

Aus der  
Orthopädischen Universitätsklinik mit Poliklinik Tübingen

**Der tenosynoviale Riesenzelltumor – eine retropektive  
Analyse über 15 Jahre**

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

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

**vorgelegt von**

**Abletshauser, Raphaela Theresa Johanna**

**2024**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler  
1. Berichterstatter: Professor Dr. F. Traub  
2. Berichterstatter: Professor Dr. C. Gani  
  
Tag der Disputation: 05.11.2024

*Ich widme diese Arbeit meiner Familie, meinen Freunden und all den Menschen,  
die mich unterstützt und motiviert haben.*

*Ein großes Dankeschön möchte ich an meine Eltern aussprechen, die mir dieses  
Medizinstudium ermöglicht und an mich geglaubt haben.*

## Inhaltsverzeichnis

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>1</b> | <b>Abkürzungsverzeichnis</b>   | <b>7</b>  |
| <b>2</b> | <b>Einleitung</b>  | <b>9</b>  |
| 2.1      | Der tenosynoviale Riesenzelltumor                                    | 9         |
| 2.2      | Epidemiologie  | 9         |
| 2.3      | Ätiologie  | 10        |
| 2.4      | Formen des TGCT  | 13        |
| 2.5      | Lokalisation- und Vorkommen  | 14        |
| 2.6      | Makroskopie und Mikroskopie  | 15        |
| 2.7      | Klinische Manifestation und Krankheitsverlauf                        | 17        |
| 2.8      | Diagnosestellung   | 18        |
| 2.9      | Schweregrad-Klassifizierung  | 21        |
| 2.10     | Differentialdiagnosen  | 21        |
| 2.11     | Therapie   | 23        |
| 2.11.1   | Operationsverfahren  | 23        |
| 2.11.2   | Adjuvante Therapien  | 25        |
| 2.11.3   | Medikamentöse Therapie – neue Entwicklungen                          | 27        |
| 2.12     | Komplikationen   | 28        |
| <b>3</b> | <b>Fragestellung mit Zielsetzung</b>                                 | <b>29</b> |
| <b>4</b> | <b>Material und Methoden</b>   | <b>30</b> |
| 4.1      | Ethikantrag und geschlechtsneutrale Schreibweise                     | 30        |
| 4.2      | Patientenkollektiv   | 30        |
| 4.2.1    | Ein- und Ausschlusskriterien   | 30        |
| 4.2.2    | Verwendete Patientendaten aus den Akten                              | 31        |
| 4.3      | Definition der einzelnen Variablen und Auswertung der Patientendaten | 33        |
| 4.3.1    | Diagnosestellung   | 33        |
| 4.3.2    | Vorstellungsjahr   | 33        |
| 4.3.3    | Klassifizierung  | 33        |
| 4.3.4    | Befallsmuster  | 34        |
| 4.3.5    | Körperregion   | 34        |
| 4.3.6    | Artikulationsbeteiligung   | 34        |
| 4.3.7    | Tumorvolumen   | 35        |
| 4.3.8    | Strukturbeteiligung  | 35        |
| 4.3.9    | Zeitraum zwischen Erstmanifestation und Diagnosestellung             | 36        |
| 4.3.10   | Prä- und postoperative Symptomatik                                   | 36        |
| 4.3.11   | Prä- und postoperatives Bewegungsausmaß                              | 37        |
| 4.3.12   | Therapie   | 37        |
| 4.3.13   | Operativer Zugangsweg und Operationsverfahren                        | 37        |
| 4.3.14   | Histopathologischer Resektionsbefund                                 | 38        |
| 4.3.15   | Radiologischer Resektionsbefund                                      | 38        |
| 4.3.16   | Synovektomien  | 38        |
| 4.3.17   | Adjuvante Therapie   | 39        |
| 4.3.18   | Rezidive   | 39        |
| 4.4      | Statistische Analyse und Methoden                                    | 40        |

|             |  |            |
|-------------|--|------------|
| <b>5</b>    | <b>Ergebnisse</b>  | <b>41</b>  |
| <b>5.1</b>  | <b>Gesamtgruppe</b>                                      | <b>41</b>  |
| 5.1.1       | TGCT-Typ   | 41         |
| 5.1.2       | Geschlechterverteilung                                   | 42         |
| 5.1.3       | Vorstellungszeitraum am UKT                              | 42         |
| 5.1.4       | Altersverteilung der Patienten                           | 43         |
| 5.1.5       | Befallsmuster  | 46         |
| 5.1.6       | TGCT-Destruktionen und Besonderheiten                    | 48         |
| <b>5.2</b>  | <b>Interne Patienten</b>                                 | <b>49</b>  |
| 5.2.1       | Zeitraum zwischen Erstmanifestation und Diagnosestellung | 50         |
| 5.2.2       | Prä- und postoperative Symptomatik                       | 51         |
| 5.2.3       | Bewegungseinschränkung aller Gelenke                     | 54         |
| 5.2.4       | Artikulationsbeteiligung                                 | 54         |
| 5.2.5       | Strukturenbeteiligung                                    | 55         |
| 5.2.6       | Tumorgröße   | 56         |
| 5.2.7       | Assoziation mit Traumata                                 | 58         |
| 5.2.8       | Postoperatives Bewegungsausmaß                           | 59         |
| 5.2.9       | Rezidive und ihre Einflussfaktoren                       | 60         |
| 5.2.10      | Therapiekombinationen                                    | 72         |
| 5.2.11      | Rezidivfreies Überleben                                  | 75         |
| <b>6</b>    | <b>Diskussion</b>  | <b>86</b>  |
| <b>6.1</b>  | <b>Inzidenz</b>  | <b>86</b>  |
| <b>6.2</b>  | <b>Epidemiologie und TGCT-Typ</b>                        | <b>86</b>  |
| <b>6.3</b>  | <b>Ätiologie</b>   | <b>88</b>  |
| 6.3.1       | Chromosomale Aberrationen                                | 89         |
| 6.3.2       | Traumata und Koinzidenzen                                | 91         |
| <b>6.4</b>  | <b>Befallsmuster</b>                                     | <b>93</b>  |
| <b>6.5</b>  | <b>Prä- und postoperative Symptome</b>                   | <b>94</b>  |
| <b>6.6</b>  | <b>Strukturenbeteiligung und Komplikationen</b>          | <b>95</b>  |
| <b>6.7</b>  | <b>Tumorvolumen</b>                                      | <b>97</b>  |
| <b>6.8</b>  | <b>Rezidivrate und ihre Einflussfaktoren</b>             | <b>97</b>  |
| 6.8.1       | TGCT-Typ   | 97         |
| 6.8.2       | Zeitpunkt der Diagnose                                   | 99         |
| 6.8.3       | Tumorvolumen   | 99         |
| 6.8.4       | Geschlecht   | 100        |
| 6.8.5       | Traumaanamnese   | 100        |
| 6.8.6       | Artikulationsbeteiligung                                 | 100        |
| 6.8.7       | Schwereklassifikation                                    | 101        |
| 6.8.8       | Resektionsstatus   | 101        |
| 6.8.9       | Therapieverfahren  | 103        |
| 6.8.10      | Strahlentherapie   | 111        |
| 6.8.11      | Therapiekombinationen                                    | 118        |
| 6.8.12      | Vergleich mit einer deutschen Dissertation               | 119        |
| 6.8.13      | Postoperatives Outcome                                   | 120        |
| 6.8.14      | Medikamentöse Therapie                                   | 120        |
| 6.8.15      | Diagnose- und Therapiealgorithmus                        | 123        |
| <b>6.9</b>  | <b>Limitierungen der Arbeit</b>                          | <b>126</b> |
| <b>6.10</b> | <b>Schlussfolgerungen</b>                                | <b>128</b> |

|           |                                       |            |
|-----------|---------------------------------------|------------|
| <b>7</b>  | <b>Zusammenfassung .....</b>          | <b>130</b> |
| <b>8</b>  | <b>Literaturverzeichnis .....</b>     | <b>133</b> |
| <b>9</b>  | <b>Abbildungsverzeichnis.....</b>     | <b>143</b> |
| <b>10</b> | <b>Tabellenverzeichnis .....</b>      | <b>145</b> |
| <b>11</b> | <b>Erklärung zum Eigenanteil.....</b> | <b>150</b> |
| <b>12</b> | <b>Danksagung.....</b>                | <b>151</b> |

## 1 Abkürzungsverzeichnis

|       |   |
|-------|---|
| Abb.  | Abbildung                               |
| adj.  | adjuvant                                |
| ASK   | Arthroskopie                            |
| AT    | adjuvante Therapie                      |
| cm    | Zentimeter                              |
| CSF-1 | colony-stimulating factor 1             |
| df    | degrees of freedom                      |
| DTGCT | diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor |
| EB    | Ellenbogengelenk                        |
| Gy    | Gray                                    |
| HG    | Hüftgelenk                              |
| KG    | Kniegelenk                              |
| KI    | Konfidenzintervall                      |
| LTGCT | lokaler tenosynovialer Riesenzelltumor  |
| m     | männlich                                |
| M     | Monat                                   |
| Max   | Maximum                                 |
| Min   | Minimum                                 |
| MMP   | Matrix-Metallproteasen                  |
| ml    | Milliliter                              |
| MRT   | Magnetresonanztomographie               |
| MT    | Metatarsal                              |
| NP    | Patientenanzahl, number of patients     |
| NT    | Tumoranzahl, number of tumors           |
| OP    | Operation                               |
| OSG   | oberes Sprunggelenk                     |
| PCNA  | Proliferating-Cell-Nuclear-Antigen      |
| RANKL | receptor Activator of NF-kB Ligand      |
| ROM   | Range of motion                         |
| RSO   | Radiosynoviorthese                      |
| RTX   | perkutane externe Bestrahlung           |

|      |                               |
|------|-------------------------------|
| SA   | Standardabweichung            |
| SG   | Sprunggelenk                  |
| Sig. | Signifikanzniveau             |
| Syn  | Synovektomie                  |
| Tab. | Tabelle                       |
| TEP  | Totalendoprothese             |
| TGCT | Tenosynovial giant cell tumor |
| TNF  | Tumornekrosefaktor            |
| UKT  | Universitätsklinikum Tübingen |
| USG  | unteres Sprunggelenk          |
| w    | weiblich                      |
| WHO  | Weltgesundheitsorganisation   |
| %    | Prozent                       |



## 2 Einleitung

### 2.1 Der tenosynoviale Riesenzelltumor

Die pigmentierte villonoduläre Synovialitis wurde im Jahre 2013 durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) in den tenosynovialen Riesenzelltumor umbenannt und unter den benignen, fibrohistozytären Tumoren gelistet. Der Tenosynovial giant cell tumor (TGCT) ist separat vom Riesenzelltumor des Weichteilgewebes und des Knochens zu betrachten und in eine lokale oder diffuse Art zu unterteilen. (2)

Bei diesem seltenen Tumor handelt es sich um eine proliferative Tumorerkrankung, bei der eine Gewebsvermehrung von der Synovialis der Gelenke, der Bursa oder einer Sehnenscheide ausgeht (2), (3), (4).

Neben Synonymen wie „Synovitis villonodularis pigmentosa“ und „Arthritis villonodularis“, existieren über 30 weitere Begriffe, die zur Beschreibung dieser Erkrankung benutzt und in einer Tabelle nach Ankerhold 1973 aufgelistet wurden (5) zitiert nach (6) .

Die ersten klinischen Beschreibungen erfolgten im Jahr 1852 an einem Finger durch Chassaignac sowie im Jahr 1864 an einem Kniegelenk durch Simon (7), (8) zitiert nach (3).

Eine pathologische Beschreibung der TGCT fand erstmalig im Jahr 1941 durch *Jaffe et. al.* 1941 statt (4).

Durch *Granowitz et. al.* wurde 1976 der TGCT in zwei Formen, eine lokale und eine diffuse, unterteilt und auf deren klinische Unterschiede hingewiesen (9).

### 2.2 Epidemiologie

Im Jahr 1980 gaben *Myers et. al.* in einer retrospektiven Studie eine Inzidenz von 1,8 pro eine Million Bewohner an (10). Die nachfolgende *Tabelle 1 (Tab.)* zeigt eine Übersicht der amerikanischen, dänischen und niederländischen Inzidenzschätzungen, wobei der Befall der Finger von *Mastboom et. al.* gesondert betrachtet wurde (10), (11), (12).

Wie auch in der nachfolgenden *Tab. 1* ersichtlich, tritt der lokale, tenosynoviale Riesenzelltumor (LTGCT) häufiger auf, als der diffuse, tenosynoviale

Riesenzelltumor (DTGCT). Andere Autoren berichten dem gegenüber von einer Majorität des diffusen Auftretens mit bis zu 80 Prozent (%) (13), (14).

Die meisten Patienten erkrankten zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr (15).

Der Mittelwert schwankt zwischen 35 und 40 Jahren (16), (17), (18), (19).

Der jüngste berichtete Patientenfall war ein Jahr alt, der älteste 86 Jahre (20), (21).

Die Mehrheit der bisherigen Studien berichtet über eine weibliche Geschlechterdominanz (10), (14), (22), (23). Darüber hinaus existieren auch Berichte über regionale Unterschiede in Bezug auf die Geschlechterverteilung (10), (23).

**Tabelle 1** Übersicht der geschätzten Inzidenzen pro Million Einwohner pro Jahr in den aufgeführten Studien; L/DTGCT = lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor, Finger=L/DTGCT am Finger,\*zusätzliche Angabe der Autoren als geschätzte Inzidenz weltweit

| Geschätzte Inzidenz pro Million Einwohner                           | LTGCT                      | DTGCT                    | Finger                     | Gesamt                     |
|---|----------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <i>Myers et. al.</i><br>USA, 1980<br>166 Patienten (10)             | -                          | -                        | -                          | 1,8                        |
| <i>Ehrenstein et. al.</i><br>Dänemark, 2017<br>2661 Patienten (12)  | 30,3                       | 8,4                      | -                          | 38,7                       |
| <i>Mastboom et. al.</i><br>Niederlande, 2017<br>4503 Patienten (11) | 11<br><i>Weltweit: 10*</i> | 5<br><i>Weltweit: 4*</i> | 34<br><i>Weltweit: 29*</i> | 50<br><i>Weltweit: 43*</i> |

### 2.3 Ätiologie

Die genaue Pathogenese ist bis heute unklar. Es werden primär die inflammatorische und neoplastische Genese diskutiert (2), (17).

Der Verdacht eines neoplastischen Ursprungs bestand bereits vor der ersten Beschreibung einer inflammatorischen Genese, die in der Namensgebung durch die Endung „-itis“ bei Synovialitis von *Jaffe et. al.* verdeutlicht wurde (4), (24).

Weitere Ursachen wie eine toxische Genese, eine Störung des Lipidstoffwechsels oder auch Traumata, die zu rezidivierenden Gelenkeinblutungen und Hämarthrose führen, wurden ebenfalls diskutiert (5), (9), (10), (25).

*Oehler et. al.* fokussierten sich hierbei auf die Gelenkeinblutungen und entdeckten im Jahr 2000 ein entzündliches Zellinfiltrat, in dem sich CD8-positive T-Zellen zeigten. Durch die Resorption von Eisen erschienen nicht phagozytotische Zellen CD68-positiv. Mononukleären Zellen, welche das Kollagen Typ 1 produzierten, ähnelten den B-Synoviozyten. Aufgrund dieser Ergebnisse schlussfolgerten *Oehler et. al.*, dass wiederholte Gelenkeinblutungen, gefördert durch chronische Entzündungen, die Fähigkeit der synovialen Makrophagen zur Verarbeitung von Eisen übersteigen. Infolgedessen wird das Eisen in anderen Zellen wie den B-Synoviozyten und den Fibroblasten gespeichert. Durch die Aktivierung dieser Zellen sowie der Gewebswucherung wurde bereits zu diesem Zeitpunkt eine neoplastische Genese diskutiert. (26)

Mehrfach wurde versucht, den TGCT zu reproduzieren. Hierfür wurden Eisen, Blut, Plasma und Gummi injiziert sowie Hämarthrosen induziert. Es resultierten eine inflammatorische Infiltration, eine villonoduläre Proliferation sowie das Auftreten vereinzelter Riesenzellen. Ein eindeutig übereinstimmendes Bild des TGCT, welches sich an allen Gelenken reproduzieren ließ, blieb dabei aus. (27), (28), (29)

Die fehlende vollständige Reproduzierbarkeit, der unwesentliche Entzündungsgrad, das Knotenwachstumsmuster sowie die Rezidivneigung nach unvollständiger Entfernung führten zu Zweifel an einer rein inflammatorischen Genese (30) zitiert nach (17). Das in der Literatur berichtete Auftreten von Metastasen spricht zusätzlich für eine neoplastische Genese (31), (32).

Bei der Untersuchung auf genetischer Ebene entdeckten *Ohjimi et. al.* im Jahr 1996 mehrere chromosomale Auffälligkeiten. Sie detektierten strukturelle Aberrationen der Chromosomen 1, 3 und 18 als auch eine zusätzliche Kopie des Chromosom 7. (33)

Die Trisomien 5 und 7 kamen vermehrt bei DTGCT vor (34).

Am verkürzten Arm des Chromosom 1 wurde eine Deletion in dem Abschnitt festgestellt, der physiologischerweise das genetische Material von zwei Gerinnungsfaktoren (III und V) trägt. Folglich ließe sich die Blutungsneigung und die beschriebenen Ablagerungen sowie die Hämarthrosis erklären. Ein zusätzliches Chromosom 7 gilt unter anderem als prognostischer Marker für ein infiltrierendes und proliferatives Wachstum und sorgt zudem für einen Anstieg des Proliferating-Cell-Nuclear-Antigens (PCNA). (33), (34), (35), (36)

PCNA ist ein Protein, dass bei der Desoxyribonukleinsäure-Synthese involviert ist und als Proliferationsmarker fungiert (17).

1999 konnten *Sciot. et. al.* bei der Mehrheit der Patienten eine Neuordnung des Chromosoms 1p11-13 feststellen, auf dem der Monozytenkolonien-stimulierende Faktor (M-CSF), welcher auch CSF-1 (colony-stimulating factor 1) genannt wird, codiert ist (34), (37).

*Nilsson et. al.* bekräftigten dieses Ergebnis, indem sie bei über 92% der Fälle eine Bruchstelle in 1p11-13 detektierten (38). Der häufigste Translokationspartner des 1p11-13 war das Chromosom 2, welches im Bereich q35-37 das Gen COL6A3 enthält und zur Kollagenbildung dient (38), (39).

Bei erfolgter Translokation und Fusion resultiert eine Überexpression von CSF-1. CSF-1 ist für die Proliferation und die Differenzierung und Funktionsfähigkeit der Makrophagen von Bedeutung. Es ist davon auszugehen, dass Zellen mit dieser Mutation CSF-1-Rezeptor tragende Phagozyten anlocken und dadurch die Entstehung von mehrkernigen Riesenzellen hervorrufen. (37)

Bei einer Studie mit 57 Patienten von *Cupp et. al.* zeigten 61% der TGCT-Fälle eine Translokation des CSF1-Gens des Chromosom 1. In den verbliebenen 39% konnte die Translokation des CSF-1 Gens nicht nachgewiesen werden, allerdings zeigte sich eine gesteigerte Expression der CSF-1-RNA sowie des korrespondierenden Proteins. Dies legt den Verdacht nahe, dass die CSF-1 Expression durch andere Abläufe gesteigert wird. (40)

Die Theorie einer „autokrinen Stimulation“ wurde von *Rubin et. al.* aufgestellt. Sie stellten fest, dass sich die Translokation und die Expression der CSF-1-mRNA nur auf mononuklearen histiozytären Zellen befand, während andere beteiligte Zellen den Rezeptor für CSF-1 exprimierten. Daraus folgerten sie, dass die Histiozyten neoplastische Zellen sein könnten, die CSF-1 produzieren, welches wiederum an CSF-1-Rezeptoren bindet und sich somit autokrin stimuliert. Durch die Ausschüttung von CSF-1 kommt es zur Anlockung und Wachstumsförderung verschiedenster Zellen, darunter auch Entzündungszellen, die eine reaktive Entzündung hervorrufen. Der TGCT zeigt sich dadurch als eine Neoplasie mit autokriner Selbststimulation durch CSF-1, sowie mit nicht-neoplastischer Komponente durch parakrin hervorgerufene Schäden. (39)

Insgesamt existieren verschiedene Ansätze für die Theorien einer entzündlichen als auch neoplastischen Genese sowie deren Zusammenspiel. Die genaue Ätiologie ist bis heute unbekannt. Ein neoplastischer Anteil in der Genese bei chromosomalen Störungen kann durch die Entwicklung medikamentöser Therapieoptionen, die im Verlauf beschrieben werden, als indirekt bestätigt erachtet werden (37).

## 2.4 Formen des TGCT

Seit 1976 wird der TGCT morphologisch in zwei verschiedene Formen, die sich jeweils in ihrer Ausbreitung und Rezidivrate unterscheiden, eingeteilt: Der diffuse TGCT (DTGCT) und der lokale TGCT (LTGCT) (9), (15).

Anhand der bereits beschriebenen, geschätzten Inzidenzen zeigt sich ein bis zu dreimal häufigeres Vorkommen von LTGCT als DTGCT (11), (12).

Die noduläre Form findet sich häufig in kleineren Gelenken wie im Bereich der Finger, aber auch in größeren Gelenken wie dem Kniegelenk (4), (41). Der DTGCT zeigt sich vorrangig in großen Gelenken, wobei das Kniegelenk mit 75% am häufigsten betroffen ist (41). Er wächst destruierend, infiltriert die Gelenkschleimhaut und ist mit einer höheren Rezidivrate assoziiert (3), (16).

Weniger aggressiv zeigt sich der LTGCT, der als lokal begrenzter Knoten wächst (3), (16).

In der Literatur liegt das häufigste Erkrankungsalter beider Tumore zwischen 20 und 50 Jahren mit einem Mittelwert von 35 bis 40 Jahren (11), (15), (17), (18), (19), (42). Ferner wurde in der Literatur über einen zweigipfligen Peak berichtet, dessen Maxima in den Altersspannen von 20 bis 30 Jahren sowie von 40 bis 50 Jahren liegen (18).

Beide Formen können umliegende Strukturen wie Fettkörper, Muskeln, Knorpel und Knochen infiltrieren (2), (10), (43). Nicht selten kommt es im Verlauf zu Läsionen und einer Gelenkdestruktion, die zu langwierigen Krankheitsprozessen, Einschränkungen der Gelenkmobilität, einer Arthritis und nachfolgend mehreren Interventionen führen können (10), (14), (25), (44), (45), (46).

Ein Switch, von fokaler zu diffuser Variante, wurde unter anderem durch *Li et. al.* beschrieben (47).

Vereinzelte Studien berichten von einer malignen, metastasierenden Form der TGCT (31), (32), (48), (49), (50), (51), (52).

## 2.5 Lokalisation- und Vorkommen

Der TGCT kann in jedem Gelenk vorkommen. Wie in nachfolgender *Tab. 2* aufgeführt, ist das Kniegelenk mit am häufigsten betroffen, gefolgt von dem Hüft- und Sprunggelenk (10), (11), (23). Ein Befall der Finger wird von bis zu 85% angegeben und teilweise gesondert betrachtet (2), (10), (11). Seltener ist der thorakale Spinalbereich oder das Temporomandibulargelenk betroffen (53), (54), (55).

Sowohl die LTGCT als auch die DTGCT können intra- als auch extraartikulär vorkommen (56).

Im Jahr 1969 wurde der TGCT als rein monoartikulär beschrieben, jedoch erschienen im gleichen Jahr bereits Fallberichte über ein polyartikuläres Auftreten (57), (58). Bis heute werden Extremfälle beschrieben, wie

beispielsweise von *Liang Zhao et. al.*, in welchem ein Kind 20 betroffene Gelenken aufwies (59).

**Tabelle 2** Überblick über die Häufigkeitsverteilung der befallenen Körperregionen in Prozent (%) in ausgewählten Studien; Handgelenke und Finger wurden unter "Hand" gelistet, die Studie von Mastboom betrachtet Finger separat (hier nicht bei Hand inkludiert)  
 EB=Ellenbogengelenk, SG=Sprunggelenk, KG=Kniegelenk, HG=Hüftgelenk, w=weiblich, m=männlich, L/DTGCT = lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor

| Betroffener Anteil<br>in Prozent (%) |                 | w/m            | KG | HG | SG | Fuß | Schulter | EB | Hand |
|--------------------------------------|-----------------|----------------|----|----|----|-----|----------|----|------|
| Capellen<br>n=105 (18)               |                 | w=45%          | 55 | 4  | 9  | 15  | 1        | 2  | 10   |
|                                      |                 | m=55%          |    |    |    |     |          |    |      |
| Mast-<br>boom<br>(11)                | L TGCT<br>n=933 | w:m<br>1:1,5   | 46 | 1  | 5  | 6   | 1        | 2  | 36   |
|                                      | D TGCT<br>n=390 |                | 64 | 9  | 10 | 4   | 3        | 2  | 7    |
| Palmerini<br>n=294 (22)              |                 | w=58%          | 60 | 11 | 16 | -   | -        | -  | -    |
|                                      |                 | m=42%          |    |    |    |     |          |    |      |
| Xie<br>n=237 (23)                    |                 | w=57%          | 74 | 18 | 3  | -   | 1        | 1  | 3    |
|                                      |                 | m=43%          |    |    |    |     |          |    |      |
| Ver-<br>spoor<br>(14)                | L TGCT<br>n=29  | w=57%<br>m=43% | 93 | 3  | 0  | -   | -        | 3  | -    |
|                                      | D TGCT<br>n=75  |                | 85 | 7  | 8  | -   | -        | 0  | -    |

## 2.6 Makroskopie und Mikroskopie

Der TGCT zeigt sich makroskopisch als gräulich-gelbliche bis bräunlich pigmentierte Wucherung der Gelenkmembran, die mit einer Zotten- und Knotenbildung einhergeht (3). Während lipidbeladene Makrophagen (Schaumzellen) gelb imponieren, weisen Hämosiderinablagerungen, die auf eine Blutungstendenz hinweisen, eine bräunliche Farbe auf (3), (15), (60).

