des Knies. Bei einer Kniegelenkersatzoperation wurde Marla diagnostiziert, nachdem eine Röntgenuntersuchung auf schwere Arthritis hingewiesen hatte.

Während des Ersatzes wurden die Tumore und das Gelenkgewebe entfernt. Ein Teil ihres Tumors war um eine Arterie herumgewachsen, die sich in der Kniekehle befindet. Anstatt das Risiko einzugehen, den Tumor von der Arterie zu trennen, wurde der Tumor dort gelassen und Marla an einen Onkologen verwiesen, um künftige Behandlungsmöglichkeiten zu erörtern. Die Situation von Marla ist ein Beispiel dafür, wann ein inakzeptables Risiko für Komplikationen besteht. Nach der Operation war Marla asymptomatisch und eine aktive Überwachung wurde 2 Jahre lang bevorzugt, bis ihr Krankheitszustand eine Behandlung erforderte.

Evidenzgrad:

Höhere Zuverlässigkeit

I	Sehr zuverlässige Nachweise
II	Mäßig zuverlässige Nachweise
III	Einige Beweise mit gewisser Zuverlässigkeit
IV	Einige Beweise, weniger zuverlässig
V	Meinungs- oder erfahrungsbasiert

Empfehlungsgrad:

Nachweis des Nutzens

A	Dringend empfohlen
B	Im Allgemeinen empfohlen
C	Fakultativ, vom Behandler abzuwägen
D	Im Allgemeinen nicht empfohlen
E	Nie empfohlen

Bei Betrachtung der Behandlungsempfehlungen liegt die Schwelle für eine starke oder mäßige Empfehlung bei B und A.

Der potenzielle Nutzen von Medikamenten/ systemischen Behandlungen muss sorgfältig gegen Nebenwirkungen und Auswirkungen auf die Lebensqualität abgewogen werden. Im Gegensatz zu lebensbedrohlichen Krebserkrankungen, bei denen die Tumorverkleinerung häufig ein Indikator für ein verbessertes langfristiges Überleben ist, ist dies bei TGCT nicht der Fall, bei dem die Tumorverkleinerung nicht immer von Nutzen für die Symptome der Patienten ist. Die Bewertung des Nutzens bei TGCT muss auch Veränderungen der Symptome und/oder den Funktionsstatus umfassen. Ohne Verbesserung der Lebensqualität ist eine Tumorverkleinerung kein nützlicher Indikator für eine Verbesserung, da der Patient noch immer an einer schwächenden Krankheit leidet. TGCT kann über längere Zeiträume stabil und unverändert bleiben. Folglich können in den späteren Krankheitsstadien verschiedene Szenarien auftreten.

EMPFEHLUNG (IV, B):
Bei asymptomatischer Erkrankung ist eine aktive Überwachung zuerst der bevorzugte Ansatz, da das Risiko einer Überbehandlung mit chirurgischen oder medikamentösen Eingriffen und daraus resultierenden Komplikationen die möglichen Bedenken bzgl. der verzögerten Gabe von Medikamenten überwiegt.

Ein Medikament kann jedoch in den seltenen asymptomatischen Fällen gerechtfertigt sein, in denen der Ort der Erkrankung potenziell lebensbedrohlich ist (z. B. Wirbelsäule).

EMPFEHLUNG (IV, B):
Bei symptomatischer Erkrankung kann eine aktive Überwachung insbesondere dann angeboten werden, wenn die Patienten die Symptome ohne Schwierigkeiten bewältigen können, wie etwa bei einer angemessenen Änderung der Aktivitäten oder der Anwendung unterstützender Maßnahmen.

Allerdings können sowohl der Ort der Erkrankung als auch der Ort innerhalb des Gelenks, das Risiko einer dauerhaften Gelenkschädigung beeinflussen.

EMPFEHLUNG (IV, B):
Diese Aspekte können die Anwendung eines Medikaments rechtfertigen, insbesondere wenn der Krankheitsverlauf die Lebensqualität beeinflussen kann.