Letzteres tritt sowohl intra- als auch extrazellulär auf (60).

Makroskopisch lassen sich beide Formen anhand ihres Wachstumsverhalten unterscheiden. Die lokalisierte Form tritt vor allem als kleiner, begrenzter, gelappter Knoten von bis zu vier Zentimeter (cm) auf (2). Mikroskopisch lässt sich eine dünne kollagenöse und hyalinisierte Pseudokapsel darstellen (2), (16). Die kapsellose, diffuse Variante umfasst meist mehr als vier Zentimeter, festes bis schwammiges Gewebe und wächst verdrängender und aggressiver (2), (11).

Mikroskopisch zeigen sich in dem TGCT vorwiegend zwei Arten von Synoviozyten: Während „Typ-A-Synoviozyten“ den Gewebsmakrophagen ähneln, gleichen „Typ-B Synoviozyten“ den Fibroblasten (3). Neben einem hyalinisierten Stroma stellen sich weitere Zellen wie Siderophagen, Entzündungszellen und osteoklastenähnliche Riesenzellen dar (2), (41). Bisher wird vermutet, dass sich diese Riesenzellen aufgrund eines „receptor Activator of NF-kB Ligand“ (RANKL) -gesteuerten Mechanismus aus histiozytären Zellen bilden (2), (3), (61). RANKL ist vor allem für den Knochenstoffwechsel verantwortlich und zählt zu den Tumornekrosefaktoren (61).

Trotz ähnlicher Morphologie beider Formen, stellten *Kuhnen et. al.* zwei Unterschiede fest: Im Bereich der Synovialis zeigte sich ein verstärktes Vaskularisierungsmuster in Form von knäueförmigen, schlitzartigen Gefäßen, welches sich in 92% der DTGCT und lediglich 3% der LTGCT nachweisen ließ. Die lokale Form besitzt eine stärkere Hyalinisierung der Grundsubstanz. (16) Dagegen weist die diffuse Form „Riesenhämosideringranula“ und Spalträume aufgrund der Proliferation villöser Gelenkhaut auf, wodurch ein schwammartiges Erscheinungsbild entsteht (2), (16).

In der Literatur werden beide Formen meist als histologisch identisch angesehen, wobei *Eisold et. al.* die These aufstellten, dass es sich bei beiden Formen um verschiedene Stadien einer Erkrankung handelt (62), (63).

Immunhistochemisch zeigen beide Formen des TGCT eine Überexpression von CSF-1 und eine starke proliferative Aktivität von Ki-67 (63), (64). Ein vermehrtes



Auftreten von CD68-positiven Zellen kann bei Riesenzellen nachgewiesen werden und wird als Merkmal für den TGCT beschrieben (3). Für den DTGCT wurden von *Kuhnen et. al.* weitere positive Immunreaktionen für CD31, Desmin, Aktin, CD68, Calretinin und CD34 festgestellt (16).

## 2.7 Klinische Manifestation und Krankheitsverlauf

Die Symptome eines TGCT sind unspezifisch und die körperliche Untersuchung oftmals unauffällig (3), (65).

Die lokale Form zeigt sich meistens mit einer schmerzlosen Schwellung und nachfolgender Bewegungseinschränkung mit einem Gefühl des Impingements, ähnlich einer Meniskusläsion (2), (66). Bei Patienten mit einem DTGCT besteht eine ausgeprägtere Symptomatik der Schwellung sowie der Schmerzen bei vorwiegend langjährigerer, schleichender Symptomatik (2), (25).

Aufgrund der Gelenkschwellung und Schmerzen resultieren Bewegungseinschränkungen (10).

In einer Studie von *Jendrissek et. al.* waren 90% der Patienten in ihrer Bewegung schmerzbedingt eingeschränkt. 10% der Patienten wiesen eine Schwellung aufgrund wiederkehrender Einblutungen auf. (3)

Bisher konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Symptombdauer und dem Grad der Fibrose oder der Tumorgöße entdeckt werden (30) zitiert nach (17).

Aufgrund der teils langsamen Progredienz und daraus resultierend nur schleichenden Alltagsbeeinträchtigungen konsultieren die Patienten den Arzt erst nach zum Teil lang bestehender Schmerzsymptomatik. Die Zeit, die durchschnittlich zwischen dem ersten Symptom und der Diagnosestellung vergeht, beträgt zwischen 18 Monaten und vier Jahren (3), (23).

Die diffuse Variante wird aufgrund der eher schleichenden Symptomatik oft erst nach mehreren Jahren diagnostiziert (2).

Die Laborwerte sind unauffällig, klinisch kann ein Anstieg der Temperatur messbar sein (3). Selten wird von einer Erhöhung des C-reaktiven-Proteins berichtet (23).

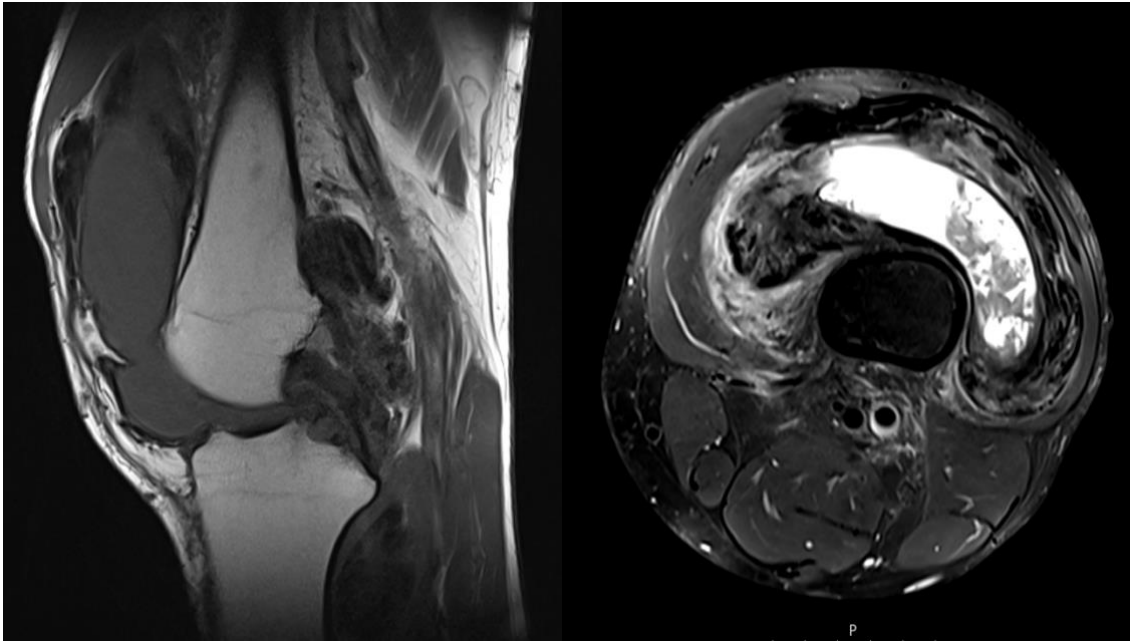
In einzelnen Fällen kommt es zu Zufallsdiagnosen durch Gelenkuntersuchungen, die ursprünglich zum Ausschluss anderer Erkrankungen vorgesehen waren (41). Hierzu zählen auch Traumata, die bei TGCT in bis zu 53% der Fälle auftreten und als Risikofaktor in Betracht gezogen werden können (10).

## 2.8 Diagnosestellung

Eine rein klinische Diagnose ist aufgrund der teils fehlenden körperlichen Befunde, der unspezifischen Symptomatik und den der rheumatoiden Arthritis oder Arthrose ähnlichen Beschwerden nicht möglich (67).

Im Zusammenhang mit einer Anamnese und Traumabefragung kann ein anfänglich klinischer Verdacht bestärkt und mit einem bildgebenden Verfahren überprüft werden. Die Magnetresonanztomographie (MRT) stellt den Goldstandard dar, da sich hierdurch das Ausmaß des Tumors für die weitere Therapieplanung darstellen lässt (62). Im MRT stellen sich Gewebsvermehrungen und nicht selten, bei langer Symptomatik, Knochen- oder Knorpelschäden dar (41), (62).

Mit Hilfe einer protonengewichtete Sequenzmessung werden die Hämosiderineinlagerungen als hypointense, heterogene Strukturen sichtbar (3). Diese Einlagerungen können mit Hilfe einer T2-gewichteten Gradientenechosequenz verstärkt dargestellt werden, das sogenannte „blooming“ (3). Bei zu schwachen Ablagerungen kann eine intravenöse Gadoliniumgabe in Form eines Kontrastmittel-MRTs die Signale verstärken, wodurch sich flüssige (zystische) von festen Anteilen besser abgrenzen lassen (68).



**Abbildung 1** Links (T1-Sequenz in sagittaler Schnittführung) und rechts (T2-Sequenz in axialer Schnittführung) handelt es sich um magnetresonanztomographische Aufzeichnungen des Kniegelenks. In der sagittalen Schnittführung zeigt sich ein großer homogen wirkender Tumor im Rezessus, welcher die Kniescheibe und den Hoffa'schen Fettkörper verdrängt. Im dorsalen Gelenkkompartiment ist das hintere Kreuzband gut zu identifizieren. Hier ist ein deutlich knotiger/wirbeliger Tumor ersichtlich. Veränderungen am Knochen sind nicht ersichtlich. In den T2-Sequenzen erscheint der Tumor im Rezessus deutlich unruhiger. Es sind knotige Anteile zu erkennen. Es besteht ein Erguss im Rezessus in dem wiederum knotige Tumoranteile zu identifizieren sind. (1)

Die endgültige Diagnose lässt sich nur durch eine histologische Gewebeprobe stellen (41).

Für eine standardisierte Beurteilung auf histopathologischer Ebene wurde von *Krenn et. al.* ein Algorithmus für die histopathologische Diagnose entwickelt. Hierbei wird das Präparat zuerst in die Kategorien „nicht entzündlich“ oder „entzündlich“ eingeordnet, wobei der TGCT zu nicht entzündlichem Gewebe zählt. Danach folgt die Typisierung anhand weiterer histologischer Kriterien. (69) Für eine bestmögliche Diagnostik ist laut *Jendrissek et. al.* eine Hämatoxylin-Eosin-Färbung sowie eine Berliner-Blau-Färbung unerlässlich. Zur Unterstützung der Diagnosestellung kann eine immunhistochemische Färbung auf CD68 und Mib-1/ki67, bcl-2 und p53 erfolgen. (3)

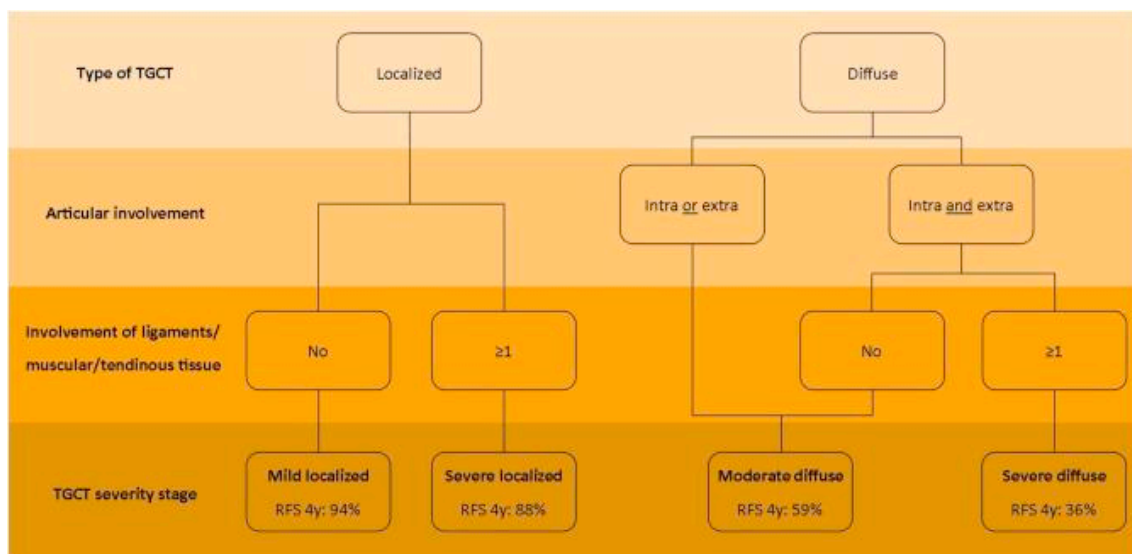
Laut *Neale et. al.* sind Riesenzellen im Rahmen einer TGCT befähigt, Knochen zu resorbieren, da sie das gleiche Expressionmuster wie Osteoklasten aufweisen (CD11b und CD14 negativ; CD51 positiv) (70).

Lichtmikroskopisch weist ein pigmentierter Tumor folgendes auf:

1. Dichtes, einkerniges Stroma mit vaskularisiertem Bindegewebe
  2. Proliferation mit Fibroblasten
  3. Schaumzellen
  4. Histozyten
  5. mehrkernige, osteoklastenähnliche Riesenzellen
  6. Hämosiderinablagerungen, auch in tieferen Schichten wie dem Stroma
- mögliche Expressionen:
    - Mib-1/ Ki67, niedrig
    - CD68, hoch
    - CD45
    - bcl-2 und p53, vor allem bei infiltrierendem Wachstumsmuster
    - bei DTGCT:
      - CD31
      - Calretinin
      - CD45 (3), (16), (70), (71), (72)

## 2.9 Schweregrad-Klassifizierung

*Mastboom et. al.* entwickelten eine Schweregradklassifikation mit Hilfe von MRT-Bildern. Die Einteilung erfolgt anhand des TGCT-Typs, der Artikulationsbeteiligung, der Infiltration von Knochen, Muskeln, Sehnen, Bändern oder neurovaskulären Strukturen. Dies soll zur besseren Einschätzung der Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs im Verlauf und der Schwere der Erkrankung dienen. (42)



**Abbildung 2** Klassifikation der Schweregrade eines TGCT von Mastboom et. al. (42) 4 Subtypen der Schweregradklassifikation. RFS 4y = rezidivfreie Zeit nach 4 Jahren, TGCT=Tenosynovialer Riesenzelltumor

## 2.10 Differentialdiagnosen

Differentialdiagnosen müssen bei der Erstdiagnose sowie dem Verdacht eines Rezidivs in Betracht gezogen werden. Es kommen alle Erkrankungen, die die Synovialis, die Bursae oder Sehnen betreffen, differentialdiagnostisch in Frage. Die klassische Symptomatik des TGCT mit Gelenkschmerzen und Schwellung ist der Klinik bei Trauma, der rheumatoiden Arthritis und der Arthrose sehr ähnlich und somit selten zielführend (67). Eine ausführliche Anamnese und anschließende Bildgebung reicht bei vielen Erkrankungen als Diagnostik aus. Mit Hilfe einer Magnetresonanztomographie (MRT) können vor allem Zysten, Hämangiome, Lymphome, Lipome, Speicherkrankheiten wie Amyloidose,

Metastasen, Chondromatose und die Hämophilie differentialdiagnostisch mit hinreichender Sicherheit abgegrenzt werden (3), (16), (73).

Bei uneindeutigen Befunden kann mittels einer Histologie die Diagnose gestellt werden. Beispielsweise lassen sich Blutungsresiduen aufgrund eines Hämangioms oder Lipoms durch die farblich darstellbare Ebene der Hämosiderinablagerung von einem TGCT abgrenzen (3).

Anhand der Anzahl von Riesenzellen können histologisch einige Krankheitsbilder ausgeschlossen werden. Während im Vergleich zu einem TGCT eine reaktive Synovialisveränderung ein geringeres Proliferationsausmaß aufweist, finden sich bei einer entzündlichen Synovitis weitaus mehr Entzündungszellen (16). Letzteres zeigt im Unterschied zum TGCT keine gelenknahe Knochenläsionen oder eine Gelenkspaltschmälerung (73).

Abhängig von der Lokalisation im Körper sollten differentialdiagnostisch andere Tumore ausgeschlossen werden. Vor allem im Bereich des Oberschenkels wären dies die malignen Weichteilsarkome oder auch Gefäß-Malformationen.

Einem LTGCT am Finger ähnelt insbesondere das Fibrom der Sehnenscheide oder das epitheloide Sarkom. Das zellärmere Fibrom weist keine Riesenzellen auf, das Sarkom besitzt epitheliale Antigene. (16)

Nach operativer Entfernung eines intraartikulären TGCT-Tumors kann es im exzidierten Bereich zu einer therapiebedürftigen Fibrose im Gelenk kommen. Bei komplikativen Verläufen sollte neben einem Rezidiv auch differentialdiagnostisch eine non-TGCT abgeklärt werden (44), (74), (75).

Nach Implantation einer Gelenkprothese ist eine Bildung von Verschleißpartikeln und deren Ablösung möglich. Im Gegensatz zu osteoklastenähnlichen Riesenzellen bilden sich Fusionszellen, welche sich aus mehreren Makrophagen nach Fremdkörpersubstanzresorption bilden, die sogenannten „Fremdkörperriesenzellen“. (16)

## 2.11 Therapie

Für die Therapie stehen mehrere Möglichkeiten zur Auswahl:

1. Active Surveillance/Watchful Waiting
2. Offene/arthroskopische Tumorexzision mit/ohne (Teil-)Synovektomie
3. perkutane Bestrahlung (RTX) oder Radiosynoviorthese (RSO)
4. medikamentöse Therapie

### 2.11.1 Operationsverfahren

Eine chirurgische Entfernung des Tumors ist die am häufigsten anerkannte Therapie (41), (76).

Der Tumor kann durch ein offenes Verfahren oder mit Hilfe einer Arthroskopie (ASK) entfernt werden, wobei das offene Verfahren bei stark verwachsenen, größeren oder extraartikulären Tumoren zu bevorzugen gilt. Bei bestätigter Biopsie sollte der Tumor zur Prävention von tumorbedingten Komplikationen sowie der Minimierung des Rezidivrisikos vollständig entfernt werden. (73)

Die Operationsindikation wird mit Hilfe von radiologischen Befunden, wie sichtbarer Knorpel- oder Knochendestruktion, und der subjektiven, klinischen Beschwerdesymptomatik des Patienten getroffen.

Je nach Beschwerdesymptomatik und Ausprägung des Tumors ist eine Active Surveillance mit regelmäßigen Verlaufskontrollen oder auch ein Watchful Waiting möglich, aufgrund seiner Komplikationen jedoch nicht angeraten (25), (73). Hierbei sollten je nach Tumorausmaß alle sechs Monate MRT-Kontrollen erfolgen (41).

Anhand der Tumorgröße und -lage erfolgt die Entscheidung über die Durchführung einer sub- oder totalen Synovektomie (77). Bei einem LTGCT an großen Gelenken wird von seitens der Leitlinie des Vereinigten Königreiches eine Synovektomie als nicht notwendig erachtet und in der Literatur lediglich eine partielle Synovektomie des betroffenen Areals empfohlen (77), (78). Für DTGCT kann eine arthroskopische oder offene Synovektomie erfolgen (78).

Bei diffusen TGCT oder Rezidiven, wird eine vollständige Synovektomie mittels ventralen sowie dorsalen Zugang empfohlen (18), (77), (79). Durch einen ventralen Zugang wird bei einer ASK der hintere Kniebereich nur schwer erreicht, weshalb eine umfassende Synovektomie einen zusätzlichen Zugang von dorsal erfordert (18), (77). Dies kann in einer Operation mit Hilfe einer perioperativen Patientenumlagerung erfolgen, oder aber auch zweizeitig durchgeführt werden. Der ventrale Zugang kann arthroskopisch oder offen gewählt werden, allerdings unterscheiden sich die Präferenzen je nach Autor (3), (19), (80), (81). Trotz des minimalinvasiveren Verfahrens der ASK, konnten *Healey et. al.* keine höhere Komplikationsrate nach einer offenen Operation bestätigen (82).



**Abbildung 3** Intraoperative Aufnahme des Kniegelenks mit ventralem Zugang. Im unteren Anteil des OP-Situs erkennt man die Patella. Der gesamte Rezensus und der Gelenkspalt sind aufgefüllt mit einem knotigen/wulstigen rot/bräunlichem Tumor. (1)

Für Rezidive wird von einigen Autoren eine offene Operation mit vollständiger Synovektomie und postoperativer Bestrahlung empfohlen (73), (77). Diffuse Rezidive sollten ein zweizeitiges Verfahren und eine adjuvante externe Bestrahlung in mittlerer Dosis erhalten. Sollte die vollständige Entfernung des Tumors aufgrund diverser Gründe nicht möglich sein, so wird von einigen Experten eine weitgehend radikale Resektion sowie im gegebenen Fall Arthroplastik und Bestrahlung empfohlen. (77)



Nach der Operation werden MRT-Kontrollen im Abstand von drei bis sechs Monaten empfohlen (19), (83). Hierdurch sollen Rezidive ausgeschlossen oder frühzeitig entdeckt werden. Im Verlauf kann der Zeitabstand zwischen den Kontrollen verlängert werden.

### 2.11.2 Adjuvante Therapien

Adjuvante Therapien (AT) im Sinne einer postoperativen perkutanen Bestrahlung (RTX) oder einer Radiosynoviorthese (RSO), welche sowohl peri- als auch postoperativ erfolgen können, sind dem DTGCT, den Rezidiven und nicht operablen Tumoren vorbehalten. Beide Verfahren dienen der Minimierung eines Rezidivereignisses sowie der Symptomreduktion und scheinen mit einem besseren postoperativen Resultat einherzugehen. (3), (84)

Die Radiosynoviorthese ist ein intraartikuläres Verfahren, das in der Regel sechs bis acht Wochen nach erfolgter Synovektomie durchgeführt wird und der Reduktion von entzündlicher Aktivität der Synovialis dient (77).

Je nach Lokalisation, Gelenkgröße und Dicke des Weichteilgewebes kommen verschiedene Radiopharmaka zum Einsatz, darunter Yttrium, Rhenium und Erbium (3), (77).

Das am häufigsten verwendete Radionuklid ist der Betastrahler Yttrium. Die Injektion in das Gelenk erfolgt meist zusammen mit einem Citrat-Kolloid. Durch passive Bewegungen der betroffenen Gelenke verteilt sich das Pharmakon. Folglich kommt es zur Fibrose, Entzündungshemmung, Gefäßsklerose als auch Degeneration von Knorpel. (85)

Ist eine offene Synovektomie erfolgt, sollte die RSO frühestens zwei und bis sechs Wochen postoperativ durchgeführt werden. Dieses Vorgehen soll verhindern, dass aus der im gegebenen Fall noch nicht dichten Gelenkkapselnaht das Radionuklid austreten und im umliegenden Gewebe einen Weichteilschaden verursachen kann (3).

Einige Autoren empfehlen die postoperative Durchführung einer RSO sowohl für den DTGCT als auch für Rezidive, da in mehreren Studien kein starkes Nebenwirkungsprofil festgestellt werden konnte (79), (84). Generell ist die Anwendung von Radionukliden gut geprüft, trotzdem erfolgt die Bestrahlung eines gutartigen Tumors (77). Aufgrund der toxischen Wirkung wird von starken Komplikationen wie beispielsweise Hautnekrosen und Wundheilungsstörungen berichtet (86). Weitere Nebenwirkungen wie eine early-onset Arthritis oder Karzinome wurden beschrieben, weshalb diese Therapie unter anderem erst älteren Patienten ab 35 Jahren geraten wird (41), (84), (86), (87), (88).

Die perkutane Strahlentherapie kann adjuvant, bei symptomatischen Rezidiven sowie bei nicht chirurgisch resezierbaren Tumoren erfolgen (77), (78).

In der Regel wird sie sechs bis acht Wochen postoperativ durchgeführt und sollte vor allem bei fortgeschrittenen Gelenkschäden oder Rezidiven in Betracht gezogen, aber nicht an Händen oder Füßen angewendet werden (73), (79).

Durch die Kombination einer perkutanen Bestrahlung mit einer arthroskopischen partiellen Synovektomie können die Schmerzen, die Schwellung und die Gelenkfunktion verbessert werden. Sie wird vor allem bei ausgeprägten extraartikulären Tumoren für sinnvoll erachtet. (44), (73)

In bis zu 98% der Fälle kann durch eine Bestrahlung mit durchschnittlich 35 Gray (Gy) eine regionale Kontrolle des Tumors erreicht sowie Langzeitkomplikationen vermieden werden (77). So zeigten sich in einer Studie von *Blanco et. al.* nach erfolgter perkutaner Strahlentherapie lediglich fibröse Anteile ohne Hinweis auf Komplikationen. Dieses Outcome wurde auf die niedrige, entzündungshemmende Dosis zurückgeführt. (44)

Die Meinungen über strahleninduzierte Komplikationen sind sehr gespalten. Während *Blanco et. al.* und *Nassar et. al.* von fehlenden signifikanten Komplikationen berichteten, wird jungen Patienten aufgrund des erhöhten Krebsrisikos und der Gelenkssteife davon abgeraten (41), (44), (79).

Die Möglichkeit einer sekundären Entartung besteht in der Regel in einem Zeitraum von 10-15 Jahren nach Strahlenexposition (89).

### 2.11.3 Medikamentöse Therapie – neue Entwicklungen

Mit der Entdeckung der CSF1-Überproduktion zeigten sich erstmalig theoretische Ansätze für eine medikamentöse, systemische Therapie (37). Durch diese Form der Therapie lässt sich in der Theorie das Größen- und Wachstumsverhalten des Tumors beeinflussen und eine neue Therapieoption für nicht resektable Tumoren schaffen (39).

Bisher wurden dafür sowohl monoklonale Antikörper als auch Tyrosinkinase-Inhibitoren getestet (82), (90). Ziel ist es, den CSF1-Rezeptor, einen Tyrosinkinase-Rezeptor, zu blockieren (39). Ein Inhibitor dieses Rezeptors ist unter anderem Imatinib, welches laut *Dewar et. al.* bereits für chronisch myeloische Leukämie und gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) angewendet wird (77), (91).

Wie bereits von *Healey et. al.* beschrieben, wurde Imatinib in einigen Studien getestet und neben Pexidartinib bereits durch das National Comprehensive Cancer Network unter der Kategorie 2A und 1 empfohlen (82). Pexidartinib ist ein CSF-1-Rezeptorantagonist und wurde, wie *Brahmi et. al.* postulierten, bereits im August 2019 durch die amerikanische Food and Drug Administration für symptomatische, beeinträchtigende TGCT-Tumore, die nicht im ausreichenden Maße operativ behandelbar sind, zugelassen (92).

Ein weiterer monoklonaler Antikörper gegen CSF1-Rezeptoren ist Emactuzumab, der die Überexpression von CSF-1 unterbinden soll und in einer Metaanalyse zusammen mit Imatinib und Pexidartinib das beste Outcome aufzeigte (82), (90).

Die Nebenwirkungen der Präparate sind teilweise sehr schwer. Aufgrund dessen ist diese Therapieform bislang noch nicht offiziell in das zuvor berichtete Therapiekonzept integriert worden und wird schlussendlich höchstens als letzte Therapieoption angeboten (93), (94), (95).

## 2.12 Komplikationen

Gerade bei langjähriger Symptomatik ist es keine Seltenheit, dass der TGCT Knochen- und Knorpelerosionen als auch zystische Läsionen verursacht (10), (46), (73). Es kommt zu degenerativen Veränderungen (41).

Diese Läsionen sowie die Destruktion der Gelenkpartner bereiten Schmerzen und schränken die Bewegungen zusätzlich zu der Gewebswucherung und den Ergüssen zunehmend ein. Die Gelenkseinschränkung kann in einer Ankylose enden (44).

Der LTGCT verursacht im Vergleich zum DTGCT weitaus häufiger eine symptomatische Bewegungseinschränkung und zeigt eine Assoziation zu Traumata (10).

Eine weit fortgeschrittene Symptomatik endet nicht selten in einer Arthroplastik, Arthrodese oder Amputation (10), (14), (25), (44), (45), (96).

Auch nach Implantation einer Knie-Totalendoprothese (TEP) kann der TGCT erneut auftreten (96), (97). Es besteht der Verdacht, dass die Überlebenszeit der Prothesen durch TGCT aufgrund frühzeitiger Prothesenlockerungen reduziert sein könnte (96), (98).

Die operative Entfernung des Tumors kann neben den klassischen postoperativen Komplikationen wie Schwellung, Infektion, Sensibilitätschäden und Wundheilungsstörungen auch eine persistierende Bewegungseinschränkung des Gelenkes zur Folge haben (14).

Mehrmalig wiederholte Interventionen können im Rahmen der Therapie aufgrund von postoperativen Komplikationen, Residuen, Rezidiven und nicht zufriedenstellenden klinischen Ergebnissen notwendig sein.

### **3 Fragestellung mit Zielsetzung**

Der TGCT ist eine sehr seltene Erkrankung, zu der bis heute nur limitierte Daten zur Inzidenz, Genese, Diagnosestellung sowie Therapie existieren. Dies ist nicht zuletzt auch der Grund der großen Dunkelziffer als auch der hohen Rezidivraten.

Das primäre Ziel dieser Arbeit ist es, eine retrospektive Kohortenstudie über diese Erkrankung, ihre Formen und Eigenschaften nach dem aktuellen Stand zu erstellen. Mit Hilfe der ermittelten Daten sollen die bisher publizierten Ergebnisse, einschließlich der Therapien, überprüft und mit dem vorliegenden Kollektiv verglichen werden. Aus verschiedenen Therapiealgorithmen wie beispielsweise *van der Heijden et. al. (77)* sollen für einen besseren Überblick, eigene Behandlungsempfehlungen erstellt und abgewogen werden. Die Grundlage hierfür sind die vorliegenden Ergebnisse dieser Studie sowie die Literaturrecherche- und deren Auswertung.

Das Sekundärziel dieser Studie ist es, die praktische Anwendung der Schweregradklassifizierung nach *Mastboom et. al. (42)* und deren Prognose für das rezidivfreie Überleben zu überprüfen.

Auffallende Besonderheiten des Patientenkollektives sollen dargestellt, beschrieben und eingeordnet werden, um mögliche Zusammenhänge zu erschließen und zukünftige Studien darauf sensibilisieren zu können.

Da deutsche Studien in der Literatur kaum vertreten sind, sollen mit dieser Arbeit weitere Ergebnisse zur Verfügung gestellt werden, um die Möglichkeit eines internationalen Vergleiches zu fördern.

## **4 Material und Methoden**

### **4.1 Ethikantrag und geschlechtsneutrale Schreibweise**

Die Antragstellung an die Ethikkommission der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen für die vorliegende Dissertation erfolgte im November 2019 und wurde unter der Projektnummer 818/2019B02 genehmigt.

Für eine bessere Lesbarkeit wurde auf eine geschlechterspezifische Schreibweise verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. In dieser Arbeit beziehen sich alle personenbezogenen Wörter, sofern nicht anders beschrieben, auf alle Geschlechter.

### **4.2 Patientenkollektiv**

#### **4.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

In unser Patientenkollektiv wurden alle Patienten aufgenommen, die sich in einem Zeitraum von 15 Jahren, vom 01.01.2006 bis 31.12.2020, in der orthopädischen Abteilung am Universitätsklinikum in Tübingen vorstellten und eine histologisch gesicherte TGCT-Diagnose erhielten.

Die histologisch gesicherte Diagnosestellung erfolgte entweder am Universitätsklinikum Tübingen (UKT) oder zuvor an einer anderen externen Klinik.

Aus den elektronischen Patientenakten wurden etwas über 300 Patienten mit dem Verdacht eines tenosynovialen Riesenzelltumors identifiziert. Nach der kritischen Durchsicht der Histologiebefunde konnten 82 Tumore eindeutig als tenosynovialer Riesenzelltumor gesichert werden. Bei den meisten Befunden war lediglich eine Vereinbarkeit beschrieben oder der Befund als am ehesten passend eingestuft. Diese Fälle wurden aus der Auswertung genommen.

Insgesamt handelte es sich bei 62 Patienten um eine Erstvorstellung mit nachfolgender Erstdiagnostik am UKT, die in der weiteren Auswertung als „interne Patienten“ bezeichnet werden. Diese 62 Patienten wiesen 63 Tumore auf.

19 Patienten stellten sich nach bereits extern erfolgten Operationen des betroffenen Bereiches mit oder ohne bereits korrekt gestellter TGCT-Diagnose vor, diese Patienten wurden unter „externe Patienten“ in die Wertung eingeschlossen. Patienten, die kleinere, extern durchgeführte Biopsieentnahmen ohne vollständigen Tumorexzisionsversuch erhalten hatten, wurden aufgrund des minimal invasiven Verfahrens unter „interne Patienten“ gelistet.

#### 4.2.2 Verwendete Patientendaten aus den Akten

Es wurden folgende Informationen aus den Akten des ausgewählten Patientenkollektivs entnommen:

Basisinformationen von allen internen und externen Patienten (81 Patienten):

- Geschlecht
- Alter bei Erstdiagnose (extern gestellt oder am UKT)
- Voroperationen und -erkrankungen im Bereich des Tumors
  - Einsatz von Gelenkersatz und Knochenmaterial
- Zeitpunkt der Vorstellung am UKT
- Tumorlokalisierung und -anzahl
- TGCT-Form
  - Bei einer Patientin war extern eine andere TGCT-Form diagnostiziert worden, als sich im histologischen Befund des Rezidivs am UKT zeigte. Aufgrund der Möglichkeit einer externen Fehldiagnose, wurde der Tumor unter der vom UKT diagnostizierten Form gelistet und nicht als Switch gewertet.

Informationen, die nur von intern behandelten Patienten gesammelt und ausgewertet wurden:

- Zeitpunkt der klinischen Erstmanifestation
- Ist ein Trauma erinnerlich?
- Artikulationsbeteiligung
- Präoperativ- und postoperativ (Befunde bis sechs Wochen postoperativ)
  - B-Symptomatik
  - Rötung

- Überwärmung
- Schwellung/Erguss
- Schmerzen
- neurologische Ausfälle
- Sensibilitätsausfälle
- ROM und Bewegungseinschränkungen
- Operativ am UKT und an externen Krankenhäusern je Datenlage
  - Operationszeitpunkt- und anzahl
  - Welches OP-Verfahren wurde angewendet?
  - Erfolgte eine un- oder fragmentierte Exzision des Tumors?
  - Welcher operative Zugangsweg wurde genutzt?
  - Waren umliegende oder direkte Strukturen beteiligt?
  - Waren eine Ersatzplastik, Knochen- oder Gelenkersatz nötig?
- Histologisch:
  - TGCT-Typ
  - Tumorvolumen und -resektionsstatus
- Postoperativ:
  - Nachresektionen bei Residuen
  - Genesungskomplikationen wie Wundheilungsstörungen
  - Komplikationen, aufgrund deren erneut operiert werden musste
  - Letzter Vorstellungstermin (Follow-Up)
    - Das letzte Follow-Up wurde im Januar 2023 erstellt
    - Wochenangaben dienen zur groben Orientierung
  - Rezidivvorkommen sowie Rezidivzeitpunkt
    - Histologisch bestätigter Befund bei erneuten subjektiven Beschwerden oder auffälligen radiologischen Bildgebung
- Radiologisch
  - Prä- und postoperative radiologische Bilder und Befunde mit Ausbreitung des Tumors sowie postoperativer Resektionsstatus
  - Wann und mit welcher Stärke fand eine adjuvante Therapie statt? (RTX/RSO)
  - Erlitt der Patient ein Rezidiv nach adjuvanter Therapie?



## 4.3 Definition der einzelnen Variablen und Auswertung der Patientendaten

### 4.3.1 Diagnosestellung

Nach der Vorstellung am UKT und im Rahmen der TGCT-Diagnostik erhielt jeder Patient, sofern kein aktuelles externes Bild vorlag, eine bildgebende Aufnahme vorwiegend in Form von einer MRT. Die Diagnose eines TGCT wurde nur bei einer histopathologischen Bestätigung eines TGCT gestellt.

In unserem Kollektiv wurden alle Patienten ausgeschlossen, deren histopathologischer Befund allein nicht ausreichend auf einen TGCT hinwies und nur im Zusammenhang mit der Klinik und dem intraoperativen Befund mit einer TGCT-Diagnose gewertet werden hätte können.

Für den Zeitpunkt der Diagnose wurde hierbei das Datum des histologischen Berichtes verwendet. Bei Patienten, die bereits von extern die Diagnose eines TGCT erhalten hatten, wurde der Diagnosezeitpunkt mit Hilfe externer Unterlagen sowie der im Arztbrief dokumentierten Anamnese des Patienten bestimmt. Dabei bezog sich der Diagnosezeitpunkt immer auf den Zeitraum der histologisch gestellten TGCT-Diagnose und nicht auf den Symptombeginn.

### 4.3.2 Vorstellungsjahr

Das Vorstellungsjahr umfasste den Zeitpunkt, zu dem die Patienten sich am Universitätsklinikum Tübingen vorstellten und nachfolgend eine gesicherte TGCT-Diagnose erhielten.

### 4.3.3 Klassifizierung

Die Einteilung nach diffusem und lokalem TGCT erfolgte immer in der Zusammenschau mit dem histopathologischen Bericht, dem operativen Bericht, dem Tumorwachstumsverhaltens sowie der Bildgebung.

Führend hierbei war in erster Linie der histopathologische Bericht, der die Eigenschaften auf mikroskopischer Ebene bestätigen konnte. Für den DTGCT war ein stark infiltrierendes Wachstum mit Ausläufern, für den LTGCT ein scharf begrenztes Wachstum oder ein umkapselter Tumor hinweisgebend.

Bei fehlender histopathologischer Einteilung erfolgte die Einteilung makroskopisch anhand des Wachstumsverhaltens, einer operativ sichtbaren Tumorkapsel, der Begrenzung in der MRT sowie des Operationsberichtes.

Eine Wertung als diffuses TGCT erfolgte bei nicht klar abgrenzbaren Tumoren, die infiltratives Wachstum und keine Tumorkapsel aufwiesen.

Strukturenbeteiligungen, wie beispielsweise ein Knorpelschaden, hatten hierbei keine Aussagekraft, da diese in der Theorie durch beide Formen oder auch andere Faktoren verursacht werden können.

#### 4.3.4 Befallsmuster

Der Befall von Strukturen meint hierbei die Infiltration oder Beschädigung eines Gewebes wie Sehnen, Weichgewebe, Knorpel- und Knochengewebe durch den jeweiligen Tumor, wodurch diese teilweise oder vollständig entfernt oder operativ versorgt werden mussten.

#### 4.3.5 Körperregion

Während das „Hüftgelenk“ den Befall des Gelenkes meint, meint der Befall am „Femur“ einen TGCT-Tumor fernab des Hüftgelenks.

Unter einen Befall am „Fuß“ fallen hierbei alle Tumore, die sich unterhalb des Sprunggelenkes befinden.

Der „Sprunggelenks-“ Befall meint hierbei eine Tumorlokalisation an dem oberen als auch unteren Sprunggelenk.

#### 4.3.6 Artikulationsbeteiligung

Die Bezeichnung „intraartikulär“ meint hierbei einen im Gelenk befindlichen Tumor. Dabei ist eine zusätzliche extraartikuläre Beteiligung möglich. Alle Tumore ohne Artikulationsbeteiligung wurden als „extraartikulär“ gewertet. Kam der Tumor intra- als auch extraartikulär vor, wurde dies ebenfalls separat gelistet.

#### 4.3.7 Tumolvolumen

Die Tumorgroße ( $l \times h \times b = \text{cm}^3 = \text{ml} = \text{Milliliter}$ ) dient hierbei zur groben Orientierung und wurde bei internen Patienten ausgewertet (number of patients=NP=62, number of tumors=NT=63).

Dabei wurde das Volumen aller Resektate, die von einem Tumor stammten, addiert. Die Volumenangaben wurden den im Histologiebericht dokumentierten Abmessungen der Tumorsektate aus der Hauptexzisionsoperation entnommen. Die vorherigen Probeentnahmen eines Tumors, die im Rahmen einer Biopsie stattfanden, wurden nur in das Gesamtvolumen miteinbezogen, sofern sie mehr als 5ml umfassten und das Volumen maßgeblich beeinflusst hätten.

Die auf eine Biopsie nachfolgende Hauptresektionsoperation wurde meist etwa sechs bis acht Wochen später durchgeführt. Das Volumen der Tumore wurde für eine bessere Übersicht auf ganze Zahlen ohne Nachkommastelle gerundet.

Eine Patientin, bei der die Residualresektion erst elf Monate später stattfand, wurde von der Auswertung ausgeschlossen. Aufgrund des möglichen zwischenzeitlichen Wachstums des Tumors hätte keine Aussage über die wahre ursprüngliche Größe des Tumors getroffen werden können.

#### 4.3.8 Strukturbeteiligung

Eine Strukturbeteiligung wurde angenommen, wenn sich das Gewebe infiltriert zeigte und bei der Operation teilweise oder ganz mitentfernt werden musste. Von einem Knorpelschaden durch TGCT wurde gesprochen, wenn dieser nicht vordiagnostiziert war, eine andere Genese unwahrscheinlich und sich durch die Lokalisation des TGCT erklären ließ. Unter Knorpelschaden verstand man hierbei auch einen Meniskusschaden, der im Zusammenhang mit dem TGCT stand und sich zum Zeitpunkt der ersten Hauptresektionsoperation zeigte. Externe Patienten wurden von der Auswertung ausgeschlossen, da aufgrund mangelnder Dokumentation über externe Operationen keine sicheren Annahmen gemacht werden konnten.

#### 4.3.9 Zeitraum zwischen Erstmanifestation und Diagnosestellung

Der Zeitpunkt der Erstmanifestation wurde den Arztbriefen entnommen und stellt aufgrund der teils nicht exakten Angaben der Patienten nur eine grobe Orientierung dar.

Angaben seitens des Patienten mit „seit mehreren Jahren bestehend“ wurde in der Statistik unter „5 Jahre“ eingeordnet. Angaben wie „seit Monaten bestehend“ wurden unter „sechs Monate“ eingeordnet.

Die Diagnosestellung meint hierbei den Zeitpunkt der histopathologischen Bestätigung einer TGCT-Diagnose. Externe Patienten wurden nicht miteinbezogen.

#### 4.3.10 Prä- und postoperative Symptomatik

Die prä- und postoperative Symptomatik bezog sich auf die Operation, in der eine vollständige Tumorexzision erfolgte. Die Durchführung einer Tumorbiopsie wurde nicht als Operation gewertet und folglich nicht berücksichtigt.

Sofern nach vier bis acht Wochen eine zweite Operation aufgrund von Tumorrestgewebe erfolgen musste, wurden beide Operationen zu einer Operation zusammengefasst, ganzheitlich betrachtet und dabei der Zeitraum vor der ersten Operation als „präoperativ“ und der Zeitraum nach der zweiten Operation als „postoperativ“ festgelegt. Eine Patientin erhielt nach elf Monaten eine zweite Operation zur restlichen Tumorexzision, da die postoperative radiologische Bildgebung, die einen Residualtumor zeigte, erst vier Monate nach der ersten marginalen Resektion, aufgrund progredienter Symptomatik, durchgeführt wurde.

Als Sensibilitätsausfall wurden alle oberflächlichen Para- oder Hypästhesien im entsprechenden OP-Bereich gewertet.

Ein neurologischer Ausfall bezeichnet eine Schädigung der motorischen Nervenbahnen, die sich mit einem Schwächedefizit oder Funktionsverlust des Muskels zeigen.

#### 4.3.11 Prä- und postoperatives Bewegungsausmaß

Sowohl eine laut Arztbrief dokumentierte, subjektiv empfundene Bewegungseinschränkung, ein während der klinischen Untersuchung auffälliger Seitenunterschied oder auch Schmerzen bei einer endgradigen Flexion oder Extension wurden, unabhängig des Bewegungsgrades, unter eingeschränktem Bewegungsausmaß geführt.

Das postoperative Bewegungsausmaß wurde dem ersten postoperativen Bericht entnommen, in dem die Bewegungsgrade dokumentiert waren. Dieser Zeitpunkt betrug zwischen zwei bis sechs Wochen nach der Operation.

#### 4.3.12 Therapie

Die Therapie eines TGCT umfasste immer eine operative Exzision mit oder auch ohne zuvor durchgeführte Biopsien. Die Operation wurde entweder offen, arthroskopisch oder offen und arthroskopisch kombiniert durchgeführt. Eine Synovektomie wurde teilweise, vollständig oder in keiner Form durchgeführt.

Bei intraartikulärer Beteiligung wurde oft eine adjuvante Radiosynoviorthese empfohlen.

Es wurde die Annahme getroffen, dass der Operateur unabhängig von der Operationsmethode den Tumor makroskopisch vollständig entfernte, auch wenn dies nicht wortwörtlich im OP-Bericht dokumentiert war. In keinem Operationsbericht war eine makroskopische R2-Situation beschrieben worden.

#### 4.3.13 Operativer Zugangsweg und Operationsverfahren

Der „Hauptzugangsweg“ meint hierbei den operativen Zugang zum Tumor der vorwiegend oder allein zur Resektion verwendet worden ist. „Seitlich“ meint entweder einen lateralen oder auch medialen Zugang. Für die wissenschaftliche Auswertung wurde bei den Operationsverfahren nur das Knie- und Sprunggelenk betrachtet, da die geringe Anzahl anderer Gelenke keine Aussage oder einen Vergleich verschiedener Operationsverfahren ermöglicht hätten. Die starke

Limitierung ermöglichte ein eindeutiges Ergebnis, welches mit weiteren Studien in Vergleich gesetzt werden kann.

#### 4.3.14 Histopathologischer Resektionsbefund

Hierbei wurde der postoperative histopathologische Resektionsbefund der Operation, welche die vollständige Tumorentfernung als Ziel verfolgte, ausgewertet. Anhand des Pathologieberichtes wurde die un-/vollständige Entfernung des Tumors auf mikroskopischer Ebene, dem sogenannten R1- oder R0-Status, beurteilt. Bei fehlender Information oder unsicherer Bewertung aus dem Bericht über die Vollständigkeit der Resektion, wurde es unter „keine Angaben“, im Sinne eines nicht aussagekräftigen Berichtes, gelistet.

#### 4.3.15 Radiologischer Resektionsbefund

Zur Beurteilung des radiologischen Resektionsbefundes wurden alle postoperativen bildgebende Verfahren, welche bis maximal zwei bis drei Monate nach der Resektion erfolgten, in die Auswertung eingeschlossen. Nur ein radiologisch eindeutiger Restbefund wurde hierbei als „Restbefund“ gewertet, ein „fragliches Restgewebe“ meint hierbei einen unzureichenden Bericht, der Restgewebe nicht ausschließen lässt. Lediglich 30 von 63 Tumoren wurden postoperativ radiologisch untersucht. Bei 33 Tumoren wurde der Befund als fehlend vermerkt.

#### 4.3.16 Synovektomien

Um eindeutige Ergebnisse zu erhalten, wurden in Bezug auf das Operationsverfahren und folglich auf die Synovektomien nur Knie- und Sprunggelenke ausgewertet. Die Anzahl weiterer Gelenke war zu gering und hätten, wie bereits beschrieben, keinerlei Aussagekraft oder Vergleichswerte ermöglicht. Je nach Operationsprotokoll wurde die Synovektomie als umfangreich, teilweise oder nicht durchgeführt vermerkt. Ventrale

Synovektomien wurden vorwiegend arthroskopisch durchgeführt. Die dorsale Synovektomie wurde immer offen durchgeführt.

#### 4.3.17 Adjuvante Therapie

Unter einer adjuvanten Therapie verstand man die postoperative Durchführung einer RSO oder RTX. Nur wenn eine dieser adjuvanten Therapien nach der Tumoresektion durchgeführt wurde, wurde sie als „adjuvante Therapie“ gelistet. Adjuvante Therapien nach bereits erfolgten Rezidiven wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Es wurden die Anzahl und der Zeitpunkt der jeweiligen Durchführung, die Stärke der perkutanen Bestrahlung sowie das verwendete Pharmakon der RSO dokumentiert.

#### 4.3.18 Rezidive

Ein Rezidiv wurde nur als ein Rezidiv bestätigt, wenn es histologisch durch eine erneute Exzisionsoperation oder Biopsie nachgewiesen werden konnte und der Patient zuvor sechs Monate tumorfrei war. Gewebsvermehrungen ohne einen histologischen Anhalt auf einen erneuten TGCT wurden nicht als Rezidiv gewertet. Der Zeitpunkt des Rezidivs entsprach entweder dem Zeitraum der erneuten klinischen Symptomatik des Patienten oder bei Asymptomatischen dem Zeitpunkt des radiologischen Befundes. Die Wochenangaben dienen lediglich der groben Orientierung. Ein männlicher Patient wurde mit beiden Tumoren gelistet, dabei zeigte der diffuse Tumor ein Rezidiv, der lokale Tumor nicht.

Das letzte Follow-Up für die Rezidiverfassung erfolgte am 23.01.2023.

#### 4.4 Statistische Analyse und Methoden

Für die statistische Analyse wurde das SPSS-Programm der Version 29.0.1.1 verwendet. Die multivariate Analyse wurde von der Autorin selbstständig durchgeführt, nachdem eine Statistikberatung am UKT erfolgte.

Zunächst wurde eine ausführliche deskriptive Datenanalyse erstellt. Kategorische Variablen wurden in relativer und absoluter Häufigkeit dargestellt. Relevante Verteilungsbreiten (Standardabweichung), Mittelwerte, Spannweite, Minima und Maxima wurden bei metrischen Daten aufgeführt.

Die graphische Darstellung der Ergebnisse und Diskussion erfolgte in Balken-, Kreis- und Flussdiagrammen.

Für alle statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  bestimmt. Zur Veranschaulichung der rezidivfreien Überlebenszeit wurde das Kaplan-Meier-Verfahren mit Signifikanztest nach Mantel-Cox (Log Rang) verwendet und mit Hilfe des 95%-Konfidenzintervall (KI) angegeben.

Zusammenhänge unter einzelnen qualitativen, nicht-metrischen Variablen konnten durch den Pearson Chi-Quadrat Test aufgezeigt werden.

Da bei kleineren Patientengruppen der Chi-Quadrat-Test (erwartete Häufigkeit unter fünf bei mehr als 20% der Zellen) nicht geeignet ist, wurde hierfür der zweiseitige Fisher-Exakt-Test (FET) angewendet.

Rundungsfehler, die trotz Nachkommastellen auftraten, wurden mit einem \* markiert und kenntlich gemacht. Für eine Umrechnung von Wochen in Monaten wurde der Dividend 4,345 verwendet.

Unvollständige Patientendaten führten dazu, dass bestimmte Patienten bei den Auswertungen nicht berücksichtigt werden konnten. Nur vollständige Daten wurden bei den Auswertungen verwendet. Fehlende Daten über den Tumor oder den Patienten wurde mit Hilfe der jeweils vermerkten Gesamtanzahl kenntlich gemacht.



## 5 Ergebnisse

### 5.1 Gesamtgruppe

Zwischen 2006 und 2020 stellen sich am UKT insgesamt 81 Patienten mit 82 Tumoren, die histologisch eindeutig als TGCT gesichert werden konnten, vor. Dabei handelte es sich sowohl um Tumorneuerkrankungen als auch um Rezidive eines teilweise bereits vorbekannten TGCT. Bei 62 Patienten wurde die Erstdiagnose des TGCT am UKT gestellt. 19 Patienten waren bereits an anderen Krankenhäusern operativ therapiert worden und stellten sich am UKT mit einem Rezidiv vor. Zwei Patienten hatten zuvor eine extern falsche Diagnose erhalten, davon eine Patientin eine falsche Klassifizierung des TGCT-Typs.

#### 5.1.1 TGCT-Typ

Von 81 Patienten zeigten 44 Patienten einen lokalen TGCT-Befund und 36 Patienten einen diffusen.