Patienten, die Schwierigkeiten haben Symptome zu beherrschen, symptomatische Erkrankung aufweisen oder Patienten mit mäßigen/schweren Funktionseinschränkungen können für eine medikamentöse Behandlung in Frage kommen, wenn eine Operation mit Komplikationen, Leid oder Risiken verbunden wäre, die den voraussichtlichen Nutzen überwiegen, z. B. die Notwendigkeit wiederholter Operationen.

EMPFEHLUNG (IV, B):
Konventionelle Chemotherapien, die durch das Abtöten schnell wachsender Krebszellen wirken, werden häufig bei Patienten mit Sarkomen angewendet, sind jedoch bei TGCT nicht nützlich und sollten auf M-TGCT beschränkt werden.

Evidenzgrad:

Höhere Zuverlässigkeit

- I Sehr zuverlässige Nachweise
- II Mäßig zuverlässige Nachweise
- III Einige Beweise mit gewisser Zuverlässigkeit
- IV Einige Beweise, weniger zuverlässig
- V Meinungs- oder erfahrungsbasiert

Empfehlungsgrad:

Nachweis des Nutzens

- A Dringend empfohlen
- B Im Allgemeinen empfohlen
- C Fakultativ, vom Behandler abzuwägen
- D Im Allgemeinen nicht empfohlen
- E Nie empfohlen

Bei Betrachtung der Behandlungsempfehlungen liegt die Schwelle für eine starke oder mäßige Empfehlung bei B und A.

CSF1 wird in TGCT überproduziert, dies dient als Basis für die Entwicklung von Arzneimitteln, die spezifisch darauf abzielen die Fähigkeit der TGCT-Zelle zu hemmen CSF1 für ihr Wachstum zu nutzen. CSF1 wird hauptsächlich von Immunzellen produziert. Das Blockieren der Interaktion und des Dialogs zwischen den Immunzellen und den Tumorzellen bewirkt eine erhebliche Schrumpfung des Tumors und verbessert die Symptome und die Funktion des Gelenks. Diese Arzneimittel können aus im Labor hergestellten Proteinen produziert werden, die lokal in das Gelenk injiziert, intravenös (i.v.) verabreicht oder als auf molekularer Ebene wirkende Substanzen oral eingenommen werden.

EMPFEHLUNG (II, A):
Medikamente, die auf die abnorme Produktion von CSF1 abzielen, ein wichtiger Faktor für das Wachstum von TGCT, gelten als Standard, und eine detaillierte Liste der verfügbaren Tumorreaktionen bezogen auf das jeweilige Medikament ist in Tabelle 2 aufgeführt.

Falls verfügbar, sollten klinische Studien angeboten werden.

EMPFEHLUNG (IV, A):
In Ländern ohne zugelassene Medikamente sollte die bevorzugte Option die Teilnahme an klinischen Studien oder die Gabe von Off-Label-Medikamenten sein, die auf Inhibition von CSF1 abzielen (z. B. Imatinib, Nilotinib), sofern sie verfügbar sind.

Die optimale Behandlungsdauer bleibt unklar (außerhalb klinischer Studien mit klar definierter Studiendauer) und sollte auf Verträglichkeit, Präferenz des Patienten, Lebensweise des Patienten und der Diskussion mit einem multidisziplinären Team basieren.