Bei einem männlichen Patienten konnten zwei Tumore mit unterschiedlicher Typisierung festgestellt werden: ein diffuser Tumor von MT3 zu D4 verlaufend und ein nodulärer Tumor am OSG, in *Tab.3* gelistet unter „zwei Tumore“.

Die nodulären Tumore kamen mit 55% etwas häufiger vor als die diffusen Tumore mit 45%. Das grobe Verhältnis betrug 1:1 bzw 55% zu 45%.

**Tabelle 3** Anzahl der Tumore je Patient und TGCT-Typ, darunter ein Patient mit zwei Tumoren unterschiedlichen TGCT-Typs, 82 Tumore bei 81 Patienten, L/DTGCT = lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor

| Tumoranzahl pro Patient | Ein Tumor | Zwei Tumore | Gesamt    |
|-------------------------|-----------|-------------|-----------|
| LTGCT                   | 44 (55%)  | 1 (50%)     | 45 (55%)  |
| DTGCT                   | 36 (45%)  | 1 (50%)     | 37 (45%)  |
| Gesamt                  | 80 (100%) | 2 (100%)    | 82 (100%) |

### 5.1.2 Geschlechterverteilung

In unserem Patientenkollektiv konnte mit einem Anteil von 38,3% männlicher Patienten (31 Männer) und 61,7% weiblicher Patientinnen (50 Frauen) eine annähernde Geschlechterquote von 2:3 festgestellt werden.

Die 82 Tumore zeigten innerhalb eines TGCT-Typs eine unterschiedliche Geschlechterverteilung, wobei ein männlicher Patient, der beide TGCT-Formen in Form von zwei Tumoren aufwies, mit beiden Formen berücksichtigt wurde.

Lokale TGCT: w:m = 30:15 (2:1)

Diffuse TGCT: w:m = 20:17 (etwa 1:1)

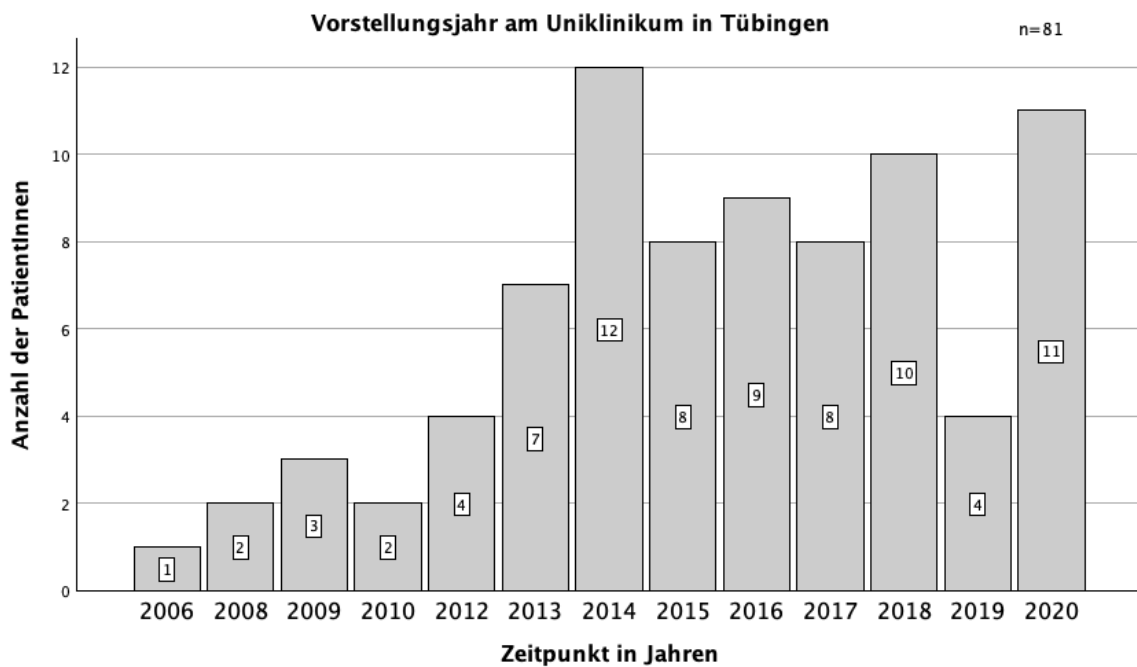
Während bei dem LTGCT etwa doppelt so viele Frauen wie Männer betroffen sind, ist das Geschlechterverhältnis bei dem DTGCT fast ausgeglichen.

**Tabelle 4** TGCT-Typ und deren Häufigkeit sortiert nach Geschlecht, (NP=number of patients=81), L/DTGCT=lokal/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor

| Patientenanzahl       | Weiblich | Männlich | Gesamt    |
|-----------------------|----------|----------|-----------|
| LTGCT                 | 30 (68%) | 14 (32%) | 44 (100%) |
| DTGCT                 | 20 (56%) | 16 (44%) | 36 (100%) |
| Beide Formen des TGCT | 0 (0%)   | 1 (100%) | 1 (100%)  |
| Gesamt                | 50 (62%) | 31 (38%) | 81 (100%) |

### 5.1.3 Vorstellungszeitraum am UKT

Die untenstehende *Abb. 4* zeigt, dass sich zwischen 2006 und 2020 die meisten Patienten im Jahr 2014 am UKT vorstellten. Es wurden alle Patienten berücksichtigt, bei denen eine TGCT-Diagnose im Verlauf am UKT gestellt wurde oder sie bereits diese Diagnose von extern erhalten hatten. Zwischen 2006 und 2014 ist ein deutlicher Zuwachs der Patientenvorstellungen zu vermerken. Die Anzahl der Vorstellungen hatte sich ab dem Jahr 2015 konstant erhöht, lediglich im Jahr 2019 ist eine verminderte Patientenzahl ermittelt worden.



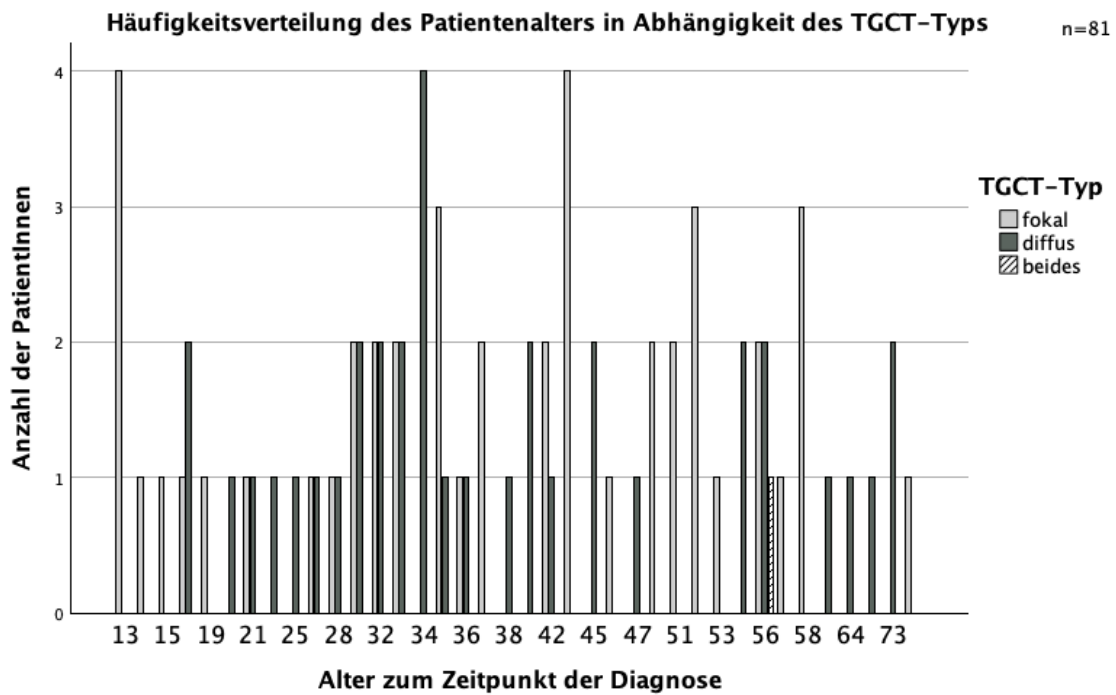
**Abbildung 4** Häufigkeitsverteilung aller Patientenvorstellungen mit tenosynovialen Riesenzelltumor am Uniklinikum in Tübingen zwischen 2006 und 2020 (n=NP=number of patients=81)

#### 5.1.4 Altersverteilung der Patienten

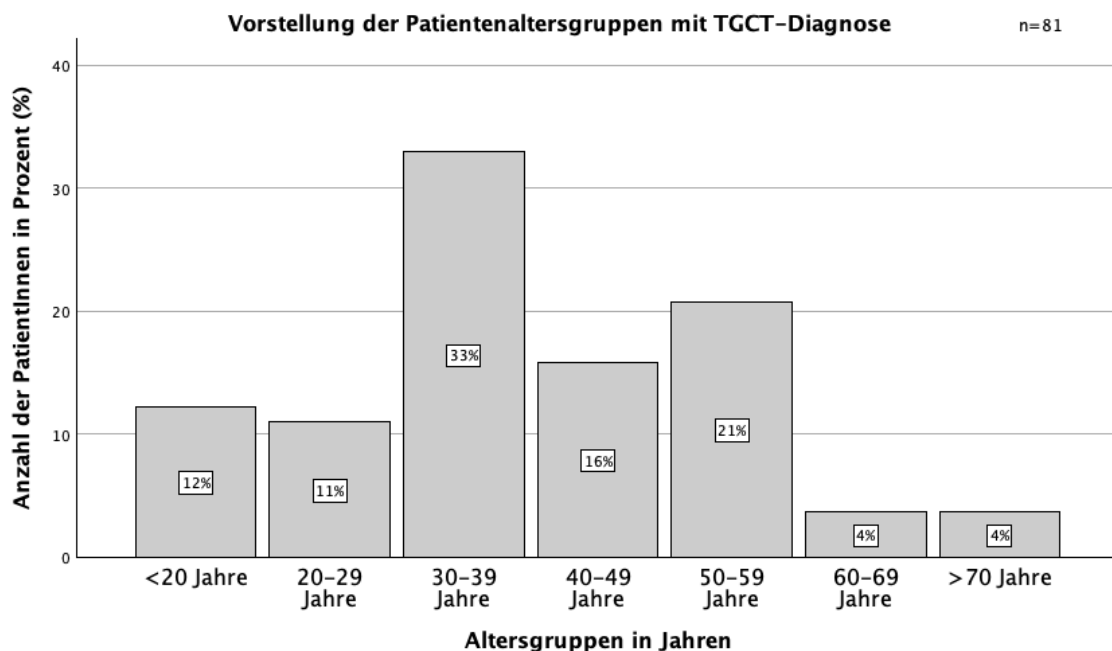
Während die Form des LTGCT häufig in sehr jungen Jahren (<20 Jahren) sowie in den Altersgruppen von 30 bis 39 Jahren sowie 50 bis 59 Jahren vertreten ist, zeigt sich der DTGCT in den Altersgruppen von 20 bis 29 Jahren sowie 30 bis 39 Jahren gehäuft. Der männliche Patient, der zwei Tumore aufwies, wurde in die Auswertung miteinbezogen. Nachfolgende *Abb. 5 bis 8* stellen die entsprechenden Häufigkeitsverteilung dar.

**Tabelle 5** Der Mittelwert, das Minimum, das Maximum, das häufigste Alter und die häufigste Altersgruppe der TGCT-Tumore je TGCT-Typ bezogen auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung der Tumore, L/DTGCT = lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor, SA=Standardabweichung, Min=Minimum, Max=Maximum (NT=number of tumors=82) \*gerundet auf eine Nachkommastelle

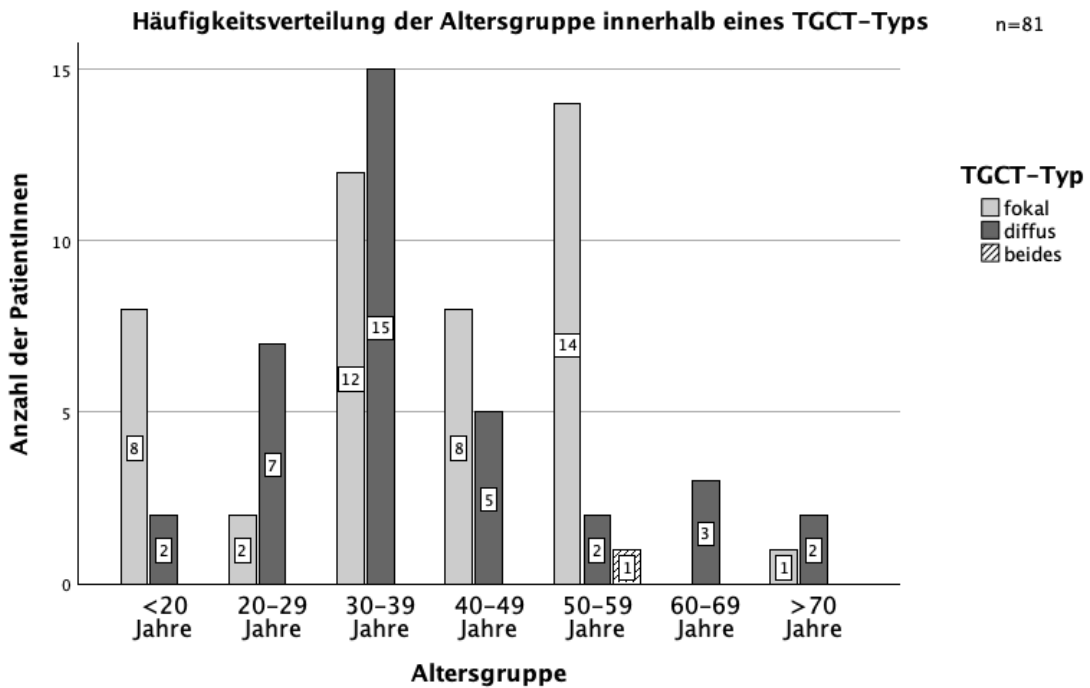
| Alter in Jahren | NT | Min | Max | Häufigstes Alter | Häufigste Altersgruppe | Mittelwert | SA*  | Varianz* |
|-----------------|----|-----|-----|------------------|------------------------|------------|------|----------|
| LTGCT           | 45 | 13  | 74  | 13 und 43        | 50-59                  | 38,4       | 15,3 | 234,4    |
| DTGCT           | 37 | 18  | 73  | 34               | 30-39                  | 40,3       | 15,4 | 237,5    |
| Gesamt          | 82 | 13  | 74  | 56               | 30-39                  | 39,26      | 15,3 | 233,8    |



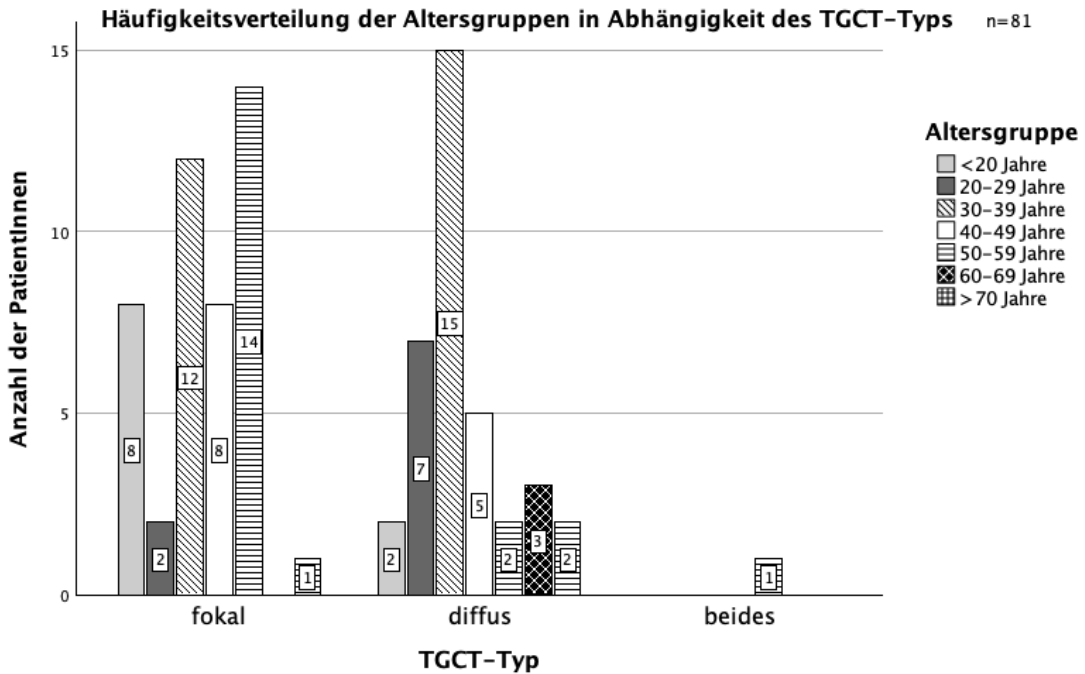
**Abbildung 5** Häufigkeiten des Patientenalters je nach Typ des tenosynovialen Riesenzelltumors (TGCT) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, (n=NP=number of patients=81)



**Abbildung 6** Verteilung der Patientenaltersgruppen unabhängig vom Typ des tenosynovialen Riesenzelltumors (TGCT) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, (n=NP=number of patients=81)



**Abbildung 7** Häufigkeitsverteilung der Altersgruppen je nach Typ des tenosynovialen Riesenzelltumors (TGCT) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, (n=NP=number of patients=81)



**Abbildung 8** Häufigkeitsverteilung der Altersgruppen der Patienten je nach Typ des tenosynovialen Riesenzelltumors (TGCT) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, (n=NP= number of patients=81)

### 5.1.5 Befallsmuster

#### 5.1.5.1 Körperseite und TGCT-Typ

Die Ergebnisse zeigen ein gleich häufiges Auftreten der Tumore je Körperseite. Innerhalb des TGCT-Typs zeigt sich mit jeweils etwa 60% eine Tendenz des LTGCT zur rechten Seite und des DTGCT zur linken Seite. Der Patient mit zwei Tumoren wurde mit beiden Lokalisationen der Tumore, am OSG sowie am Fuß, miteinbezogen.

**Tabelle 6** Anzahl der Tumore je Körperseite in Abhängigkeit des TGCT-Typs, number of tumors=82, L/DTGCT=lokal/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor

| Tumoranzahl | Links    | Rechts   | Gesamt    |
|-------------|----------|----------|-----------|
| LTGCT       | 19 (42%) | 26 (58%) | 45 (100%) |
| DTGCT       | 22 (59%) | 15 (41%) | 37 (100%) |
| Gesamt      | 41 (50%) | 41 (50%) | 82 (100%) |

#### 5.1.5.2 Körperseite und Geschlechterverteilung

Die Ergebnisse zeigen keine Präferenz im Zusammenhang mit einer Körperseite innerhalb eines Geschlechts. Das Links-Rechts-Verhältnis ist bei Männern als auch bei Frauen in etwa 1:1.

**Tabelle 7** Häufigkeitsverteilung des tenosynovialen Riesenzelltumors (TGCT) je nach Geschlecht und Körperseite, number of patients = 81

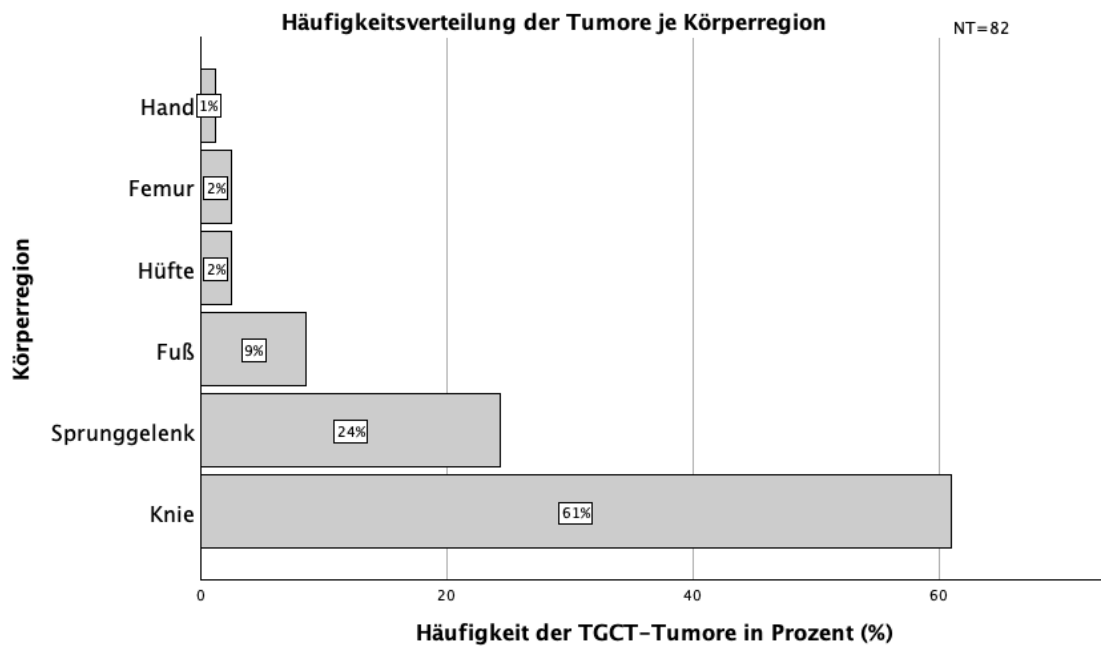
| Patientenanzahl | Links     | Rechts    | Gesamt    |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|
| männlich        | 17 (41%)  | 14 (35%)  | 31 (38%)  |
|                 | 17 (55%)  | 14 (45%)  | 31 (100%) |
| weiblich        | 24 (59%)  | 26 (65%)  | 50 (62%)  |
|                 | 24 (48%)  | 26 (52%)  | 50 (100%) |
| Gesamt          | 41 (100%) | 40 (100%) | 81 (100%) |
|                 | 41 (51%)  | 40 (49%)  | 81 (100%) |

### 5.1.5.3 Körperregion

Das Knie ist mit 61% mehrheitlich befallen, gefolgt vom Sprunggelenk und dem Fuß. In dem vorliegenden Kollektiv waren die Hüfte und der Handbereich am seltensten betroffen. Die *Tab. 8* und *Abb. 9* geben eine Übersicht über das Verhältnis der befallenen Körperregionen.

**Tabelle 8** Anzahl der Tumore an einer Körperregion in Abhängigkeit des Typs des tenosynovialen Riesenzelltumors (TGCT), Sprunggelenk bedeutet unteres Sprunggelenk (USG) und/oder oberes Sprunggelenk (OSG), number of tumors=82, \*Rundungsfehler

| Betroffene Körperregion | TGCT-Typ – Anzahl der Tumore |          |            |
|-------------------------|------------------------------|----------|------------|
|                         | lokal                        | diffus   | Gesamt     |
| Hüftgelenk              | 1 (1%)                       | 1 (1%)   | 2 (2%)     |
| Femur                   | 1 (1%)                       | 1 (1,2%) | 2 (2%)     |
| Knie                    | 26 (32%)                     | 24 (29%) | 50 (61%)   |
| Sprunggelenk            | 12 (15%)                     | 8 (10%)  | 20 (25%*)  |
| OSG mit USG             | 4 (5%)                       | 2 (2%)   | 6 (7%)     |
| Nur OSG                 | 6 (7%)                       | 6 (7%)   | 12 (14%*)  |
| Nur USG                 | 2 (2%)                       | 0 (0%)   | 2 (2%)     |
| Fuß                     | 4 (5%)                       | 3 (4%)   | 7 (9%)     |
| Hand                    | 1 (1%)                       | 0 (0%)   | 1 (1%)     |
| Gesamt                  | 45 (55%)                     | 37 (45%) | 82 (100%*) |



**Abbildung 9** Anzahl des tenosynovialen Riesenzelltumor (TGCT) in Abhängigkeit der Körperregion bei 82 Tumoren. Rundung der Ergebnisse auf keine Dezimalstelle zur besseren Veranschaulichung, (NT=number of tumors=82)

## 5.1.6 TGCT-Destruktionen und Besonderheiten

### 5.1.6.1 Knochen- oder Gelenkersatz oder Resektionsarthroplastik

Bei 81 Patienten zeigten sechs interne und drei externe Patienten einen großen Schaden durch den TGCT mit teils nachfolgendem Knochen- oder Gelenkersatz oder Resektionsarthroplastik. Die Zahlen stellen die Identifikationsnummer der Patienten dar.

- Eine Patientin (66, intern) erhielt an der Hüfte eine Osteotomie mit Spongiosaplastik und nachfolgend eine zementfreie Hüft-TEP ein Jahr später.
- Ein Patient (20, intern) erhielt eine Osteosynthese und Spongiosaplastik am Femur.
- Ein Patient (14, intern) erhielt eine Cheilektomie und Auffüllung des Calcaneus mit Fremdknochen.
- Ein Patient (4, intern) erhielt eine Resektionsarthroplastik am Zeh.
- Eine Patientin (22, intern) erhielt eine Periostlappenplastik mit Außenbandrekonstruktion.



- Eine Patientin (58, intern) erhielt eine zementierte Gemini Knie-TEP bei hinterer Kreuzbandinstabilität und Gonarthrose.
- Ein Patient (77, extern) erhielt eine Knie-TEP am UKT nach einer Synovektomie und RSO von extern.
- Eine Patientin (36, extern) erhielt im Verlauf eine Knie-TEP.
- Eine Patientin (60, extern) erhielt im Verlauf eine Resektionsarthroplastik am Zeh.

#### 5.1.6.2 Besonderheiten bei Patienten:

Als auffällig erschienen vor allem vier Patienten mit diffusem TGCT, die unter Bänderinstabilität litten oder leiden:

1. Eine Patientin (58, intern): Vorstellung mit hinterer Kreuzbandinstabilität nach Ruptur vor 45 Jahren und nachfolgendem Einsatz einer Knie-TEP am UKT.
2. Ein Patient (56, intern): hatte neun Jahre zuvor eine vordere Kreuzbandersatzplastik erhalten.
3. Eine Patientin (46, extern): hatte elf Jahre zuvor eine vordere Kreuzbandersatzplastik erhalten.
4. Eine Patientin (51, intern): hatte 25 Jahre zuvor eine vordere Kreuzbandersatzplastik erhalten.