Tabelle 2. Aktuelle Medikamente, die unter verschiedenen Bedingungen erhältlich sind

MEDIKAMEMT	PROZENTUALER ANTEIL DER PATIENTEN MIT SIGNIFIKANTER SCHRUMPFUNG (%)
Pexidartinib (Turalio)	39-62
Imatinib (Gleevec)	31
Nilotinib (Tasigna)	6
MEDIKAMENT IN KLINISCHEN STUDIEN	
Vimseltinib (DCC-3014)	49
Emactuzumab	71-85
Cabiralizumab	45

***AMB-05X hat ihre Studienergebnisse zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht veröffentlicht und konnte daher nicht berücksichtigt werden**

Pexidartinib (Turalio) ist das einzige zugelassene Medikament, ist jedoch nur in den Vereinigten Staaten erhältlich. Pexidartinib ist ein oral einzunehmender Inhibitor des CSF1. In der zulassungsrelevanten klinischen Studie zeigten 39 % der Patienten nach 6-monatiger Behandlung eine Tumorschrumpfung von mindestens 30 %

Bezogen auf den längsten Durchmesser des Tumors. Bei vier Prozent (5 von 140) der mit Pexidartinib behandelten Patienten trat eine schwere Lebertoxizität auf, wovon sich alle Betroffenen zwischen einem und 7 Monaten nach Absetzen des Medikaments erholten. Pexidartinib wurde 2019 von der US-amerikanischen Lebesmittel- und Arzneimittelbehörde für erwachsene Patienten mit symptomatischem TGCT im Zusammenhang mit schweren Symptomen und Einschränkungen der Funktion zugelassen, bei denen ein chirurgischer Eingriff wahrscheinlich keinen Nutzen bringt, oder die mit einem chirurgischen Eingriff verbundenen Risiken größer sind gegenüber dem potenziellen Nutzen, den die OP bieten würde. Pexidartinib wurde im Rahmen eines Programms zur Risikobeurteilung und -minderung (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS) zugelassen, das die Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen auf die Leberfunktion durch häufige Überwachung und anbieterspezifische Schulungen, die für die Verschreibung des Medikaments erforderlich sind, verringert. Turalio wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) nicht freigegeben. Die Ergebnisse der laufenden Studien lieferten weitere Argumente für die Verbesserung der Überwachung von Nebenwirkungen bzgl. der Leber, und es wurden keine zusätzlichen Todesfälle festgestellt.

Imatinib (Gleevec) hemmt CSF1 indirekt. Es wurde entwickelt, um ein Protein bei chronischer myeloischer Leukämie zu bekämpfen, das CSF1 ähnlich ist. Es wurde vor zwei Jahrzehnten zugelassen und die Nebenwirkungen sind gut bekannt. In einer retrospektiven Studie von fortgeschrittenem TGCT zeigten 30 % der Patienten, die Imatinib einnahmen, eine signifikante Schrumpfung und eine Besserung der Symptome. Die Patienten wurden 52 Monate nachbeobachtet, und Imatinib unterdrückte das Wachstum der Erkrankung über einen Median von 18 Monaten. Imatinib wird im Allgemeinen gut vertragen und die Toxizität ist gering. Obwohl es nicht für TGCT zugelassen ist, wird es zulassungsüberschreitend (off-lable) und als Generikum verwendet, wodurch die Kosten gesenkt und das Medikament weltweit allgemein zugänglich gemacht werden kann.

Nilotinib (Tasigna) zeigt eine wirksame Reduktion des CSF1. In einer klinischen Studie für inoperable TGCT zeigte Nilotinib bei 6 % der Patienten eine Schrumpfung von 30 % oder mehr, wobei 96 % der Patienten nach 12 Wochen dasselbe Ansprechen zeigten und 53 % der Patienten nach 5 Jahren dasselbe Ansprechen zeigten. Nilotinib ist nicht für TGCT zugelassen, sondern wird außerhalb der zugelassenen Indikation (off-lable) angewendet.

Vimseltinib (DCC-3014) ist ein oraler, selektiver CSF1-Inhibitor. Pexidartinib wirkt direkt in der Region, in der CSF1 mit den Zellen interagiert, während Vimseltinib ein Medikament der zweiten Generation ist und in einer separaten Region wirkt, die eine längere Wirkung hat. Aufgrund dieser anderen Wirksamkeitsebene kann Vimseltinib zweimal wöchentlich anstatt täglich eingenommen werden. Auf der Grundlage vielversprechender Daten aus der ersten und zweiten klinischen Studie, die bei den meisten TGCT-Patienten eine signifikante Schrumpfung zeigten, hat eine zulassungsrelevante klinische Studie die Rekrutierung für die letzte klinische Studie vor der potenziellen Zulassung abgeschlossen.
Die wichtigsten schweren Nebenwirkungen sind Erhöhung der Kreatinkinase im Blut, Erhöhung der Leberenzyme und Bluthochdruck.

Emactuzumab ist ein intravenös injizierbares Medikament, das aus einem im Labor biotechnologisch hergestellten Protein besteht, das direkt auf das Signal der CSF1 abzielt. Bei 85 % der TGCT-Patienten schrumpfte der Tumor mindestens 30 % und die Symptome und die Lebensqualität verbesserten sich basierend auf den veröffentlichten klinischen Studienergebnissen. Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen gehören Gesichts- und Augenschwellung, eine Autoimmunerkrankung, bei der sich der Körper selbst angreift (Lupus erythematosus), Rötung, Wärme, Druckempfindlichkeit und geschwollener, wunder und entzündeter Mund und Darm (Mukositis). Derzeit gibt es keine offene klinische Studie.

Evidenzgrad:

Höhere Zuverlässigkeit

- I Sehr zuverlässige Nachweise
- II Mäßig zuverlässige Nachweise
- III Einige Beweise mit gewisser Zuverlässigkeit
- IV Einige Beweise, weniger zuverlässig
- V Meinungs- oder erfahrungsbasiert

Empfehlungsgrad:

Nachweis des Nutzens

- A Dringend empfohlen
- B Im Allgemeinen empfohlen
- C Fakultativ, vom Behandler abzuwägen
- D Im Allgemeinen nicht empfohlen
- E Nie empfohlen

Bei Betrachtung der Behandlungsempfehlungen liegt die Schwelle für eine starke oder mäßige Empfehlung bei B und A.

Cabiralizumab ist ein weiterer intravenös injizierter Protein-basierter Inhibitor von CSF1. In der ersten und zweiten klinischen Studie wurde gezeigt, dass 45 % der Patienten auf die Tumorschrumpfung um mindestens 30 % ansprachen. Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen zählten Erhöhung der Kreatinkinase, Schwellungen von Gesicht und Augen sowie Bluthochdruck.

Es gibt noch offene Fragen zur optimalen und demographischen Anwendung dieser Medikamente bei der Behandlung der TGCT.

LEBENSQUALITÄT, SYMPTOMMANAGEMENT UND PHYSIOTHERAPIE

D-TGCT ist häufig mit Gelenkinstabilität, Gelenkzerstörung, Schmerzen, Schwellung, abnehmender Bewegungsumfang, Steifheit, Blockade, Nachgeben, und Knacken des Gelenks verbunden.

Die chirurgische Resektion kann auch zu Gelenkschäden, Narbengewebeansammlungen, Steifheit und anderen Folgen führen, die die Lebensqualität beeinflussen. Diese Symptome halten bei etwa 50 % der Patienten auch nach ihrer Behandlung an. Darüber hinaus können Langzeitmedikamente Nebenwirkungen hervorrufen. Folglich hat D-TGCT oft erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität, die Fähigkeit der Patienten tägliche Aufgaben, körperliche Betätigung und Arbeit zu erledigen. Dies kann zu einer beruflichen Veränderung oder präventiver Verrentung sowie allgemeinen Gesundheitskosten führen, die den Patienten belasten. Patienten und ihren Unterstützungssystemen fehlt es an Hilfe, um emotionale, psychologische und finanzielle Hindernisse im Zusammenhang mit ihrer Krankheit und Pflege zu bewältigen. Sie berichten von Ängsten und haben oft das Gefühl, dass ihre Erfahrungen unterschätzt/unterbewertet werden, da die Krankheit gutartig ist.