Ein Patient (73, extern) erlitt einen diffusen TGCT bei Zustand nach Knie-TEP.

Eine Patientin (67, intern) wies einen freien Gelenkkörper bei TGCT im Kniegelenk auf.

Bei einem Patienten (64, intern) bestätigte sich eine Osteochondrosis dissecans an der lateralen Talusrolle, ein TGCT im OSG und ein ventraler Knochensporn.

## 5.2 Interne Patienten

Die nachfolgende Auswertung bezieht sich nur auf die 62 internen Patienten mit 63 Tumoren, bei denen eine Erstvorstellung am UKT stattfand oder der Tumor noch nicht in einem anderen Krankenhaus zuvor invasiv exzidiert worden war.

### 5.2.1 Zeitraum zwischen Erstmanifestation und Diagnosestellung

Die durchschnittliche Zeit zwischen Erstmanifestation und Diagnosestellung betrug 65 Wochen (etwa 15 Monate).

**Tabelle 9** Zeit in Wochen zwischen der Erstmanifestation und der Diagnosestellung bei 62 Patienten mit insgesamt 63 Tumoren, Min=Minimum, Max=Maximum, SA=Standardabweichung

| Zeit in Wochen                | Min | Max | Mittelwert | SA     | Varianz  |
|-------------------------------|-----|-----|------------|--------|----------|
| 63 Tumore und<br>62 Patienten | 0   | 300 | 64,92      | 80,167 | 6426,816 |

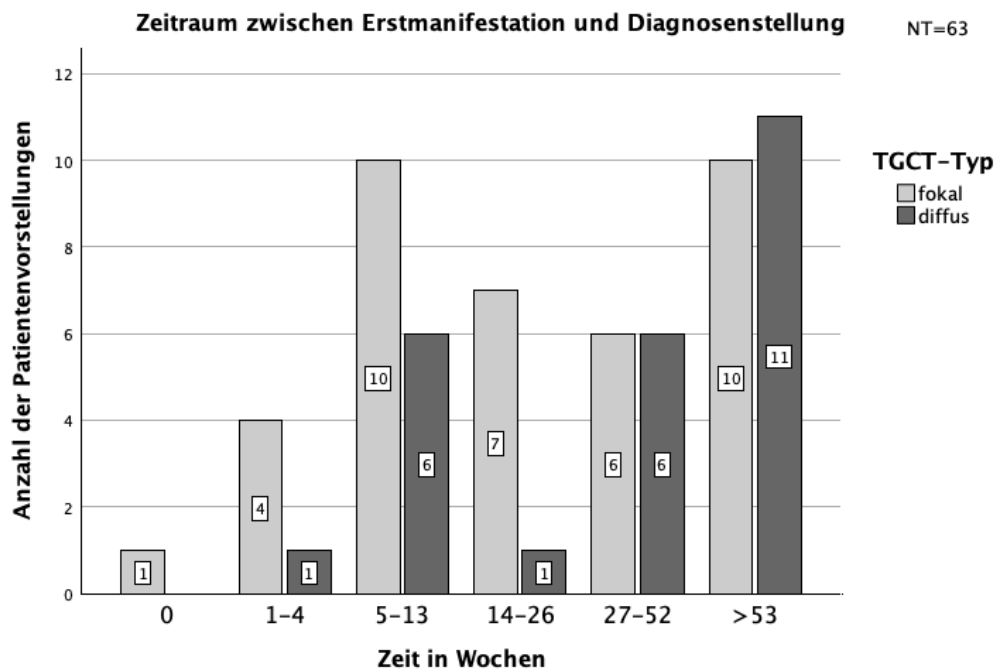
Die unten aufgeführte *Tab. 10* sowie *Abb. 10* veranschaulicht, dass bei etwa 1/3 der Patienten die Diagnosestellung nach etwa drei Monaten erfolgte. 1/3 der Patienten wurden vorstellig, nachdem sie bereits seit einem Jahr an Symptomen litten.

Die Vorstellung von Patienten mit einem diffusen Tumor erfolgte zum Großteil zu einem späteren Zeitpunkt, davon 44% erst nach über einem Jahr.

Der Patient mit zwei Tumoren wurde mit seiner Vorstellung für beide Tumore extra gelistet.

**Tabelle 10** Zeitraum zwischen der Erstmanifestation und der Diagnosestellung des Tumors eines tenosynovialen Riesenzelltumors, number of tumors=63

| Zeitraum     | LTGCT     | DTGCT     | Gesamt    |
|--------------|-----------|-----------|-----------|
| 0 Wochen     | 1 (3%)    | 0 (0%)    | 1 (2%)    |
| 1-4 Wochen   | 4 (11%)   | 1 (4%)    | 5 (8%)    |
| 5-13 Wochen  | 10 (26%)  | 6 (24%)   | 16 (25%)  |
| 14-26 Wochen | 7 (18%)   | 1 (4%)    | 8 (13%)   |
| 27-52 Wochen | 6 (16%)   | 6 (24%)   | 12 (19%)  |
| ≥ 1 Jahr     | 10 (26%)  | 11 (44%)  | 21 (33%)  |
| Gesamt       | 38 (100%) | 25 (100%) | 63 (100%) |



**Abbildung 10** Zeitraum zwischen Erstmanifestation und Diagnosenstellung bei TGCT-Tumoren in Abhängigkeit des TGCT-Typs bei 63 Tumoren; TGCT=tenosynovialer Riesenzelltumor, (NT=number of tumors=63)

### 5.2.2 Prä- und postoperative Symptomatik

Für diese Statistik wurden 59 interne Patienten mit jeweils einem Tumor miteinbezogen. Zwei Patienten wurden aus der Wertung genommen aufgrund fehlender Informationen und postoperativer Wiedervorstellung. Der Patient mit zwei Tumoren wurde aus der Wertung genommen, da die Symptomatik in den Dokumenten nicht eindeutig zwischen den zwei verschiedenen Tumoren abgrenzbar war.

Mehr als die Hälfte der Patienten wies präoperativ eine objektivierbare Schwellung auf und gaben Schmerzen an. Diese Symptomatik besserte sich bei LTGCT postoperativ bei ca. 5% der Patienten. Diffuse Tumore zeigten postoperativ tendenziell eine ausgeprägtere Symptomatik. Im Vergleich zu präoperativ gaben postoperativ etwa vierfach so viele Patienten Hyp- oder Parästhesien an. Zwei Patienten erlitten postoperativ neurologische Ausfälle in

Form einer Quadricepsparese oder Fußheberschwäche mit Stabilisationschwäche ohne notwendige nachfolgende Operation.

Die Häufigkeit von neurologischen Ausfällen sowie Sensibilitätsstörungen zeigte bei beiden TGCT-Formen ähnliche Ergebnisse.

Eine Patientin wies im Verlauf Wundheilungsstörungen im Sinne einer prolongierten Wundheilung auf. Eine erneute Operation war nicht notwendig.

Kein Patient zeigte eine B-Symptomatik. Es musste kein Patient aufgrund postoperativer Komplikationen erneut operiert werden.

**Tabelle 11** Häufigkeitsverteilung der prä- und postoperativen klinischen Symptomatik von 59 Patienten je nach Typ des tenosynovialen Riesenzelltumor (TGCT), number of patients=59

| Patientenanzahl        | TGCT-Typ | präoperativ             | Gesamt      | postoperativ | Gesamt      |
|------------------------|----------|-------------------------|-------------|--------------|-------------|
| Schmerz                | diffus   | 15 (43%)                | 35<br>(59%) | 11 (39%)     | 28<br>(47%) |
|                        | lokal    | 20 (57%)                |             | 17 (61%)     |             |
| Rötung                 | diffus   | 0 (0%)                  | 1<br>(2%)   | 2 (67%)      | 3<br>(5%)   |
|                        | lokal    | 1 (100%)                |             | 1 (33%)      |             |
| Schwellung             | diffus   | 18 (46%)                | 39<br>(66%) | 12 (40%)     | 30<br>(51%) |
|                        | lokal    | 21 (54%)                |             | 18 (60%)     |             |
| Überwärmung            | diffus   | 0 (0%)                  | 1<br>(2%)   | 1 (33%)      | 3<br>(5%)   |
|                        | lokal    | 1 (100%)                |             | 2 (67%)      |             |
| Neurologische Ausfälle | diffus   | 0 (0%)                  | 0<br>(0%)   | 1 (50%)      | 2<br>(3%)   |
|                        | lokal    | 0 (0%)                  |             | 1 (50%)      |             |
| Sensibilitätsstörungen | diffus   | 2 (67%)                 | 3<br>(5%)   | 6 (55%)      | 11<br>(19%) |
|                        | lokal    | 1 (33%)                 |             | 5 (45%)      |             |
| Gesamt                 | diffus   | von 59 Patienten (100%) |             |              |             |
|                        | lokal    |                         |             |              |             |

### 5.2.2.1 Symptomatik in Bezug auf Geschlecht und TGCT-Typ

Das Gesamtergebnis in der Tab. 12 bezieht sich auf alle 59 Patienten und deren prozentualen Anteil, welcher eine bestimmte Symptomatik aufwies. Innerhalb der fokalen und diffusen TGCT wurde der Anteil innerhalb der Symptomatik berechnet, um eine Mehrheit in Bezug auf eine Form verifizieren zu können. Die

Schwellung und die Schmerzen stellten bei beiden Geschlechtern die meisten Beschwerden dar.

Während 2/3 der Frauen präoperativ am häufigsten über Schmerzen klagten, zeigten 2/3 der Männer eine Schwellung.

**Tabelle 12** Häufigkeitsverteilung der prä- und postoperativen klinischen Symptomatik je nach TGCT-Typ (tenosynovialer Riesenzelltumor) und Geschlecht (männlich(m), weiblich (w)) bei 59 Patienten (23m, 36w)

| Geschlecht             | Weiblich  |          | Männlich  |          | TGCT-Typ |
|------------------------|-----------|----------|-----------|----------|----------|
|                        | Prä-OP    | Post-OP  | Prä-OP    | Post-OP  |          |
| Prä-/ post-operativ    | Prä-OP    | Post-OP  | Prä-OP    | Post-OP  |          |
|                        |           |          |           |          |          |
| Schmerz                | 9 (25%)   | 7 (19%)  | 6 (60%)   | 4 (40%)  | diffus   |
|                        | 16 (44%)  | 11 (31%) | 4 (40%)   | 6 (60%)  | lokal    |
| Gesamt                 | 25 (69%)  | 18 (50%) | 10 (43%)  | 10 (43%) | beide    |
| Rötung                 | 0 (0%)    | 2 (6%)   | 0 (0%)    | 0 (0%)   | diffus   |
|                        | 0 (0%)    | 0 (0%)   | 1 (4%)    | 1 (4%)   | lokal    |
| Gesamt                 | 0 (0%)    | 2 (6%)   | 1 (4%)    | 1 (4%)   | beide    |
| Schwellung             | 9 (25%)   | 6 (17%)  | 9 (39%)   | 6 (26%)  | diffus   |
|                        | 14 (39%)  | 10 (28%) | 7 (30%)   | 8 (35%)  | lokal    |
| Gesamt                 | 23 (64%)  | 16 (44%) | 16 (70%)  | 14 (61%) | beide    |
| Überwärmung            | 0 (0%)    | 0 (0%)   | 0 (0%)    | 1 (4%)   | diffus   |
|                        | 1 (3%)    | 0 (0%)   | 0 (0%)    | 2 (9%)   | lokal    |
| Gesamt                 | 1 (3%)    | 0 (0%)   | 0 (0%)    | 3 (13%)  | beide    |
| B - Symptomatik        | 0 (0%)    | 0 (0%)   | 0 (0%)    | 0 (0%)   | diffus   |
|                        | 0 (0%)    | 0 (0%)   | 0 (0%)    | 0 (0%)   | lokal    |
| Gesamt                 | 0 (0%)    | 0 (0%)   | 0 (0%)    | 0 (0%)   | beide    |
| Neurologische Ausfälle | 0 (0%)    | 1 (3%)   | 0 (0%)    | 0 (0%)   | diffus   |
|                        | 0 (0%)    | 1 (3%)   | 0 (0%)    | 0 (0%)   | lokal    |
| Gesamt                 | 0 (0%)    | 2 (6%)   | 0 (0%)    | 0 (0%)   | beide    |
| Sensibilitätsstörungen | 2 (6%)    | 2 (6%)   | 0 (0%)    | 4 (17%)  | diffus   |
|                        | 0 (0%)    | 2 (6%)   | 1 (4%)    | 3 (13%)  | lokal    |
| Gesamt                 | 2 (6%)    | 4 (11%)  | 1 (4%)    | 7 (30%)  | beide    |
| Gesamt                 | 36 (100%) |          | 23 (100%) |          | 59       |

### 5.2.3 Bewegungseinschränkung aller Gelenke

Insgesamt verursachten von 63 Tumoren 30% eine subjektiv oder klinisch auffällige Bewegungseinschränkung. Es ist kein Unterschied innerhalb einer TGCT-Gruppe verifizierbar.

**Tabelle 13** Häufigkeitsverteilung einer Bewegungseinschränkung, sowohl subjektiv als auch klinisch, in Abhängigkeit des TGCT-Tumors bei 63 Tumoren; L/DTGCT = lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor, number of tumors=63

| Bewegung | eingeschränkt | uneingeschränkt | Gesamt    |
|----------|---------------|-----------------|-----------|
| LTGCT    | 11 (29%)      | 27 (71%)        | 38 (100%) |
| DTGCT    | 8 (32%)       | 17 (68%)        | 25 (100%) |
| Gesamt   | 19 (30%)      | 44 (70%)        | 63 (100%) |

Insgesamt zeigten über doppelt so viele Patienten eine Einschränkung der Flexion als der Extension.

**Tabelle 14** Anzahl der Tumore, die präoperativ ein Defizit im Bewegungsausmaß bei Streckung (Extension) und Beugung (Flexion) in Abhängigkeit der TGCT-Form aufzeigten; L/DTGCT = lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor, n=number of tumors=63 \*Rundungsfehler

| Defizite | Extension | Flexion  | Extension und Flexion | Kein Defizit | Gesamt     |
|----------|-----------|----------|-----------------------|--------------|------------|
| LTGCT    | 2 (5%)    | 8 (21%)  | 1 (3%)                | 27 (71%)     | 38 (100%)  |
| DTGCT    | 3 (12%)   | 5 (20%)  | 0 (0%)                | 17 (68%)     | 25 (100%)  |
| Gesamt   | 5 (8%)    | 13 (21%) | 1 (2%)                | 44 (70%)     | 63 (101%)* |

### 5.2.4 Artikulationsbeteiligung

Insgesamt waren 43 Tumore intraartikulär und 22 Tumore extraartikulär gelegen. Hierbei kamen zwei Tumore sowohl intra- als auch extraartikulär vor.

Das Verhältnis zwischen dem intra- und extraartikulären Tumorkommen betrug innerhalb der LTGCT etwa 3:2. Das Ergebnis der DTGCT zeigte sich ausgeglichener.

Der Patient mit zwei Tumoren wurde hierbei mit dem fokalen, intraartikulären Tumor am OSG und mit dem extraartikulären DTGCT am Fuß separat gelistet.

**Table 15** Artikulationsbeteiligung der TGCT-Tumore je nach Geschlecht und Typ der tenosynovialen Riesenzelltumoren (TGCT), number of tumors=63

| Geschlecht | TGCT<br>-Typ | Artikulationsbeteiligung der Tumore |                |         |           |
|------------|--------------|-------------------------------------|----------------|---------|-----------|
|            |              | Intraartikulär                      | extraartikulär | beides  | Gesamt    |
| Männlich   | lokal        | 8 (67%)                             | 4 (33%)        | 0 (0%)  | 12 (100%) |
|            | diffus       | 7 (54%)                             | 4 (31%)        | 2 (15%) | 13 (100%) |
|            | Gesamt       | 15 (60%)                            | 8 (32%)        | 2 (8%)  | 25 (100%) |
| Weiblich   | lokal        | 19 (73%)                            | 7 (27%)        | 0 (0%)  | 26 (100%) |
|            | diffus       | 7 (58%)                             | 5 (42%)        | 0 (0%)  | 12 (100%) |
|            | Gesamt       | 26 (68%)                            | 12 (32%)       | 0 (0%)  | 38 (100%) |
| Gesamt     | lokal        | 27 (71%)                            | 11 (29%)       | 0 (0%)  | 38 (100%) |
|            | Diffus       | 14 (56%)                            | 9 (36%)        | 2 (8%)  | 25 (100%) |
|            | Gesamt       | 41 (65%)                            | 20 (32%)       | 2 (3%)  | 63 (100%) |

### 5.2.5 Strukturenbeteiligung

Insgesamt wurde bei 33 von 63 Tumoren (52%) intraoperativ eine Destruktion des umliegenden Gewebes detektiert. Unter den Strukturenbeteiligungen zeigt sich die LTGCT mit 55% häufiger. Innerhalb einer Tumorform zeigten die DTGCT mit 60% eine höhere Rate als die LTGCT mit 47%.

Von den 33 Tumoren, die umliegende Strukturen infiltrierte und dadurch schädigten, zeigte die Mehrheit der Tumore mit 55% einen Knorpelschaden und nachfolgend mit 36% eine Sehnen- oder Bänderinfiltration.

Für den Patienten mit zwei Tumoren wurde der noduläre Tumor ohne Strukturenbeteiligung und der diffuse Tumor mit Strukturenbeteiligung separat gelistet.

**Table 16** Häufigkeit einer Strukturenbeteiligung bei TGCT-Tumoren je nach Typ; number of tumors=63, L/DTGCT = lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor

| Strukturenbeteiligung | LTGCT     | DTGCT     | Gesamt    |
|-----------------------|-----------|-----------|-----------|
| Ja                    | 18 (47%)  | 15 (60%)  | 33 (52%)  |
| Nein                  | 20 (53%)  | 10 (40%)  | 30 (48%)  |
| Gesamt                | 38 (100%) | 25 (100%) | 63 (100%) |

**Table 17** Häufigkeitsverteilung der jeweiligen betroffenen Strukturen durch einen tenosynovialen Riesenzelltumor, number of tumors =33

| Strukturenbeteiligung | Tumoranzahl |
|-----------------------|-------------|
| Sehnen/Bänder         | 12 (36%)    |
| Knorpel               | 18 (55%)    |
| Knochen               | 7 (21%)     |
| Hoffasche Fettkörper  | 5 (15%)     |
| Weichteilschaden      | 2 (6%)      |
| Gesamt                | 33 (100%)   |

### 5.2.6 Tumorgroße

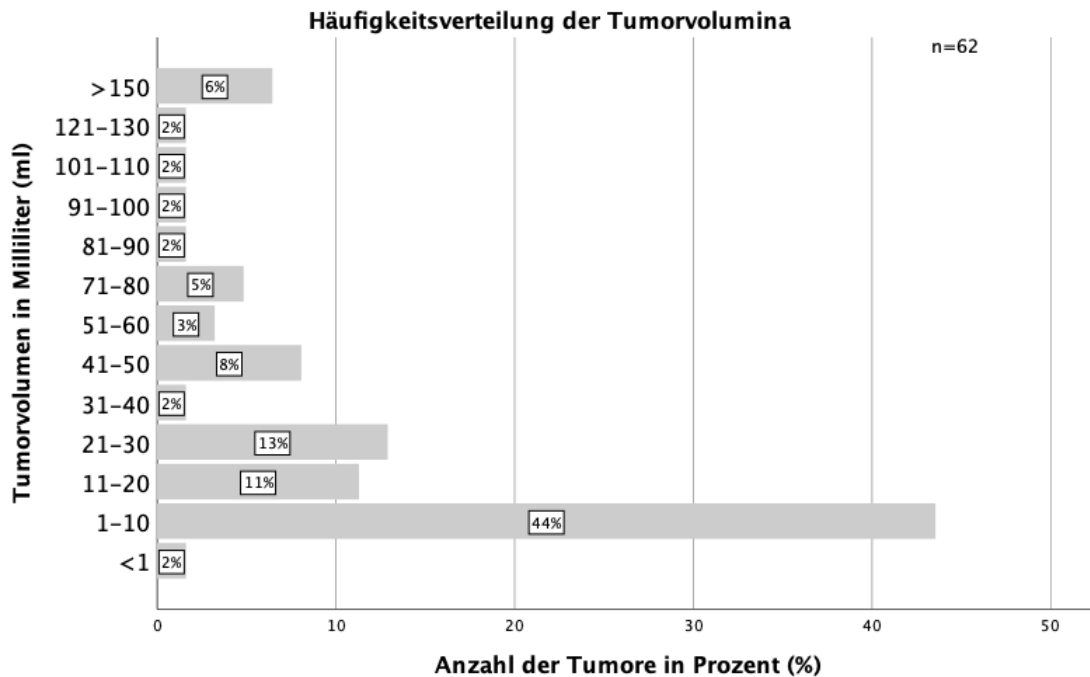
Durchschnittlich umfassten 62 auswertbare Tumore ein Volumen von 49ml. Der DTGCT umfasste das größte Volumen mit 445ml, der LTGCT das kleinste mit 0,22 ml. Durchschnittlich ist der DTGCT mehr als dreimal so groß wie der LTGCT.

**Table 18** Tumolvolumen in Abhängigkeit von der TGCT-Form mit Minimum (Min), Maximum (Max), Mittelwert und Standardabweichung (SA) bei 62 Tumoren L/DTGCT = lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor, ml=Milliliter, n=numbers of tumors=62

| Tumolvolumen<br>in ml | Min | Max | Mittelwert | SA      |
|-----------------------|-----|-----|------------|---------|
| LTGCT                 | 0   | 177 | 21,84      | 34,519  |
| DTGCT                 | 1   | 445 | 76,44      | 119,060 |
| Gesamt                | 0   | 445 | 43,85      | 83,723  |

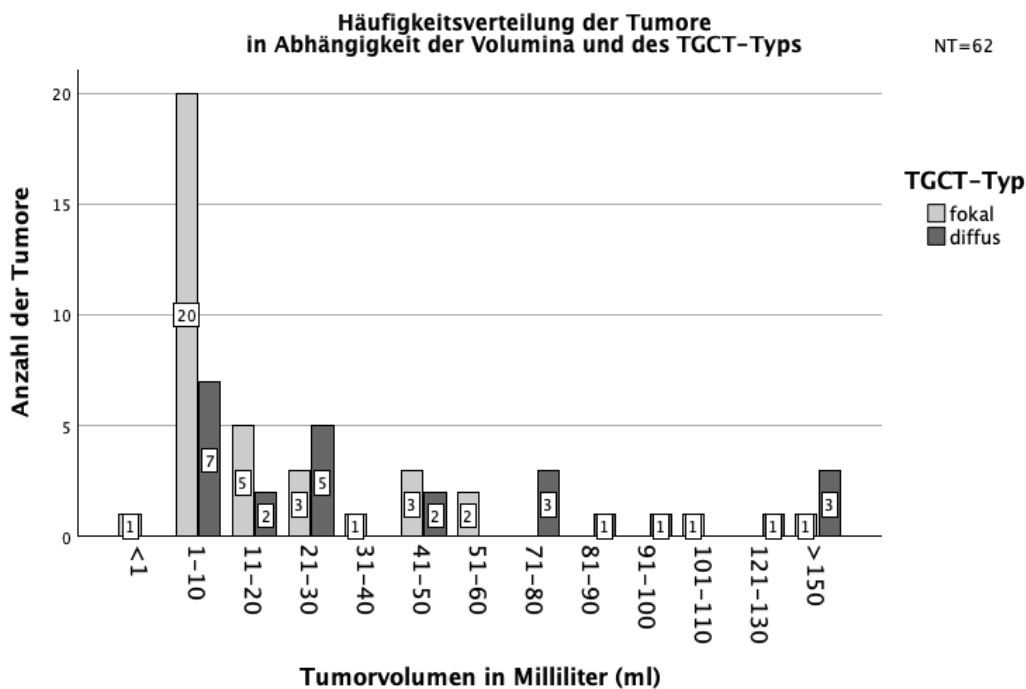


Durch die nachfolgende *Abb. 11* über die Häufigkeitsverteilung der Tumorumfänge zeigt sich, dass mit 44% die Mehrheit der Tumore ein Volumen von 1ml bis 10ml umfasste. Tumore über 150ml waren mit 6% keine absolute Minderheit. Insgesamt zeigte die Mehrheit der Tumore mit 79% ein Volumen von bis zu 50ml.



**Abbildung 11** Häufigkeitsverteilung der Tumorumfänge in Milliliter (ml) der TGCT-Tumore bei 61 Patienten mit 62 Tumoren; TGCT = tenosynovialer Riesenzelltumore, n=number of tumors=62, Rundung der Prozente ohne Dezimalstelle

Die untenstehende *Abb. 12* zeigt, dass drei der vier Tumore, die ein Volumen von über 150ml umfassten, diffuser Art waren. Die diffusen Tumore wiesen ein tendenziell höheres Volumen auf, während bei den fokalen Tumoren mehr als die Hälfte der Tumore (20 von 37) ein Volumen zwischen 1ml und 10ml aufwiesen. Ein Tumorumfang von mehr als 70ml war mit neun Tumoren (36%) bei den DTGCT und mit zwei Tumoren (5%) bei den LTGCT zu finden.



**Abbildung 12** Häufigkeitsverteilung der Tumore in Abhängigkeit des TGCT-Typs und des Tumolvolumens; TGCT=tenosynovialer Riesenzelltumor (NT=number of tumors=62)

### 5.2.7 Assoziation mit Traumata

Insgesamt war bei sieben (12%) von 58 Tumoren ein positives Traumaereignis anamnestisch dokumentiert worden. Tendenziell zeigte sich bei LTGCT häufiger eine Traumaanamnese als bei diffusen TGCT.