Diese Erfahrungen mit der Erkrankung können anhand qualitativer Skalen gemessen werden, die als vom Patienten berichtetes Ergebnis (PRO, Patient-reported outcome) bezeichnet werden.

EMPFEHLUNG (III, A):
Diese PROs sind ein wesentlicher Bestandteil der Bewertung und können die Behandlungsentscheidungen beeinflussen.

Sie ermöglichen es Ärzten zu verstehen, wie bestimmte Behandlungen der erkrankten Person zugutekommen können, anstatt nur die Größe des Tumors zu messen.

EMPFEHLUNG (V, B):
Patienten sollten an Schmerzspezialisten überwiesen werden.

Zum Beispiel sollte ein TGCT-Patient an die Palliativversorgung überwiesen werden, wenn bei ihm körperliche und psychosoziale Belastungen, die Einleitung tumorspezifischer Therapien, Bedenken in Bezug auf Patienten oder Familien, schwere Begleiterkrankungen und mehrfache Krankenhauseinweisungen auftreten.

Evidenzgrad:

Höhere Zuverlässigkeit

I	Sehr zuverlässige Nachweise
II	Mäßig zuverlässige Nachweise
III	Einige Beweise mit gewisser Zuverlässigkeit
IV	Einige Beweise, weniger zuverlässig
V	Meinungs- oder erfahrungsbasiert

Empfehlungsgrad:

Nachweis des Nutzens

A	Dringend empfohlen
B	Im Allgemeinen empfohlen
C	Fakultativ, vom Behandler abzuwägen
D	Im Allgemeinen nicht empfohlen
E	Nie empfohlen

Bei Betrachtung der Behandlungsempfehlungen liegt die Schwelle für eine starke oder mäßige Empfehlung bei B und A.

EMPFEHLUNG (II, B):
Es gibt keine Daten, die sich speziell mit dem Schmerzmanagement bei TGCT befassen. Deshalb sollten die bestehenden Leitlinien zur Behandlung chronischer Schmerzen befolgt werden.

Das Schmerzmanagement sollte Teil einer multidisziplinären Beurteilung sein, um chirurgische, Rehabilitations- oder systemische Eingriffe zu identifizieren, die mit schmerzlindernden Medikamenten niedriger bis mäßiger Stärke vorübergehend unterstützt werden können. Entzündungshemmende Medikamente und Opioide gehören zu den am häufigsten eingesetzten Medikamenten. Mögliche Nebenwirkungen oder Folgen langfristiger Schmerztherapien sollten ebenfalls in Betracht gezogen werden. Die chronische Anwendung von Betäubungsmitteln sollte mit einem Schmerzspezialisten besprochen werden, um das Sucht- und Entzugspotenzial zu verringern. Zukünftige Studien sollen die Auswirkungen der Lage des TGCT im Körper auf Symptome, die optimale Physiotherapie und die Auswirkungen der verschiedenen therapeutischen Optionen auf die Lebensqualität beleuchten.

Nachsorge

Es liegen keine Daten vor, die die optimale Länge und Häufigkeit für die Nachsorge des vollständig entfernten TGCT angeben. Derzeit unterscheiden sich die routinemäßigen Nachsorge-Pläne von Institution zu Institution und können durch das Ausbrechen der Symptome und/oder auf der Grundlage von Wachstumsmuster, Ort des Auftretens des Tumors und Patientenpräferenzen bedingt sein. Bei D-TGCT empfehlen die meisten Zentren für Patienten mit symptomatischer Erkrankung alle 6-12 Monate eine MRT. Einige Institutionen führen nach 3 Monaten nach der Operation eine Baseline-MRT durch, um festzustellen, ob Teile der Krankheit zurückbleiben (residual). Eine häufigere Untersuchung der Erkrankung (z. B. alle 3 bis 4 Monate) erfolgt in der Regel bei Patienten, die ein Medikament erhalten. Zwar gibt es keine Daten, die eine empfohlene Dauer und Häufigkeit der Nachsorge stützen, basierend auf den Erfahrungen der Interessenvertreter, die an diesem Papier beteiligt sind, die routinemäßige Nachsorge bei D-TGCT hilft dabei, zum Aufbau des Vertrauens eines Patienten in sein/ihr medizinisches Team beizutragen und die Angst, die mit Rückfällen verbunden ist, zu verringern.