Der Patient mit zwei Tumoren wurde mit beiden Tumoren in die Wertung miteinbezogen.

**Tabelle 19** Häufigkeitsverteilung der Tumore und einem vorherigen Traumaereignis in Abhängigkeit des TGCT-Typs (L/DTGCT=lokal/diffuse tenosynoviale Riesenzellumore) number of tumors=58

| Tumoranzahl | Trauma  | Kein Trauma | Gesamt    |
|-------------|---------|-------------|-----------|
| DTGCT       | 2 (8%)  | 22 (92%)    | 24 (100%) |
| LTGCT       | 5 (15%) | 29 (85%)    | 34 (100%) |
| Gesamt      | 7 (12%) | 51 (88%)    | 58 (100%) |

### 5.2.8 Postoperatives Bewegungsausmaß

Vollständige Daten konnten bei 36 internen Patienten (n=36) erhoben werden. Die zu bewertende postoperative Range of Motion (ROM) bezog sich jeweils auf das Hüft-, Knie- oder Sprunggelenk, sowie den Fuß oder die Hand. Mit 69% wies die Mehrheit ein postoperativ schlechteres Bewegungsausmaß auf. Tendenziell zeigte der LTGCT häufiger ein unverändertes oder besseres Outcome als präoperativ. Unter den 25 Patienten, die postoperativ ein schlechteres Ergebnis vorwiesen, wurden 19 offen, drei arthroskopisch und drei mit einem kombinierten Verfahren operiert. Nach dem offenen, arthroskopischen oder kombinierten Verfahren zeigte sich innerhalb des jeweiligen Verfahrens eine Verschlechterung von 63%, 33% und 75% der ROM.

**Table 20** Ergebnis des postoperativen Bewegungsausmaßes im Vergleich zu präoperativ bei 36 Patienten mit 36 Tumoren in Abhängigkeit des TGCT-Typs (L/DTGCT = lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor) number of patients=36

| Bewegungsausmaß | LTGCT    | DTGCT    | Gesamt    |
|-----------------|----------|----------|-----------|
| besser          | 3 (75%)  | 1 (25%)  | 4 (100%)  |
| Schlechter      | 13 (52%) | 12 (48%) | 25 (100%) |
| unverändert     | 5 (71%)  | 2 (29%)  | 7 (100%)  |
| Gesamt          | 21 (58%) | 15 (42%) | 36 (100%) |

Bei 4 Patienten konnte eine Bewegungsausmaßverbesserung gemessen werden. Sieben Patienten zeigten keine Verschlechterung der ROM.

**Table 21** Häufigkeitsverteilung der Verbesserung des Bewegungsausmaß in Grad je nach TGCT-Typ (L/DTGCT = lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor), number of patients =11

| TGCT-Typ/<br>Bewegungsausmaß<br>in Grad | 0°      | 10 °    | 20 °    | 40 °    | Gesamt    |
|---|---------|---------|---------|---------|-----------|
| LTGCT                                   | 2 (40%) | 2 (40%) | 1 (20%) | 0 (0%)  | 5 (100%)  |
| DTGCT                                   | 5 (83%) | 0 (0%)  | 0 (0%)  | 1 (17%) | 6 (100%)  |
| Gesamt                                  | 7 (64%) | 2 (18%) | 1 (9%)  | 1 (9%)  | 11 (100%) |

## 5.2.9 Rezidive und ihre Einflussfaktoren

### 5.2.9.1 TGCT-Typ

Insgesamt lag im vorliegenden Kollektiv eine Rezidivrate von 13% (n=8) vor, darunter waren zwei von acht Rezidiven lokaler Art und sechs von acht Rezidiven diffuser Art. Innerhalb eines TGCT-Typs wies der DTGCT mit 24% eine höhere Rezidivrate als der LTGCT mit 5% auf.

Ein Patient erlitt bei diffusem TGCT zwei Rezidive im Abstand von 26 und 88 Monaten postoperativ (Follow-Up-Zeit 408 Wochen). Bei diesem Patienten wurde das erste Rezidiv in die Auswertung miteinbezogen. Der exakte Test nach Fisher zeigt hierbei eine zweiseitige Signifikanz von 0,05 und ist statistisch nicht signifikant.

**Tabelle 22** Häufigkeitsverteilung der Rezidive in Abhängigkeit vom TGCT-Typ (L/DTGCT=lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor), number of tumors=63

| Tumoranzahl | Rezidiv | Kein Rezidiv | Gesamt    |
|-------------|---------|--------------|-----------|
| LTGCT       | 2 (5%)  | 36 (95%)     | 38 (100%) |
| DTGCT       | 6 (24%) | 19 (76%)     | 25 (100%) |
| Gesamt      | 8 (13%) | 55 (87%)     | 63 (100%) |

### 5.2.9.2 Geschlecht, Alter, Trauma

Insgesamt kam bei acht Tumoren (13%) von 62 internen Patienten mit 63 Tumoren ein Rezidiv auf. Darunter waren vier Männer und vier Frauen, welches einem Anteil von 16% und 11% innerhalb des Geschlechts entspricht.

Die Rezidive wurden im Alter von 13 bis 68 Jahren erlitten. Es ergibt sich kein Hinweis auf eine Altersabhängigkeit.

Eine positive Traumaanamnese konnte lediglich bei einem von acht Rezidiven festgestellt werden. Ein Trauma korrelierte bei einem p-Wert von 1 nach zweiseitigem Fisher-Test nicht mit dem Auftreten eines Rezidivereignisses.

### 5.2.9.3 Follow-Up Zeit

Die durchschnittliche Follow-Up-Zeit betrug 75,56 Wochen (ca. 1,5 Jahre). Das längste Follow-Up betrug mit 408 Wochen fast acht Jahre. Elf Patienten waren lediglich zwei Wochen postoperativ vorstellig.

Die Rezidive erfolgten durchschnittlich nach 53,75 Wochen (etwa einem Jahr) mit einer Range von 84 Wochen und mittlerem Follow-Up von 143 Wochen. Die Rezidive der Knie- und Sprunggelenke traten durchschnittlich nach 65 Wochen (1 Jahr und 3 Monate) auf. Wie in der nachfolgenden *Tab. 23* ersichtlich, war das frühe Auftreten eines Rezidivs nicht auf eine bestimmte Lokalisation begrenzt.

**Tabelle 23** Anzahl und Lokalisation der Tumore aller Gelenke und ihr Rezidivzeitpunkt in Wochen (postoperativ)  $n = \text{number of tumors} = 8$

| Rezidivzeitpunkt in Wochen | Anzahl der Tumore | Lokalisation der Tumore |
|----------------------------|-------------------|-------------------------|
| 28                         | 1                 | Knie                    |
| 30                         | 1                 | Fuß                     |
| 32                         | 2                 | Sprunggelenk und Femur  |
| 40                         | 1                 | Hüfte                   |
| 52                         | 1                 | Knie                    |
| 104                        | 1                 | Sprunggelenk            |
| 112                        | 1                 | Knie                    |

### 5.2.9.4 Diagnosezeitpunkt des Rezidiv

Bei mehr als der Hälfte der Rezidive umfasste die Dauer zwischen Erstmanifestation und Diagnosestellung bis zu drei Monate, bei 25% der Rezidive eine Dauer von über einem Jahr.

**Tabelle 24** Häufigkeit der Rezidive nach operativer Tumorentfernung des TGCT in Abhängigkeit von der Zeitspanne zwischen erster Symptomatik und Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 63 Tumoren, TGCT= tenosynovialer Riesenzelltumor, number of tumors=63

| Zeit bis zur Diagnose | Rezidiv | Kein Rezidiv | Gesamt    |
|-----------------------|---------|--------------|-----------|
| <1 Woche              | 0 (0%)  | 1 (100%)     | 1 (100%)  |
| 1-4 Wochen            | 0 (0%)  | 5 (100%)     | 5 (100%)  |
| 5-13 Wochen           | 5 (31%) | 11 (69%)     | 16 (100%) |
| 14-26 Wochen          | 1 (8%)  | 12 (92%)     | 13 (100%) |
| 27-52 Wochen          | 0 (0%)  | 7 (100%)     | 7 (100%)  |
| ≥ 53 Wochen           | 2 (10%) | 19 (90%)     | 21 (100%) |
| Gesamt                | 8 (13%) | 55 (87%)     | 63 (100%) |

#### 5.2.9.5 Tumorgröße

Anhand der nachfolgenden *Tab. 25* erkennt man, dass jeweils die Hälfte der Rezidive sowohl unter als auch über 60ml umfassen. Im exakten Test nach Fisher konnte mit einem p-Wert von 0,008 ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem ursprünglichen Tumolvolumen von mehr als 50ml und einem Rezidivereignis festgestellt werden.

**Tabelle 25** Tumolvolumen in Milliliter und nachfolgender Rezidivhäufigkeit bei 62 Tumoren von 61 Patienten; number of tumors=62, \*Rundungsfehler

| Volumen<br>in ml | Tumor-<br>anzahl | Häufigkeit<br>in % | Rezidiv      |               |           |
|------------------|------------------|--------------------|--------------|---------------|-----------|
|                  |                  |                    | ja           | nein          | Gesamt    |
| 0-0,9            | 1                | 1,6                | 0 (0%)       | 1 (100%)      | 1 (100%)  |
| 1-10             | 27               | 43,5               | 2 (7,4%)     | 25<br>(92,6%) | 27 (100%) |
| 11-20            | 7                | 11,3               | 0 (0%)       | 7 (100%)      | 7 (100%)  |
| 21-30            | 8                | 12,9               | 1<br>(12,5%) | 7 (87,5%)     | 8 (100%)  |
| 31-40            | 1                | 1,6                | 0 (0%)       | 1 (100%)      | 1 (100%)  |
| 41-50            | 5                | 8,1                | 0 (0%)       | 5 (100%)      | 5 (100%)  |
| 51-60            | 2                | 3,2                | 1 (50%)      | 1 (50%)       | 2 (100%)  |

| Volumen<br>in ml | Tumor-<br>anzahl | Häufigkeit<br>in % | Rezidiv      |               |           |
|------------------|------------------|--------------------|--------------|---------------|-----------|
|                  |                  |                    | ja           | nein          | Gesamt    |
| 61-70            | 0                | 0                  | 0 (0%)       | 0 (0%)        | 0 (0%)    |
| 71-80            | 3                | 4,8                | 1<br>(33,3%) | 2 (66,7%)     | 3 (100%)  |
| 81-90            | 1                | 1,6                | 0 (0%)       | 1 (100%)      | 1 (100%)  |
| 91-100           | 1                | 1,6                | 1<br>(100%)  | 0 (0%)        | 1 (100%)  |
| 101-110          | 1                | 1,6                | 0 (0%)       | 1 (100%)      | 1 (100%)  |
| 111-120          | 0                | 0                  | 0 (0%)       | 0 (0%)        | 0 (0%)    |
| 121-130          | 1                | 1,6                | 0 (0%)       | 1 (100%)      | 1 (100%)  |
| 131-140          | 0                | 0                  | 0 (0%)       | 0 (0%)        | 0 (0%)    |
| 141-150          | 0                | 0                  | 0 (0%)       | 0 (0%)        | 0 (0%)    |
| >150             | 4                | 6,5                | 2 (50%)      | 2 (50%)       | 4 (100%)  |
| Gesamt           | 62               | 99,9*              | 8<br>(12,9%) | 54<br>(87,1%) | 62 (100%) |

#### 5.2.9.6 Fragmententnahme

Insgesamt wurde bei 37 Patienten der Tumor in mehreren Teilen entnommen, worunter sieben Tumore im Verlauf ein Rezidiv aufwiesen (18,9%).

Bei 26 Patienten konnte der Tumor im Gesamten entfernt werden. Die Rezidivrate lag bei 3,8% (1 Rezidiv). Somit waren 88% der Rezidive fragmentiert entnommen worden, worunter sich fünf diffuse und drei lokale Tumore zeigten. Wie in *Tab.26* ersichtlich, wurden Fragmententnahmen sowohl bei LTGCT als auch bei DTGCT etwa gleich häufig durchgeführt.

Der Fisher-Test konnte mit einem p-Wert von 0,125 keinen statistischen Zusammenhang zwischen einer Rezidivneigung und einer Fragmententnahme bestätigen.

**Tabelle 26** Rezidivrate in Abhängigkeit einer gestückelten Tumorentfernung im Vergleich zu einer Entfernung, welche im Ganzen erfolgte, L/DTGCT = lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor, number of tumors=63

| Fragmententnahme | TGCT   | Rezidiv   | Kein Rezidiv | Gesamt    |
|------------------|--------|-----------|--------------|-----------|
| Ja               | LTGCT  | 2 (10%)   | 18 (90%)     | 20 (100%) |
|                  | DTGCT  | 5 (29,4%) | 12 (70,6%)   | 17 (100%) |
|                  | Gesamt | 7 (18,9%) | 30 (81,1%)   | 37 (100%) |
| Nein             | LTGCT  | 0 (0%)    | 18 (100%)    | 18 (100%) |
|                  | DTGCT  | 1 (12,5%) | 7 (87,5%)    | 8 (100%)  |
|                  | Gesamt | 1 (3,8%)  | 25 (96,2%)   | 26 (100%) |
| Gesamt           | Gesamt | 8 (13%)   | 55 (87%)     | 63 (100%) |

#### 5.2.9.7 Histopathologischer Resektionsbefund

Ein Rezidiv trat trotz histologisch bestätigter in-sano-Resektion 32 Wochen postoperativ auf. Tumore, die nicht im Gesunden reseziert worden waren und im Verlauf kein Rezidiv zeigten, hatten ein durchschnittliches Follow-Up von 50,33 Wochen mit einer Range von 193 Wochen.

**Tabelle 27** Histopathologischer Resektionsbefund über die Vollständigkeit der Tumorentfernung mit Angaben eines Rezidivvorkommnis, n=number of tumors=63 Tumore \*Rundungsfehler

| Tumorrest nach Operation | Resektion in sano | Rest-gewebe | Keine Angaben | Gesamt      |
|--------------------------|-------------------|-------------|---------------|-------------|
| Rezidiv                  | 1 (12,5%)         | 0 (0%)      | 7 (87,5%)     | 8 (100%)    |
| Kein Rezidiv             | 11 (20%)          | 6 (10,9%)   | 38 (69,1%)    | 55 (100%)   |
| Gesamt                   | 12 (19%)          | 6 (9,5%)    | 45 (71,4%)    | 63 (99,9%)* |

#### 5.2.9.8 Radiologischer postoperativer Befund

Bei 30 Tumoren konnte der postoperative radiologische Befund verwendet werden. Drei Tumore, deren Rezidive nach 28, 40 und 112 Wochen postoperativ auftraten, zeigten radiologisch fragliches Restgewebe. Drei Tumore die eindeutiges Restgewebe zeigten, wiesen im Verlauf kein Rezidiv bei einer



Follow-Up-Zeit von 153 Wochen auf. Tumore mit fraglichem Restgewebe, welche kein Rezidiv zeigten, hatten ein durchschnittliches Follow-Up von 81 Wochen mit einer Range von vier bis 209 Wochen.

**Table 28** Radiologischer Befund mit der Fragestellung nach sichtbarem, postoperativem Tumorrest im Zusammenhang mit der Rezidivrate, (number of tumors=30)

| Tumorrest nach Operation | Tumorfrei | Fragliches Restgewebe | eindeutiges Restgewebe | Gesamt    |
|--------------------------|-----------|-----------------------|------------------------|-----------|
| Rezidiv                  | 0 (0%)    | 3 (100%)              | 0 (0%)                 | 3 (100%)  |
| Kein Rezidiv             | 18 (67%)  | 6 (22%)               | 3 (11%)                | 27 (100%) |
| Gesamt                   | 18 (60%)  | 9 (30%)               | 3 (10%)                | 30 (100%) |

#### 5.2.9.9 OP-Verfahren des Knie- und Sprunggelenkes

Bezüglich des Operationsverfahrens wurden, wie bereits erwähnt, lediglich Knie- und Sprunggelenke in die Auswertung miteinbezogen.

Während die Rezidivrate nach einer offenen Operation bei 13% lag, waren Patienten nach kombiniert arthroskopischer und offener als auch alleiniger ASK rezidivfrei (0%).

Beide Verfahren wurden entweder direkt hintereinander durchgeführt oder in einem Zeitraum von unter acht Wochen. Der exakte Test nach Fisher zeigte eine Signifikanz von 0,066 und damit keinen Zusammenhang.

**Table 29** Rezidivrate der TGCT-Tumore am Knie- und Sprunggelenk je nach Operationsverfahren (offene Operation, Arthroskopie (ASK) oder beide Verfahren kombiniert (in einem Abstand von unter 8 Wochen) sowie Angabe des Minimums, Maximums, Medians und Mittelwertes der operierten Tumolvolumen innerhalb eines Operationsverfahrens; L/DTGCT= lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor, number of tumors=52

| Operationsverfahren | TGCT-Typ | Rezidiv | Kein Rezidiv | Gesamt    | Tumolvolumen in Milliliter |
|---------------------|----------|---------|--------------|-----------|----------------------------|
| Offen               | LTGCT    | 1 (4%)  | 23 (96%)     | 24 (100%) | Median: 27                 |
|                     | DTGCT    | 4 (27%) | 11 (73%)     | 15 (100%) | Minimum: 2                 |
|                     | Gesamt   | 5 (13%) | 34 (87%)     | 39 (100%) | Maximum: 396               |
|                     |          |         |              |           | Mittelwert: 44,95          |

| Operationsverfahren       | TGCT-Typ | Rezidiv | Kein Rezidiv | Gesamt    | Tumurvolumen in Milliliter |
|---------------------------|----------|---------|--------------|-----------|----------------------------|
| ASK                       | LTGCT    | 0 (0%)  | 8 (100%)     | 8 (100%)  | Median: 1                  |
|                           | DTGCT    | 0 (0%)  | 1 (100%)     | 1 (100%)  | Minimum: 0<br>Maximum: 8   |
|                           | Gesamt   | 0 (0%)  | 9 (100%)     | 9 (100%)  | Mittelwert: 2,33           |
| Beide OP-Arten kombiniert | LTGCT    | 0 (0%)  | 0 (0%)       | 0 (100%)  | Median: 18                 |
|                           | DTGCT    | 0 (0%)  | 4 (100%)     | 4 (100%)  | Minimum: 1<br>Maximum: 274 |
|                           | Gesamt   | 0 (0%)  | 4 (100%)     | 4 (100%)  | Mittelwert: 77,75          |
| Gesamt                    | LTGCT    | 1 (3%)  | 31 (97%)     | 32 (100%) | Median: 13                 |
|                           | DTGCT    | 4 (20%) | 16 (80%)     | 20 (100%) | Minimum: 0<br>Maximum: 396 |
|                           | Gesamt   | 5 (10%) | 47 (90%)     | 52 (100%) | Mittelwert: 40             |

#### 5.2.9.10 Operativer Zugangsweg des Knie- und Sprunggelenkes

Innerhalb eines Zugangswegs zeigte sich die niedrigste Rezidivrate nach einem ventralen Zugang mit einer Rezidivrate von 0%. Ein kombinierter ventraler und dorsaler Zugang wurde bei zwölf Tumoren durchgeführt und wies mit 25% die höchste Rezidivrate (3 Rezidive) auf. Acht der zwölf Tumore wurden beidseitig offen operiert während vier der zwölf Tumore ventral arthroskopisch und dorsal offen operiert wurden. Die drei Rezidive zeigten sich nach Durchführung eines offenen ventralen und dorsalen Verfahrens.

Der Patient mit zwei Tumoren, wurde hierbei ventral mit seinem Tumor am OSG ohne Rezidiv aufgelistet.

**Tabelle 30** Operativer Zugangsweg des Knie- und Sprunggelenkes (SG) mit nachfolgende Rezidivrate bei 52 Tumoren (number of tumors=52)

| Hauptzugangsweg bei der Operation | Gelenk | Rezidiv   | Kein Rezidiv | Gesamt    |
|-----------------------------------|--------|-----------|--------------|-----------|
| ventral                           | Knie   | 0 (0%)    | 18 (100%)    | 18 (100%) |
|                                   | SG     | 0 (0%)    | 7 (100%)     | 7 (100%)  |
|                                   | Gesamt | 0 (0%)    | 25 (100%)    | 25 (100%) |
| dorsal                            | Knie   | 1 (17%)   | 5 (83%)      | 6 (100%)  |
|                                   | SG     | 0 (0%)    | 1 (100%)     | 1 (100%)  |
|                                   | Gesamt | 1 (14%)   | 6 (86%)      | 7 (100%)  |
| lateral oder medial               | Knie   | 0 (0%)    | 3 (100%)     | 3 (100%)  |
|                                   | SG     | 1 (20%)   | 4 (80%)      | 5 (100%)  |
|                                   | Gesamt | 1 (12,5%) | 7 (87,5%)    | 8 (100%)  |
| ventral und dorsal                | Knie   | 2 (29%)   | 5 (71%)      | 7 (100%)  |
|                                   | SG     | 1 (20%)   | 4 (80%)      | 5 (100%)  |
|                                   | Gesamt | 3 (25%)   | 9 (75%)      | 12 (100%) |
| Gesamt                            | Knie   | 3 (9%)    | 31 (91%)     | 34 (100%) |
|                                   | SG     | 2 (11%)   | 16 (89%)     | 18 (100%) |
|                                   | Gesamt | 5 (10%)   | 47 (90%)     | 52 (100%) |

#### 5.2.9.11 Synovektomie des Knie- und Sprunggelenkes

Innerhalb des Patientenkollektivs, welches umfangreich synovektomiert worden war, ergab sich eine Rezidivrate von 11%.

Die Rezidivquote der Synovektomierten als auch der Unsynovektomierten zeigten keine wesentlichen Unterschiede. Der exakte Test nach Fisher ergab einen Signifikanzwert von 1.

**Tabelle 31** Häufigkeit der Rezidive in Abhängigkeit von dem Ausmaß der Entfernung der Gelenkhaut (Synovektomie) bei 52 Tumoren, number of tumors=52

| Tumoranzahl        | Rezidiv | Kein Rezidiv | Gesamt    |
|--------------------|---------|--------------|-----------|
| Synovektomien      | 3 (10%) | 26 (90%)     | 29 (100%) |
| umfänglich         | 1 (11%) | 8 (89%)      | 9 (100%)  |
| teilweise          | 2 (10%) | 18 (90%)     | 20 (100%) |
| Keine Synovektomie | 2 (9%)  | 21 (91%)     | 23 (100%) |
| Gesamt             | 5 (10%) | 47 (90%)     | 52 (100%) |

#### 5.2.9.12 Rezidivrate nach adjuvanter Therapie am Knie- und Sprunggelenk

Insgesamt erhielten 20 Patienten nach ihrer Tumorexzision eine adjuvante Therapie in Form von einer RSO oder einer RTX. Aufgrund der minderen Anzahl wurden zwei adjuvant behandelte Tumore an den Hüftgelenken nicht in die Wertung miteinbezogen. Im Durchschnitt wurde die adjuvante Therapie etwa acht Wochen nach der Operation durchgeführt. Der kürzeste Zeitraum lag bei fünf Wochen, der längste bei 16 Wochen. Eine adjuvante Therapie nach bereits erfolgtem Rezidiv wurde hierbei nicht berücksichtigt.

**Tabelle 32** Anzahl der Wochen nach der Operation bis zur adjuvanten Therapie bei 20 Patienten (NP=number of patients), Min = Minimum, Max = Maximum, SA=Standardabweichung

| Patientenanzahl (NP=20) | Min | Max | Mittelwert | SA    | Varianz |
|-------------------------|-----|-----|------------|-------|---------|
| Wochenanzahl            | 5   | 16  | 7,6        | 3,152 | 9,937   |

Bei etwa 40% der Tumore wurde eine adjuvante Therapie durchgeführt. 18 Tumore erhielten eine RSO, zwei Tumore eine perkutane Bestrahlung.

Die nachfolgende *Tab. 33* veranschaulicht die sechsfach höhere Rezidivrate nach erfolgter adjuvanter Therapie im Vergleich zur rein operativen Maßnahme. Nach dem exakten Test nach Fisher beträgt der p-Wert 0,066, das Ergebnis ist somit nicht statistisch signifikant.

**Tabelle 33** Anzahl der TGCT-Tumore an Sprung- und Kniegelenken und deren Rezidivrate in Zusammenschau mit oder ohne einer durchgeführten adjuvante Therapie nach operativer Tumorentfernung, TGCT=tenosynovialer Riesenzelltumor, Adjuvante Therapie= Radiosynoviorthese oder perkutane Strahlentherapie number of tumors =52

| Tumoranzahl              | Rezidiv  | Kein Rezidiv | Gesamt    |
|--------------------------|----------|--------------|-----------|
| adjuvante Therapie       | 4 (20%)  | 16 (80%)     | 20 (100%) |
| Keine adjuvante Therapie | 1 (3,1%) | 31 (96,9%)   | 32 (100%) |
| Gesamt                   | 5 (9,6%) | 47 (90,4%)   | 52 (100%) |

Aus der untenstehenden *Tab. 34* geht hervor, dass die adjuvante Therapie bei etwa gleicher Menge an lokalen und diffusen Tumoren durchgeführt wurde. Während die diffuse Variante eine Rezidivrate von 36% aufwies, konnte innerhalb der lokalen Variante nach adjuvanter Therapie kein Rezidiv festgestellt werden. Die Rezidivquoten, nachdem keine adjuvante Therapie erfolgte, zeigten keine große Differenz mit 0% und 4%.