Bei diesen Folgemaßnahmen sollten Diskussionen über künftige Behandlungsoptionen stattfinden.

UNTERSTÜTZUNGSDIENSTE

TGCT kann, wie viele seltene Krankheiten auch, für den Patienten und sein Umfeld isolierend sein. Basierend auf den spezifischen Bedürfnissen des Patienten können zusätzliche Ressourcen für eine angemessene Versorgung und Unterstützung erforderlich sein. Ressourcen können unter anderem hier gefunden werden:

- TGCT-Unterstützung
- SPAGN
- Sozialarbeiter im örtlichen Krankenhaus/ Krebszentrum
- Krisentelefon für psychische Gesundheit
- Physiotherapeuten
- Ergotherapeuten

ZUKUNFTSPERSPEKTIVEN

Während für künftigen Studien mehrere Fragen zur optimalen Behandlungsstrategie bei TGCT offenbleiben, bedarf es weltweiter Anstrengungen, um TGCT-Patienten weltweit Medikamente zur Verfügung zu stellen und Diskriminierung zu vermeiden. Es wird ein allgemeiner Entscheidungsbaum für die Behandlungen dargestellt (Abbildung 5).

Es gibt mehrere offene Fragen unter den Experten und der Interessenvertretung zur optimalen Behandlungsstrategie bei TGCT, die in künftigen Studien und potenziellen Patientenregistern behandelt werden müssen. Unter anderem:

Sollte ein Patient operiert werden, nachdem er ein Medikament erhalten hat?

Die Rolle dieser Arzneimittel als Ergänzung zu chirurgischen Eingriffen bzw. nach vollständiger Entfernung zur Verhinderung eines Wiederauftretens bleibt unklar.

Wie lange sollte ein Patient die Medikamente einnehmen?

Auf der Grundlage der derzeit verfügbaren Daten werden Patienten mit TGCT, der nicht operabel ist (wenn die Erkrankung wahrscheinlich nicht erfolgreich entfernt werden kann, ohne schwerwiegendes Leid zu verursachen oder mit Risiko behaftet ist) auch nach einem Ansprechen auf Medikamente lebenslang in Behandlung bleiben.

On-/Off-Zeiten (Zeiträume während denen das Medikament eingenommen bzw. nicht eingenommen wird) basieren auf den funktionellen Auswirkungen der Krankheit und den Symptomen beim Patienten. Die Daten zur Langzeitanwendung und Toxizität von Arzneimitteln in TGCT sind jedoch nach wie vor begrenzt. Mehrere Prospektiv-Studien weisen darauf hin, dass ein Wiederauftreten nach Behandlungsunterbrechung nicht konsistent ist. Bei einige Patienten, die das Medikament absetzen, scheint TGCT sofort weiterzuwachsen, während bei Anderen eine anhaltende Wirkung des Medikaments gegeben scheint. In der Literatur gibt es Berichte über ≥ 50 % der Patienten, die 2 Jahre lang kein Wachstum aufweisen, obwohl die Behandlung nach einem Jahr Therapie unterbrochen wurde. Dies bedeutet, dass mehr als die Hälfte der Patienten, die nach einjähriger Behandlung eine Unterbrechung haben, ihr Ansprechen aufrechterhalten und kein zusätzliches Wachstum aufweisen. Ebenso liegen fast keine Daten zum Anteil von Patienten mit Resistenz gegen diese CSF1-Inhibitoren vor. Es ist auch nicht bekannt, ob die Wiedereinführung von CSF1R-Inhibitoren nach einem Krankheitswachstum nach Beendigung der Therapie eine wirksame Option darstellt und ob es besser ist, einen neuen CSF1R-Inhibitor in Betracht zu ziehen oder das ursprüngliche Medikament wiederzuverwenden.