**Tabelle 34** Rezidivrate von 52 TGCT-Tumore mit oder ohne erfolgter adjuvanter Therapie nach operativer Tumorentfernung in Abhängigkeit des TGCT-Typs, L/DTGCT = lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor, number of tumors=52

| Tumoranzahl              | Rezidivereignis | LTGCT     | DTGCT     | Gesamt    |
|--------------------------|-----------------|-----------|-----------|-----------|
| Adjuvante Therapie       | ja              | 0 (0%)    | 4 (36%)   | 4 (20%)   |
|                          | nein            | 9 (100%)  | 7 (64%)   | 16 (80%)  |
|                          | Gesamt          | 9 (100%)  | 11 (100%) | 20 (100%) |
| Keine adjuvante Therapie | ja              | 1 (4%)    | 0 (0%)    | 1 (3%)    |
|                          | nein            | 22 (96%)  | 9 (100%)  | 31 (97%)  |
|                          | Gesamt          | 23 (100%) | 9 (100%)  | 32 (100%) |
| Gesamt                   | ja              | 1 (3%)    | 4 (20%)   | 5 (10%)   |
|                          | nein            | 31 (97%)  | 16 (80%)  | 47 (90%)  |
|                          | Gesamt          | 32 (100%) | 20 (100%) | 52 (100%) |

#### 5.2.9.12.1 Adjuvante Therapie in Abhängigkeit des Tumolvolumen

Wie bereits in den Methoden beschrieben, konnte das Tumolvolumen eines Patienten nicht verwendet werden. Die untenstehende *Tab. 35* veranschaulicht, dass sowohl kleinere als auch sehr große Tumore mit einem Fassungsvermögen

von über 150ml eine adjuvante Therapie erhielten. Die Rezidivquote bei sehr großen Tumoren lag nach adjuvanter Therapie bei 1/3.

Von vier Rezidiven zeigten 50% über 90ml Tumolvolumen und 50% unter 31ml.

**Table 35** Rezidivrate der Tumore, welche postoperativ mit adjuvanter Therapie (AT) behandelt worden sind, in Abhängigkeit des Tumolvolumen in Milliliter (ml) und dem TGCT-Typ, L/DTGCT= lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor, number of tumors=19

| Tumoranzahl mit AT         | Rezidivereignis | TGCT-Typ |           | Gesamt    |
|----------------------------|-----------------|----------|-----------|-----------|
| Tumolvolumen in Milliliter |                 | LTGCT    | DTGCT     |           |
| 1-10                       | ja              | 0 (0%)   | 1 (25%)   | 1 (10%)   |
|                            | nein            | 6 (100%) | 3 (75%)   | 9 (90%)   |
|                            | Gesamt          | 6 (100%) | 4 (100%)  | 10 (100%) |
| 21-30                      | ja              | 0 (0%)   | 1 (50%)   | 1 (50%)   |
|                            | nein            | 0 (0%)   | 1 (50%)   | 1 (50%)   |
|                            | Gesamt          | 0 (0%)   | 2 (100%)  | 2 (100%)  |
| 51-60                      | ja              | 0 (0%)   | 0 (0%)    | 0 (0%)    |
|                            | nein            | 1 (100%) | 0 (0%)    | 1 (100%)  |
|                            | Gesamt          | 1 (100%) | 0 (0%)    | 1 (100%)  |
| 71-80                      | ja              | 0 (0%)   | 0 (0%)    | 0 (0%)    |
|                            | nein            | 0 (0%)   | 2 (100%)  | 2 (100%)  |
|                            | Gesamt          | 0 (0%)   | 2 (100%)  | 2 (100%)  |
| 91-100                     | ja              | 0 (0%)   | 1 (100%)  | 1 (100%)  |
|                            | nein            | 0 (0%)   | 0 (0%)    | 0 (0%)    |
|                            | Gesamt          | 0 (0%)   | 1 (100%)  | 1 (100%)  |
| >150                       | ja              | 0 (0%)   | 1 (50%)   | 1 (33%)   |
|                            | nein            | 1 (100%) | 1 (50%)   | 2 (67%)   |
|                            | Gesamt          | 1 (100%) | 2 (100%)  | 3 (100%)  |
| Gesamt                     | ja              | 0 (0%)   | 4 (36%)   | 4 (21%)   |
|                            | nein            | 8 (100%) | 7 (64%)   | 15 (79%)  |
|                            | Gesamt          | 8 (100%) | 11 (100%) | 19 (100%) |

### 5.2.9.12.2 Postoperativer Zeitpunkt und Stärke der adjuvanten RSO

Die Stärke der RSO betrug im Mittel 152 MBq mit einer Range von 136MBq. Der Zeitpunkt der postoperativen adjuvanten RSO-Therapie betrug im Mittel 7,89 Wochen bei einer Range von 11 Wochen. Insgesamt wurde neunmal Rhenium und neunmal Yttrium verwendet. Hüftgelenke wurden nicht inkludiert.

**Tabelle 36** Stärke und Zeitpunkt der adjuvanten RSO-Therapie bei 18 Patienten, Min = Minimum, Max = Maximum, SA= Standardabweichung

| RSO-Therapie        | Min | Max | Mittelwert | SA     | Varianz  |
|---------------------|-----|-----|------------|--------|----------|
| Stärke in MBq       | 55  | 191 | 152,24     | 47,222 | 2229,952 |
| Zeitpunkt in Wochen | 5   | 16  | 7,89       | 3,197  | 10,222   |

### 5.2.9.12.3 Rezidivrate nach RSO-Therapie am Knie- und Sprunggelenk

Es wurden zwei Tumore an den Hüftgelenken mit einer RSO therapiert. Einer dieser Tumoren zeigte im Verlauf ein Rezidiv. Ausgewertet wurden alle Sprung- und Kniegelenke. Insgesamt erhielten fünf Sprunggelenke sowie 13 Kniegelenke postoperativ eine RSO. Ein Hinweis auf eine erhöhte Rezidivrate nach sehr spät erfolgter RSO ergab die untenstehende Tab. 37 nicht. Die Rezidive wurden nach fünf bis sechs Wochen postoperativ erfolgter RSO festgestellt. Drei der Rezidive waren zuvor mit Yttrium behandelt worden, ein Rezidiv mit Rhenium.

**Tabelle 37** Rezidivrate in Abhängigkeit des postoperativen Zeitpunktes der adjuvante RSO-Therapie in Wochen bei 18 Patienten, RSO=Radiosynviorthese

| Wochenanzahl | Rezidiv | Kein Rezidiv | Gesamt |
|--------------|---------|--------------|--------|
| 5            | 1       | 0            | 1      |
| 6            | 3       | 7            | 10     |
| 7            | 0       | 1            | 1      |
| 8            | 0       | 1            | 1      |
| 10           | 0       | 2            | 2      |
| 12           | 0       | 1            | 1      |
| 14           | 0       | 1            | 1      |
| 16           | 0       | 1            | 1      |
| Gesamt       | 4       | 14           | 18     |

### 5.2.9.13 Adjuvante RTX-Therapie

Zwei Patienten mit DTGCT am Kniegelenk erhielten eine adjuvante RTX-Therapie mit jeweils 40Gy fünf Wochen postoperativ. Keiner der Patienten erlitt ein Rezidiv. Die RTX wurde bei einem Tumolvolumen von 71-80ml sowie >150ml angewendet.

### 5.2.10 Therapiekombinationen

Insgesamt wurden 114 Therapien an 52 Tumoren durchgeführt.

Es fanden insgesamt 20 offene Synovektomien bei 43 offenen Operationen und 13 Arthroskopien statt. Neun Arthroskopien wurden nicht als Kombinationsverfahren durchgeführt. Eine grobe Übersicht der erfolgten Therapien zeigt die nachfolgende *Tab. 38*.

Die prozentuale Verteilung unter den Operationsverfahren ist in der *Tab. 39* zu finden. Das arthroskopische Verfahren wurde nur bei Tumoren bis einschließlich 8ml durchgeführt. Das kombinierte Verfahren wurde zweimal bei Tumoren bis einschließlich 6ml, einmal bei einem Tumor mit etwa 30ml und ein weiteres Mal bei einem Tumor mit über 150ml Volumen angewandt.

**Table 38** Therapiekombinationen von Synovektomien, adjuvanter Therapie und Operationsverfahren bei 52 Tumoren, ASK =Arthroskopie, AT=adjuvant, offen= offene Operation

| Therapie    | Synovektomie | Teil-synovektomie | Keine Synovektomie | Adj. | Gesamt |
|-------------|--------------|-------------------|--------------------|------|--------|
| offen       | 5            | 11                | 23                 | 11   | 50     |
| ASK         | 1            | 8                 | 0                  | 6    | 15     |
| ASK + offen | 3            | 1                 | 0                  | 3    | 7      |
| AT          | 8            | 8                 | 4                  | 22   | 42     |
| Gesamt      | 17           | 28                | 27                 | 42   | 114    |

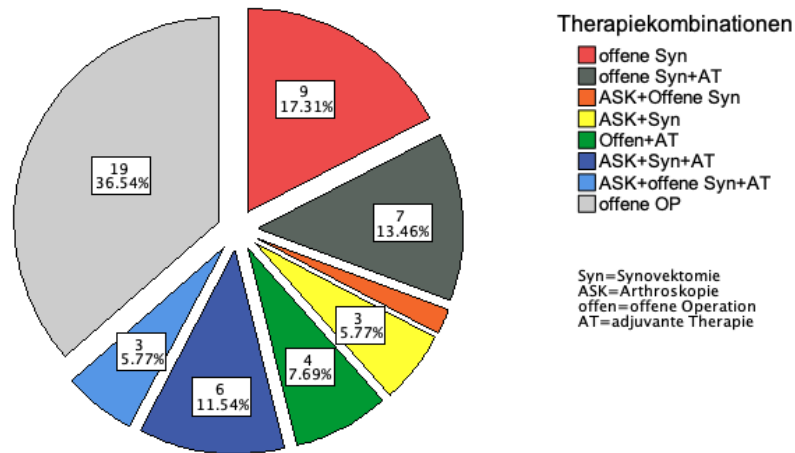


**Tabelle 39** Auflistung der Therapieverfahren und deren Kombinationen bestehend aus Operationsverfahren, adjuvanter Therapie und Synovektomie bei 52 Tumoren, ASK=Arthroskopie, Adj. = adjuvant, offen=offene Operation

| OP-Art      | Adj. Therapie | Synovektomie | Teil-synovektomie | Keine Synovektomie | Gesamt     |
|-------------|---------------|--------------|-------------------|--------------------|------------|
| offen       | Ja            | 4 (80%)      | 3 (27,3%)         | 4 (17,4%)          | 11 (28,2%) |
|             | Nein          | 1 (20%)      | 8 (72,7%)         | 19 (82,6%)         | 28 (71,8%) |
|             | Gesamt        | 5 (100%)     | 11 (100%)         | 23 (100%)          | 39 (100%)  |
| ASK         | Ja            | 1 (100%)     | 5 (62,5%)         | 0 (0%)             | 6 (66,7%)  |
|             | Nein          | 0 (0%)       | 3 (37,5%)         | 0 (0%)             | 3 (33,3%)  |
|             | Gesamt        | 1 (100%)     | 8 (100%)          | 0 (100%)           | 9 (100%)   |
| offen + ASK | Ja            | 3 (100%)     | 0 (0%)            | 0 (0%)             | 3 (75%)    |
|             | Nein          | 0 (0%)       | 1 (100%)          | 0 (0%)             | 1 (25%)    |
|             | Gesamt        | 3 (100%)     | 1 (100%)          | 0 (100%)           | 4 (100%)   |
| Gesamt      | Ja            | 8 (89%)      | 8 (40%)           | 4 (17,4%)          | 20 (38,5%) |
|             | Nein          | 1 (11%)      | 12 (60%)          | 19 (82,6%)         | 32 (61,5%) |
|             | Gesamt        | 9 (100%)     | 20 (100%)         | 23 (100%)          | 52 (100%)  |

Bei 19 Patienten (36,5%) wurde lediglich eine offene Exzisionsoperation ohne sub- oder totale Synovektomie oder nachfolgender adjuvanter Therapie durchgeführt. 31% der Patienten wurden ausschließlich offen synovektomiert, davon erhielten sieben Patienten postoperativ noch eine adjuvante Therapie.

### Kreisdiagramm über die Therapiekombinationen



absolute und relative Häufigkeit der Therapiekombinationen bei 52 Tumoren

**Abbildung 13** Kreisdiagramm über die Häufigkeitsverteilung verschiedener Therapiekombinationen von 52 Tumoren, ASK=Arthroskopie, AT= adjuvante Therapie, Syn=Synovektomie

Bei Durchführung eines kombinierten Verfahrens aus Arthroskopie sowie einem offenen Vorgehen betrug die Rezidivrate 0%. Die höchste Rezidivrate mit etwa 43% zeigt sich mit 3 Rezidiven innerhalb der offenen Synovektomie mit anschließender AT. Hier wurden zwei Tumore teil- und ein Tumor vollständig synovektomiert, Die zweithöchste Rückfallrate zeigte das offene Verfahren mit anschließender adjuvanter Therapie (RSO) mit 25%.

**Tabelle 40** Rezidivrate der jeweiligen Therapiekombinationen bei 52 Tumoren und 5 Rezidiven; ASK = Arthroskopie, Syn = Synovektomie, AT = adjuvante Therapie, offen=offene Operation (OP)

| Therapiekombination   | Anzahl    | Rezidive | Rezidivrate |
|-----------------------|-----------|----------|-------------|
| Offene OP             | 19        | 1        | 5,3%        |
| Offene Syn            | 9         | 0        | 0%          |
| Offen + AT            | 4         | 1        | 25%         |
| Offene Syn+AT         | 7         | 3        | 42,9%       |
| ASK + Syn             | 3         | 0        | 0%          |
| ASK + Offene Syn      | 1         | 0        | 0%          |
| ASK + Syn + AT        | 6         | 0        | 0%          |
| ASK + offene Syn + AT | 3         | 0        | 0%          |
| <b>Gesamt</b>         | <b>52</b> | <b>5</b> | <b>9,6%</b> |

Innerhalb der offenen Synovektomie zeigt sich eine mehr als doppelt so hohe Rezidivquote als in jenem Kollektiv, welche keine oder eine arthroskopisch durchgeführte Synovektomie erhielten.

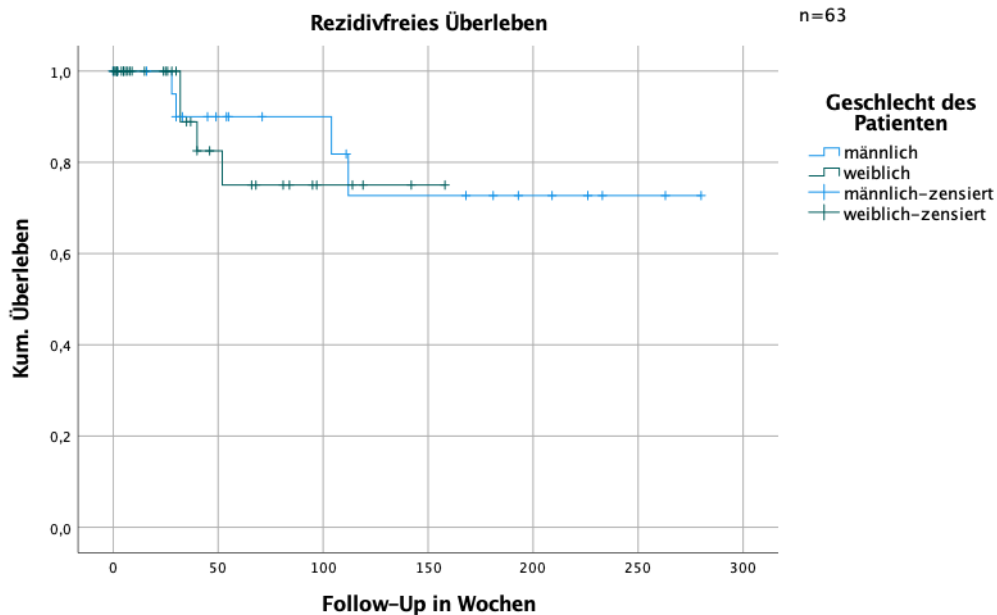
**Table 41** Rezidivraten nach offener Synovektomie oder nach fehlender/arthroskopisch durchgeführter Synovektomie (number of tumors=52)

| Tumoranzahl  | Offene Synovektomie | keine offene Synovektomie | Gesamt    |
|--------------|---------------------|---------------------------|-----------|
| Rezidiv      | 3 (15%)             | 2 (6%)                    | 5 (10%)   |
| Kein Rezidiv | 17 (85%)            | 30 (94%)                  | 47 (90%)  |
| Gesamt       | 20 (100%)           | 32 (100%)                 | 52 (100%) |

## 5.2.11 Rezidivfreies Überleben

### 5.2.11.1 Geschlecht

Die nachfolgende Kaplan-Meier-Kurve zeigt das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit des Geschlechts.



**Abbildung 14** Kaplan-Meier Kurve zur Darstellung des rezidivfreien Überlebens der TGCT-Tumore in Abhängigkeit des Geschlechts bezogen auf 63 Tumore, TGCT=tenosynovialer Riesenzelltumor

Der Schätzer gibt die postoperative Zeit in Wochen an, nach der durchschnittlich ein Rezidiv festgestellt wurde. Aus den unten stehenden Ergebnissen der Tab.

42 geht hervor, dass Frauen nach etwa 129 Wochen ein Rezidiv erlitten. Bei Männern hingegen traten Rezidive weitaus später, nach etwa 225 Wochen, auf. Dieses Ergebnis ist nicht statistisch signifikant ( $p=0,721$ ).

**Tabelle 42** Zeitlicher Zusammenhang zwischen dem postoperativen Auftreten eines TGCT-Rezidivs in Abhängigkeit des Geschlechts in Wochen, TGCT=tenosynovialer Riesenzelltumor, df=Freiheitsgrade, Sig=Signifikanz, KI=Konfidenzintervall, number of tumors=63

| Rezidivfreie Zeit<br>in Wochen | Schätzer        | Standardfehler | 95%-KI      |            |
|--------------------------------|-----------------|----------------|-------------|------------|
|                                |                 |                | Untergrenze | Obergrenze |
| männlich                       | 225,227         | 23,915         | 178,355     | 272,100    |
| weiblich                       | 128,554         | 12,892         | 103,285     | 153,823    |
| Gesamt                         | 219,015         | 19,064         | 181,649     | 256,381    |
| Gesamtvergleich                | Chi-<br>Quadrat | df             | Sig.        |            |
| Log Rank                       | 0,127           | 1              | 0,721       |            |

Ein längeres rezidivfreies Überleben zeigt sich bei einem männlichen Patienten mit LTGCT im Vergleich zu einer weiblichen Patientin mit DTGCT.

**Tabelle 43** Rezidivfreies geschätztes Überleben nach einem Jahr und zwei Jahren in Abhängigkeit des TGCT-Typs und des Geschlechts mit Hilfe der Kaplan-Meier-Kurve; L/DTGCT=lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor, \*nach 40 Wochen

| Schätzung des<br>rezidivfreien Überlebens | Eigenschaften |       |          |          |
|---|---------------|-------|----------|----------|
|   | LTGCT         | DTGCT | weiblich | männlich |
| 1 Jahr                                    | 89,5%*        | 74,3% | 75%      | -        |
| 2 Jahre                                   | -             | 63,7% | -        | 81,8%    |

#### 5.2.11.2 Strukturenbeteiligung

Widersprüchlicherweise scheint eine fehlende Strukturenbeteiligung ein kürzeres rezidivfreies Intervall zur Folge zu haben. Im Schnitt erleiden Patienten mit einer Strukturenbeteiligung erst nach etwa 241 Wochen ein Rezidiv, während

Patienten ohne Strukturenbeteiligung ein Rezidiv nach etwa 198 Wochen erleiden. Die Ergebnisse sind nicht signifikant ( $p=0,606$ ).

**Tabelle 44** Zeitlicher Zusammenhang zwischen dem postoperativen Auftreten eines TGCT-Rezidivs in Abhängigkeit einer Strukturenbeteiligung, TGCT=tenosynovialer Riesenzelltumor, df=Freiheitsgrade, Sig=Signifikanz, KI=Konfidenzintervall, number of tumors=63

| Rezidivfreie Zeit<br>in Wochen | Schätzer    | Standard-<br>fehler | 95%-KI      |            |
|--------------------------------|-------------|---------------------|-------------|------------|
|                                |             |                     | Untergrenze | Obergrenze |
| Strukturenbeteiligung          | 240,582     | 21,005              | 199,413     | 281,751    |
| Keine<br>Strukturenbeteiligung | 198,127     | 24,077              | 150,936     | 245,318    |
| Gesamt                         | 219,015     | 19,064              | 181,649     | 256,381    |
| Gesamtvergleich                | Chi-Quadrat | df                  | Sig.        |            |
| Log Rank                       | 0,265       | 1                   | 0,606       |            |

### 5.2.11.3 Artikulationsbeteiligung

Eine extraartikuläre Beteiligung weist im Vergleich zu einem intraartikulären Befall eine etwa um 17 Wochen kürzere rezidivfreie Zeit auf. Eine extra- und intraartikuläre Beteiligung senkt die rezidivfreie Zeit um etwa die Hälfte. Diese Ergebnisse sind nicht signifikant ( $p=0,419$ ).

**Tabelle 45** Zeitlicher Zusammenhang zwischen dem postoperativen Auftreten eines TGCT-Rezidivs in Abhängigkeit der Artikulationsbeteiligung, TGCT=tenosynovialer Riesenzelltumor, number of tumors=63

| Rezidivfreie Zeit<br>in Wochen | Schätzer    | Standardfehler | 95%-KI      |            |
|--------------------------------|-------------|----------------|-------------|------------|
|                                |             |                | Untergrenze | Obergrenze |
| intraartikulär                 | 226,246     | 23,453         | 180,278     | 272,213    |
| extraartikulär                 | 209,538     | 27,072         | 156,478     | 262,599    |
| beides                         | 104,500     | 54,094         | 0           | 210,524    |
| Gesamt                         | 219,015     | 19,064         | 181,649     | 256,381    |
| Gesamtvergleich                | Chi-Quadrat | df             | Sig.        |            |
| Log Rank                       | 1,738       | 2              | 0,419       |            |

#### 5.2.11.4 Fragmententnahme

Eine Fragmententnahme zeigt eine minimal geringere rezidivfreie Überlebenszeit als eine unfragmentierte Entnahme. Die Ergebnisse sind nicht signifikant ( $p=0,159$ ).

**Tabelle 46** Schätzungen des rezidivfreien Überlebens in Wochen in Abhängigkeit einer un-/fragmentierten Tumorexzision mit Angabe des Standardfehlers und des 95%-Konfidenzintervall (KI)  
AT=Adjuvante Therapie, df=Freiheitsgrade, Sig= Signifikanz, number of tumors=63

| Rezidivfreie Zeit<br>in Wochen | Schätzer        | Standard-<br>fehler | 95%-KI      |            |
|--------------------------------|-----------------|---------------------|-------------|------------|
|                                |                 |                     | Untergrenze | Obergrenze |
| fragmentiert                   | 204,532         | 23,998              | 157,495     | 251,568    |
| unfragmentiert                 | 208,800         | 21,645              | 166,376     | 251,224    |
| Gesamtvergleich                | Chi-<br>Quadrat | df                  | Sig.        |            |
| Log Rank (Mantel-Cox)          | 1,980           | 1                   | 0,159       |            |

Die geschätzte rezidivfreie Zeit nach zwei Jahren ist bei unfragmentierten Tumoren mit 80% deutlich höher als nach fragmentierter Exzision.

**Tabelle 47** Rezidivfreies geschätztes Überleben nach einem Jahr und zwei Jahren in Abhängigkeit einer un-/fragmentierten Entnahme des Tumors mit Hilfe einer Kaplan-Meier-Kurve, number of tumors=63 Tumore

| Schätzung der<br>rezidivfreien Überlebens | fragmentierte<br>Entnahme | unfragmentierte<br>Entnahme |
|---|---------------------------|-----------------------------|
| 1 Jahr                                    | 74,4%                     | -                           |
| 2 Jahre                                   | 67%                       | 80%                         |

#### 5.2.11.5 Synovektomien der Knie- und Sprunggelenke

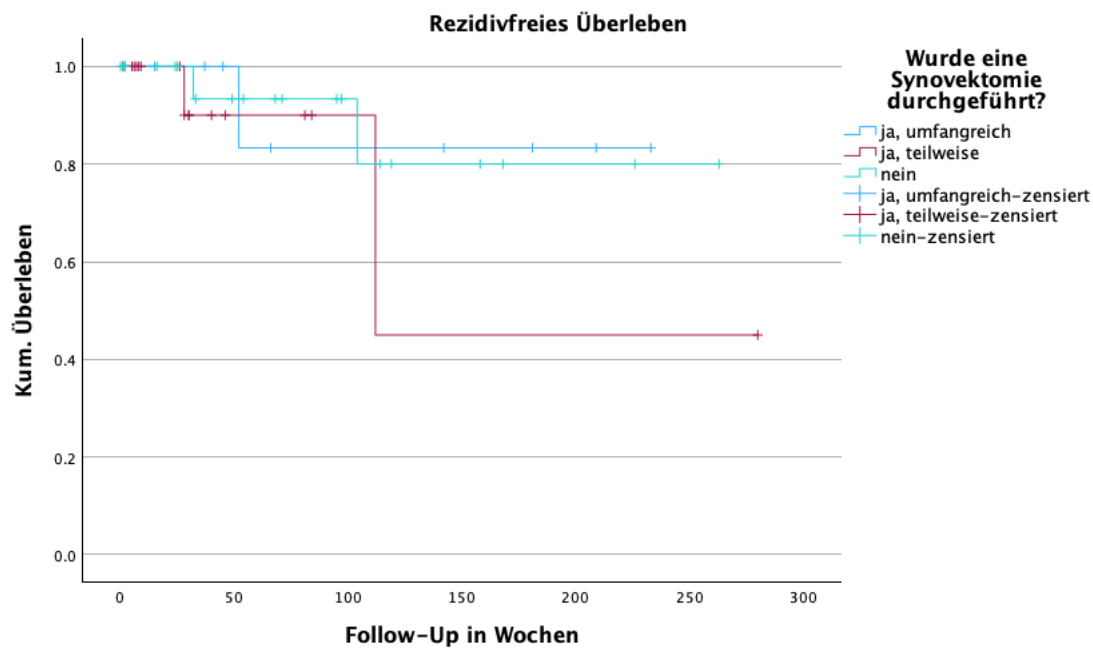
Nach erfolgter Synovektomie zeigt sich mit 220 Wochen ein um sechs Wochen verkürztes rezidivfreies Überleben im Vergleich zu einer nicht durchgeführten Synovektomie.