Weitere gemeinsam durchgeführte Prospektiv-Studien sind erforderlich, um diese Fragestellungen zu beantworten, sowie die optimale Verwendung der Medikamente dieser Klasse zu bestimmen und, dass es für TGCT-Patienten wichtig ist, die Medikamente benötigen, an Expertenzentren überwiesen zu werden und dort Nachsorge zu erhalten.

Wie sollten Forscher die Lebensqualität und das Ansprechen des Tumors bewerten, um unser Verständnis der Erkrankung und der Patientenerfahrung in klinischen Studien zu maximieren?

Die Messung des Ansprechens eines Patienten auf Behandlungen ist schwierig, wie teilweise diskutiert wird, je nachdem, wie Forscher Tumore im MRT messen. Es ist jedoch wichtig zu differenzieren und zwischen der Beurteilung des quantitativ, objektiven Ansprechens, die für die Berichterstattung über Forschungsstudien erforderlich sind, von eher qualitativen, subjektiven Veränderungen zu unterscheiden, die während der routinemäßigen klinischen Versorgung beobachtet werden können. Beispielsweise ist die Messung eines Tumors basierend auf MRT-Bildgebung eine objektive und quantitative Betrachtungsart, wohingegen die Besprechung des Gefühls eines Patienten beim Gehen, beim Tragen von Lebensmitteln oder beim langen Sitzen, Ausdruck einer subjektiven Messung ist, die von einem Arzt vor Ort beobachtet werden kann. Für eine nicht lebensbedrohliche Erkrankung, wie bei TGCT, ist allein die Verkleinerung der Tumorgröße ein unzureichendes Ergebnis für den Patienten, wenn die Symptome nicht gelindert werden. Die Bewertung funktionaler Ergebnisse, wie z. B. das Gefühl und die Funktionsfähigkeit eines Patienten, ist ein entscheidendes Ergebnis für Forschungsstudien, einschließlich Messungen von Schmerzen, funktionelle Einschränkungen, Bewegungsfreiheit und Lebensqualität. Unter bestimmten Umständen können Ausgangswerte für diese Messungen durch frühere Operationen oder krankheitsbedingte Gelenkzerstörung beeinflusst werden und möglicherweise keine signifikante Verbesserung zeigen, obwohl die Patienten häufig zwischen „TGCT-Schmerzen“ und „arthritischen Schmerzen“ unterscheiden können. Für die klinische Routineversorgung ist die quantitative Messung von Veränderungen in der Bildgebung weniger wichtig, denn ob ein Patient davon profitiert, lässt sich in der Regel daran erkennen, wie er sich fühlt. Ebenso wichtig ist es jedoch, Veränderungen der Schmerzen, des Bewegungsspektrums und der Einschränkungen der Aktivitäten zu bewerten, sei es durch qualitative, offene Fragen oder durch die Verwendung formellerer Fragebögen zur Lebensqualität.

Die meisten TGCT-Patienten, die mit Pexidartinib behandelt wurden, zeigten bisher ein klinisches und messbares Ansprechen auf die Behandlung. Ob sich ein Patient jedoch besser fühlt, in der Regel durch eine Abnahme von Schmerzen und Schwellungen sowie eine Zunahme der Funktion und des Bewegungsumfangs gekennzeichnet ist, kann früher auftreten und nicht immer mit dem Ausmaß der Tumorschrumpfung korrelieren. Das heißt, einige Patienten profitieren von der Behandlung ohne signifikante oder vollständige Schrumpfung.

Spielen alternative Therapien eine Rolle bei TGCT?

Zu den alternativen Therapien gehören häufig Nahrungsergänzungsmittel, pflanzliche Mittel und Ernährungsumstellungen. Welche Rolle sie bei TGCT spielen, ist noch zu klären. Ob sie ein nützliches Instrument zur Unterstützung des Symptom-managements sind, ist unklar. Die Datenlage ist unzureichend, um den Einsatz alternativer Therapien zur Behandlung der Krankheit zu unterstützen, doch können sie ergänzend zu schulmedizinischen Ansätzen eingesetzt werden. Es wird empfohlen, mit einem multidisziplinären Betreuungsteam über die bestmögliche Nutzung von Alternativen zu sprechen.

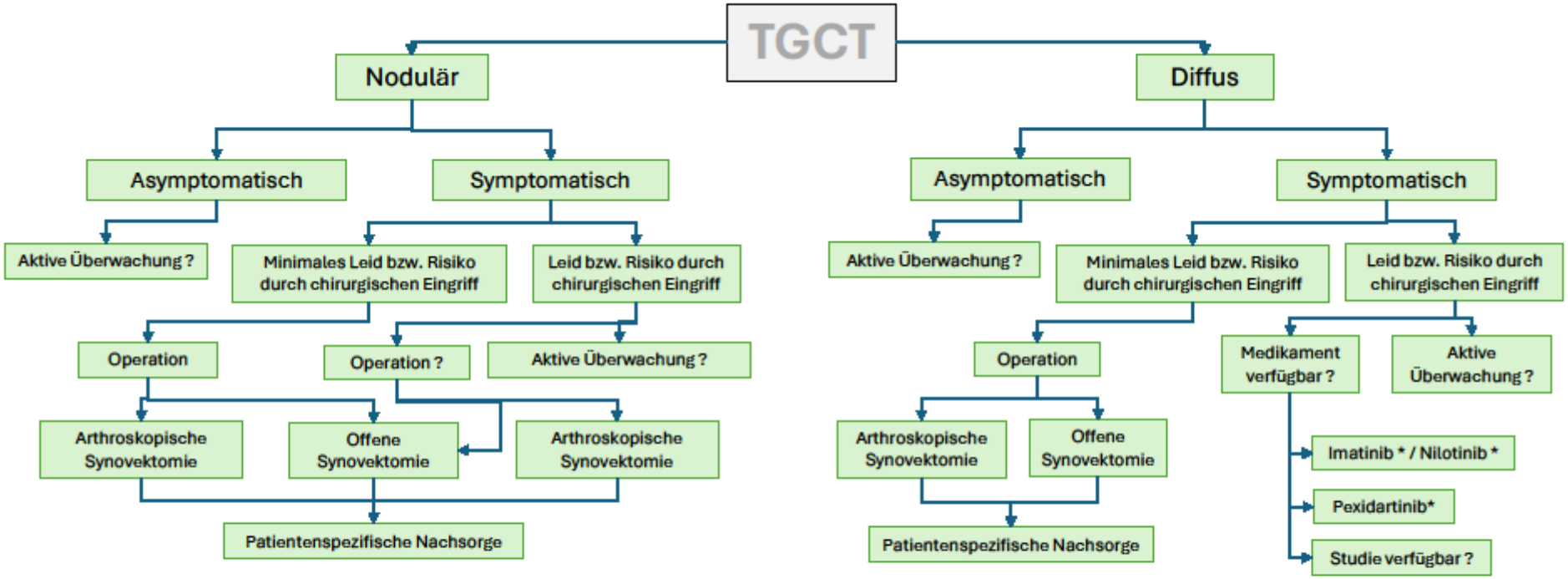

Abbildung 5. Entscheidungsstruktur über mögliche Behandlungen

* Zugänglichkeit von Medikamenten hängt von deren geografischen Verfügbarkeit ab

Anmerkung: Dieser Entscheidungsbaum befindet sich nicht im ursprünglichen Text und wurde von TGCT Support unter Verwendung des ursprünglichen Konsenspapiers und der Diskussionen in der Konsensitzung interpretiert.