Eine offene Synovektomie hat ein um 28 Wochen kürzeres rezidivfreies Überleben im Vergleich zu einer nicht offenen, und damit arthroskopisch oder nicht durchgeführten Synovektomie, zur Folge. Die Ergebnisse der generellen Durchführung einer Synovektomie sowie der jeweiligen Verfahrensweise bei durchgeführter Synovektomie sind mit  $p=0,618$  und  $p=0,306$  nicht signifikant.

**Tabelle 48** Rezidivfreies Überleben in Wochen bei 52 Tumoren in Abhängigkeit einer erfolgten Synovektomie: erfolgt, nicht erfolgt, offen oder nicht offen (da sie arthroskopisch oder nicht durchgeführt wurde), mit Angabe der Schätzungen, Standardfehler, Konfidenzintervall (KI), number of tumors=52

| Zeit bis zum Rezidiv in Wochen | Schätzer | Standardfehler | 95%-KI      |            |
|--------------------------------|----------|----------------|-------------|------------|
|                                |          |                | Untergrenze | Obergrenze |
| Synovektomie allgemein         | 220,667  | 30,240         | 161,396     | 279,937    |
| Keine Synovektomie             | 226,400  | 23,774         | 179,803     | 272,997    |
| Offene Synovektomie            | 203,965  | 36,430         | 132,562     | 275,368    |
| Keine offene Synovektomie      | 231,396  | 20,934         | 190,365     | 272,426    |
| Gesamt                         | 230,719  | 19,864         | 191,785     | 269,653    |

In der nachfolgenden Kaplan-Meier-Kurve in *Abb. 15* wird das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit der Vollständigkeit der durchgeführten Synovektomie dargestellt.



**Abbildung 15** Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des rezidivfreien Überlebens in Abhängigkeit des Ausmaßes einer operativen Synovektomie, number of tumors: 52

Im Mittel liegt das geschätzte gesamte rezidivfreie Überleben bei 230 Wochen (etwa 4,5 Jahre). Die Teilsynovektomie zeigt hierbei mit 179 Wochen (3,3 Jahren), das kürzeste rezidivfreie Überleben. Die Schätzungen des rezidivfreien Überlebens aller Durchführungen unterscheiden sich nicht wesentlich. Aus der *Tab. 49* geht hervor, dass mit einem Signifikanzniveau von 0,539 keine signifikanten Unterschiede bestehen.

**Tabelle 49** Rezidivfreies Überleben in Wochen in Abhängigkeit der Durchführung einer Synovektomie bei 63 Tumoren mit Angabe der Standardfehler, Konfidenzintervall (KI), Log Rank, degrees of freedom (df) und Signifikanzwert (sig)

| Zeit bis zum Rezidiv in Wochen | Schätzer | Standardfehler | 95%-KI      |            |
|--------------------------------|----------|----------------|-------------|------------|
|                                |          |                | Untergrenze | Obergrenze |
| Vollständige Synovektomie      | 202,833  | 27,538         | 148,858     | 256,808    |
| Teilsynovektomie               | 179,200  | 55,783         | 69,866      | 288,534    |
| Keine Synovektomie             | 226,400  | 23,774         | 179,803     | 272,997    |
| Gesamt                         | 230,719  | 19,864         | 191,785     | 269,653    |



| Gesamtvergleich          | Chi-Quadrat | df | sig   |
|--------------------------|-------------|----|-------|
| Log Rank<br>(Mantel-Cox) | 1,237       | 2  | 0,539 |

Da weder das Kombinationsverfahren noch das arthroskopische Verfahren Rezidive nach einem Follow-Up von maximal 37 und 84 Wochen nach sich zogen, konnte hierfür keine statistische Schätzung durchgeführt werden.

Wie auch bereits in vorherigen Ergebnissen ersichtlich, zeigt sich eine durchschnittlich bessere Überlebensrate von 10-20% bei nicht erfolgter Synovektomie.

**Table 50** Rezidivfreie Schätzung mit Hilfe einer Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit der Durchführung einer Synovektomie bei 52 Tumoren nach einem und zwei Jahren, keine offene Synovektomie (= keine oder arthroskopisch durchgeführte Synovektomie), \*nach 2 Jahren und 2 Monaten

| Rezidivfreie Schätzung | Synovektomie | Keine Synovektomie | Offene Synovektomie | Keine offene Synovektomie |
|------------------------|--------------|--------------------|---------------------|---------------------------|
| 1 Jahr                 | 85%          | -                  | 79,1%               | -                         |
| 2 Jahre                | 70,8%*       | 80%                | 63,3%*              | 82,6%                     |

Um die vorliegenden Arbeitsergebnisse mit den Ergebnissen einer bereits publizierten deutschen Dissertation von *Miriam Bufe* aus dem Jahr 2012 (99) vergleichen zu können, wurde eine Kaplan-Meier-Kurve erstellt, die sich lediglich auf Kniegelenke bezieht.

Eine offene totale Synovektomie der Kniegelenke zeigt im Vergleich zur offenen subtotalen Synovektomie ein etwa 17 Monate längeres rezidivfreies Überleben. Das Ergebnis ist mit  $p=0,224$  nicht signifikant. In Kombination mit einer RSO sinkt das rezidivfreie Überleben im Vergleich zu einer offenen totalen Synovektomie um 12,5% im ersten Jahr.

**Tabelle 51** Schätzungen des rezidivfreien Überlebens in Wochen mit Hilfe einer Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit des durchgeführten Synovektomieverfahrens sowie Radiosynoviorthese (RSO) am Kniegelenk mit Angabe des Standardfehlers und des 95%-Konfidenzintervall (KI) und Schätzung über den entsprechenden rezidivfreien Anteil nach einem Jahr und zwei Jahren; RSO=Radiosynviorthese, J=Jahr, W=Wochen, ÜL=Überleben

| Rezidivfreie Zeit in Wochen   | Schätzer | Standardfehler | 95%-KI      |            | Schätzung des ÜL in Prozent            |
|-------------------------------|----------|----------------|-------------|------------|--|
|                               |          |                | Untergrenze | Obergrenze |  |
| offene totale Synovektomie    | 169,750  | 33,991         | 103,127     | 126,373    | 75% nach 1J                            |
| offene subtotale Synovektomie | 95,200   | 21,251         | 52,549      | 136,851    | 80% (28W)<br>- (nach 1J)<br>0% nach 2J |
| offene Synovektomie + RSO     | -        | -              | -           | -          | 62,5% nach 1J<br>31,3% nach 2J         |

#### 5.2.11.6 Adjuvante Therapie

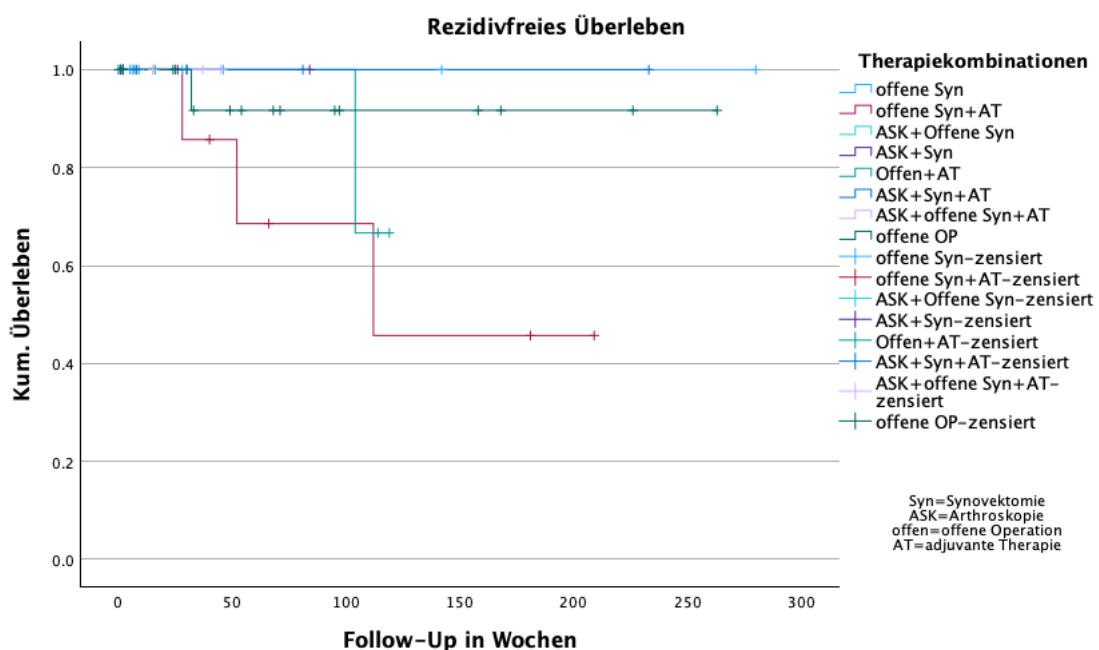
Die rezidivfreie Zeit ist nach einer adjuvanten Therapie mit fast 21 Monaten deutlich verringert ( $p=0,158$ ).

**Tabelle 52** Schätzungen des rezidivfreien Überlebens in Wochen mittels Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit der Durchführung einer adjuvanten Therapie (AT) mit Angabe des Standardfehlers und des 95%-Konfidenzintervall (KI), Sig= Signifikanz df=Freiheitsgrade

| Rezidivfreie Zeit in Wochen | Schätzer    | Standardfehler | 95%-KI      |            |
|-----------------------------|-------------|----------------|-------------|------------|
|                             |             |                | Untergrenze | Obergrenze |
| AT                          | 173,085     | 24,072         | 125,904     | 220,265    |
| Keine AT                    | 264,500     | 15,008         | 235,085     | 293,915    |
| Gesamt                      | 230,719     | 19,864         | 191,785     | 269,653    |
| Gesamtvergleich             | Chi-Quadrat | df             | Sig.        |            |
| Log Rank (Mantel-Cox)       | 1,992       | 1              | 0,158       |            |

### 5.2.11.7 Kombinationen von Therapieverfahren am Sprung- und Kniegelenk

Die nachfolgende Kaplan-Meier-Kurve (Abb. 16) stellt das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit der Therapiekombinationen dar. Es ist ersichtlich, dass die offene Synovektomie die längste Überlebenszeit aufzeigt, gefolgt von einer arthroskopischen Synovektomie mit adjuvanter Bestrahlung. Eine offene Synovektomie mit nachfolgender adjuvanter Therapie zeigte das geringste rezidivfreie Überleben im Verlauf ( $p=0,667$ ).



**Abbildung 16** Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des rezidivfreien Überlebens in Abhängigkeit der gewählten Therapiekombination bei 52 Tumoren, offene Syn=offene Synovektomie, AT=Adjuvante Therapie, ASK=Arthroskopie

Da bei rein arthroskopischem und auch kombiniertem Verfahren keine Rezidive auftraten, konnten hier keine rezidivfreien Schätzungen durchgeführt werden. Das beste Outcome ist nach einer offenen Operation sowie bei alleiniger Betrachtung der Durchführung einer adjuvanten Therapie zu beobachten. Kombinationsverfahren mit adjuvanter Therapie ergaben im Vergleich schlechte Ergebnisse.

**Tabelle 53** Rezidivfreies Überleben nach einem Jahr und zwei Jahren nach verschiedenen Therapieverfahren bezogen auf das Knie- und Sprunggelenk; offen=offene Operation, AT=adjuvante Therapie, \*2 Jahre und 2 Monate

| Therapieverfahren           | Zeit     | Rezidivfreie Schätzung<br>(Kaplan-Meier) |
|-----------------------------|----------|--|
| Offene Operation            | 1 Jahr   | 87,2%                                    |
|                             | 2 Jahre  | 79,9%                                    |
| Synovektomie                | 1 Jahr   | 85%                                      |
|                             | 2 Jahre* | 70,8%                                    |
| Keine Synovektomie          | 1 Jahr   | -  |
|                             | 2 Jahre  | 80%                                      |
| Offene Synovektomie<br>+ AT | 1 Jahr   | 68,6%                                    |
|                             | 2 Jahre* | 45,7%                                    |
| Offene Operation<br>+ AT    | 1 Jahr   | -  |
|                             | 2 Jahre  | 66,7%                                    |
| Adjuvante Therapie          | 1 Jahr   | 84,4%                                    |
|                             | 2 Jahre  | 72,3%                                    |

#### 5.2.11.8 Rezidivfreies Überleben und Schweregradeinteilung der TGCT nach *Mastboom et. al.*

Aufgrund des in dieser Studie bestehenden zu kleinen Patientenkollektivs konnte die Schweregradeinteilung von *Mastboom et. al.* nur begrenzt angewendet werden (*Graphik auf Seite 21*) (42). Die vierte Kategorie und die rezidivfreie Zeit von vier Jahren konnte nicht übertragen werden, jedoch scheint die Tendenz der rezidivfreien Zeit und damit die grobe Einteilung der Klassen auf das vorliegende Patientenkollektiv anwendbar zu sein.

**Tabelle 54** Rezidivfreies Überleben nach der Schweregradeinteilung von Mastboom et. al. (42) in Abhängigkeit des TGCT-Typs, der Artikulations- und Strukturenbeteiligung bezogen auf alle Gelenke; L/DTGCT = lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor, w=Wochen, number of tumors=63

| TGCT-Typ                | LTGCT                           |                                    | DTGCT   |
|-------------------------|---------------------------------|------------------------------------|---|
| Artikulation            | Intra-/ und oder extraartikulär |                                    | Intra- oder extraartikulär                    |
| Strukturenbeteiligung   | nein                            | ≥1                                 | möglich                                       |
| Schweregrad<br>Des TGCT | <i>Mild lokalisiert</i>         | <i>Fortgeschritten lokalisiert</i> | <i>Moderat diffus</i>                         |
|                         | 32 Wochen: 90,9%                | 40 Wochen: 87,5%                   | 32w: 83,6%<br>1 Jahr: 74,3%<br>2 Jahre: 63,7% |

## 6 Diskussion

### 6.1 Inzidenz

Die in der Literatur angegebene Inzidenzen der TGCT schwanken stark. Die mittlerweile höchste Inzidenz wurde in einer dänischen Studie von *Ehrenstein et. al.* mit 30 pro Millionen Personenjahre für LTGCT und 8 pro Millionen Personenjahre für DTGCT angegeben (12). Die Dunkelziffer erscheint groß. Gründe hierfür sind ausbleibende Diagnosestellung aufgrund uneindeutiger Histologie bei fehlenden einheitlichen Diagnosekriterien und das Fortbleiben eines Melderegister für diese Erkrankung.

So konnten zwischen 2006 und 2020 am UKT von rund 300 Verdachtsfällen nur 81 Patientenfälle mit 82 Tumoren histologisch eindeutig als TGCT bestätigt werden. Vergleichsweise wurden im Zeitraum von 1997-2008 am Klinikum rechts der Isar in München nur 45 Patienten mit einem TGCT diagnostiziert (99).

In der Auswertung zeigte sich vor allem zwischen 2006 und 2014 ein zwölfjähriger Anstieg der Patientenvorstellungen. Mögliche Ursachen sind die steigende Awareness über dieses seltene Erkrankungsbild, eine Inzidenzsteigerung der Erkrankung selbst oder die erhöhte Vorstellungsbereitschaft von Seiten der Patienten.

Da weniger als 1/3 der Verdachtsfälle histologisch eindeutig als TGCT bestätigt werden konnten, liegt es nahe, dass eine bildgebende Diagnostik oftmals nicht ausreichend ist und lediglich Hinweise auf einen TGCT geben kann. Aus diesem Grund sollte im Falle einer radiologisch nicht sicheren Diagnose immer eine Biopsie erfolgen, um nicht erforderliche und stark invasive perioperative Maßnahmen, wie eine Synovektomie, vermeiden zu können (66).

### 6.2 Epidemiologie und TGCT-Typ

Während das Patientenkollektiv von Miriam Bufe mit 60% ein mehrheitlich diffuses Auftreten dokumentierte, zeigte sich in der vorliegenden Studie mit 55% ein mehrheitliches Auftreten von lokalen Tumoren (99). *Ehrenstein et. al.* und *Mastboom et. al.* bestätigen das mehrheitliche Auftreten nodulärer Tumore (11), (12). Die Häufigkeitsverteilung beider Formen könnte durch die fehlende

einheitliche Einteilung für klinisch als auch histologisch uneindeutige Befunde verzerrt sein. Ursächlich wäre die nur geringe Differenzierbarkeit beider Formen aus pathologischer Sicht, wie sie von *Kuhnen et. al.* beschrieben wurde (16).

Mit einem Patientenkollektiv von fast 2/3 (62%) Frauen und 1/3 (38%) Männern bestätigt es die Tendenz zum weiblichen Geschlecht (14), (22), (23).

Die in der Studie von *Verspoor et. al.* sowie *Kuhnen et. al.* beschriebene weibliche Dominanz bei LTGCT und die fast geschlechtliche Gleichverteilung bei DTGCT ließ sich im vorliegenden Studienkollektiv mit einem Anteil von 68% Frauen bei LTGCT und 56% Frauen bei DTGCT bekräftigen (14), (16).

In der Literatur liegt das häufigste Erkrankungsalter zwischen 20 und 50 Jahren mit einem Mittelwert von 35 bis 40 Jahren (11), (15), (17), (18), (19), (42). Dies erwies sich in der vorliegenden Studie mit der häufigsten Altersgruppe von 30 bis 39 Jahren sowie einem Mittelwert von 39,26 Jahre als zutreffend.

Die bereits in der Literatur berichtete zweigipflige Altersverteilung wurde auch in dieser Studie für den TGCT als auch innerhalb des LTGCT verifiziert. Hierbei lag der erste Gipfel, wie von *Capellen et. al.* berichtet, bei 20 bis 30 Jahren. Während sich der zweite Gipfel bei den Autoren in der Altersspanne von 40 bis 50 Jahren abbildete, zeichnete er sich in der vorliegenden Studie zwischen 50 und 59 Jahren ab. (18)

Innerhalb des Alters eines LTGCT und DTGCT zeigt sich eine große Range. Der LTGCT kommt vor allem häufig in sehr jungen Jahren (<20 Jahren) als auch in der Altersgruppe zwischen 50 und 59 Jahren vor. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von *Kuhnen et. al.* weisen in der vorliegenden Studie die Patienten mit LTGCT insgesamt ein tendenziell jüngeres Alter als Patienten mit DTGCT auf (16). In der Literatur wird ein Durchschnittsalter bei LTGCT mit 30 Jahren und bei DTGCT mit 40 Jahren angegeben (10).

Patienten mit DTGCT zeigen einen deutlichen Peak in der Altersgruppe von 30 bis 39 Jahren, aber auch ein im Vergleich zum LTGCT verhältnismäßig häufigeres Auftreten in höheren Altersgruppen ab 60 Jahren.

### 6.3 Ätiologie

Die Theorie bezüglich der Ätiologie von *Eisold et. al.*, dass beide Formen verschiedene Stadien der Erkrankung darstellen könnten, wird aufgrund der vorliegenden Ergebnisse als unwahrscheinlich eingestuft, da 21% der lokalen Tumore einen Zeitraum zwischen Erstmanifestation und Diagnosestellung von über 100 bis 300 Wochen umfassten (62). Diese Annahme würde voraussetzen, dass selbst nach 5,5 Jahren kein Progress des nodulären Stadiums in das diffuse Stadium möglich wäre.

Die zur Ursachenklärung unternommenen Reproduktionsversuche zeigten sich nur bedingt erfolgreich:

Im Jahr 1951 konnten *Young und Hudacek* zwar ein histologisch übereinstimmendes Bild des TGCT in Gelenken von Hunden mit Hilfe von Blutinjektionen reproduzieren, in der Achillessehne blieb die Reproduktion jedoch aus (27). Die Ergebnisse von *Young and Hudcaek* konnten bis heute nicht reproduziert werden.

In einer Studie von *Singh et. al.* wurden verschiedene Stoffe in Tiergelenke injiziert: Eisen, Blut, Plasma und Gummi arabicum. Die Arbeitsgruppe fand heraus, dass Gelenke, die eine wiederholte Injektion von Eisen erhielten, TGCT-ähnliche Veränderungen zeigten: Abgetragene Gelenkoberflächen mit entzündungsreicher Infiltration, villonodulärer Gewebswucherung sowie einer pigmentierten Synovia. Die Anzahl der Riesenzellen fiel dabei spärlich aus. Die Injektion von Blut erbrachte ähnliche Ergebnisse, jedoch schwächer und ohne villonoduläre Proliferation oder Riesenzellen. (28)

Die Grundidee zeigt hierbei Überschneidungen mit der Theorie von *Oehler et. al.*, die inflammatorisch getriggerte wiederkehrenden Einblutungen als Ursache für die Eisenspeicherung in B-Synovozyten und Fibroblasten erachteten, die folglich als aktivierte Zellen eine Gewebswucherung initiieren. (26)

Um einen Zusammenhang auf zellulärer Ebene nachweisen zu können, untersuchten *Berger et. al.* in ihrer Arbeit die Genexpression. Sie stellten ein



positives Ergebnis mit 84% bei bcl-2 und 37% bei p53 fest, wobei letzteres als Einflussfaktor für proliferative Aktivität gilt. Die Autoren konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Expression von p53 oder bcl-2 und dem Alter, Geschlecht, Krankheitsrezidiven, Wachstumsmuster oder Größe des Tumors nachweisen. (72) Diese Einflussfaktoren sind als mögliche Ursache eines TGCT folglich nicht relevant.

### 6.3.1 Chromosomale Aberrationen

Die nachfolgend entdeckten chromosomalen Auffälligkeiten sowohl struktureller als auch numerischer Art in Chromosom 1 und Chromosom 7 waren im Verlauf sehr bedeutsam. Der PCNA-Anteil, welcher sich bei vorliegender Trisomie 7 erhöht zeigt und als Proliferationsmarker fungiert, wurde bereits im Zusammenhang mit dem Ausmaß einer Proliferation als auch anderen neoplastischen Erkrankungen beschrieben. (33), (34), (35), (36)

*Rosa et. al.* konnten keinen signifikanten Zusammenhang mit der Knotengröße des TGCT feststellen (17).

*Mertens et. al.* beschrieben das Auftreten von chromosomalen Aberrationen bei nicht-neoplastischen Erkrankungen. Sie detektierten die Trisomie 7 im geschädigten synovialen Gewebe, welches sich ohne Zweifel als nicht neubildend einordnen ließ und betonten, dass bei Chromosomenstörungen nicht generell auf eine neoplastische Genese geschlossen werden kann. (100)

Über numerische Aberrationen wie der Trisomie 7 wurde bisher sowohl in neoplastischen als auch nicht-neoplastischen Erkrankungen berichtet (33).

Das CSF-1 ist zum heutigen Zeitpunkt mit Abstand der aufschlussreichste Faktor, welcher bisher entdeckt wurde und bereits partiell eine therapeutische Anwendung findet (39), (77), (91). In bis zu 92% der Fälle zeigte sich bei dem Chromosom 1p11-13 eine Bruchstelle, an der das CSF-1-Gen lokalisiert ist (38). Durch die Translokation auf das Chromosom 2 und Fusion mit dem Gen COL6A3 kommt es zu einer Überexpression von CSF-1 und Entstehung mehrkerniger

Riesenzellen durch die Anlockung CSF-1-Rezeptor tragenden Makrophagen (37), (38), (39).

Wie *Rubin et. al.* postulierten, kann die Ausschüttung von CSF-1 Entzündungszellen anlocken sowie fördern und damit zur Erklärung der reaktiven Entzündung beitragen. Da die Translokation und Expression des CSF-1mRNA nur auf mononukleären histiozytären Zellen gefunden wurde, werden diese Zellen von neoplastischer Art und als Auslöser für die übermäßige Produktion von CSF-1 beschrieben. (39)

Im Jahr 2015 untersuchten *Ota et. al.* eine mögliche Kausalität zwischen der Positivität des CSF-1 und dem literarisch häufig berichtetem Auftreten von Knorpel- und Knochenerosionen (10), (46), (73), (101). Die Arbeitsgruppe konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem erhöhten CSF-1 und dem Auftreten von Knochen- und Knorpelerosionen, nicht aber mit dem Wiederauftreten eines TGCT, verifizieren (101).

Die Erosionen stehen laut *Darling et. al.* sowie *O'Keefe et. al.* hierbei im Zusammenhang mit Matrix-Metallproteasen (MMP), die wiederum durch Zytokine, darunter Interleukin-1 und -6 als auch TNF- $\alpha$ , stimuliert werden. Diese Faktoren kommen, im Gegensatz zur physiologischen Synovialis, bei einem TGCT vermehrt vor. (102), (103)

*Vogrincic et. al.* bemerkten nachdrücklich, dass für die Definition einer Neoplasie die Monoklonalität vorausgesetzt ist und eine einfache Chromosomenstörung nicht ausreicht. In ihrer Studie zeigten sieben von acht Fällen eine polyklonale Proliferation, weshalb sie als nicht-neoplastisch eingeordnet wurden (104). Dagegen spricht die Vielzahl an klonalen Chromosomenaberrationen eher für eine neoplastische Genese (34).

Auch bei der Betrachtung des untersuchten Patientenkollektivs ist insgesamt von einer neoplastischen Genese auszugehen (17), (33), (34), (38).

Zum einen wies ein Patient zum gleichen Zeitpunkt an zwei Lokalisationen verschiedene Formen des TGCT auf. Eine weitere Patientin zeigte sowohl einen

LTGCT an der Hand und nachfolgend auch einen LTGCT am Knie. Die Wahrscheinlichkeit, dass im gleichen Zeitraum an zwei verschiedenen Lokalisationen mehrmalige Blutungen entstehen, die Entzündungen und schlussendlich einen TGCT hervorrufen, ist äußerst gering (9), (25), (26).

Des Weiteren wird die Theorie der neoplastischen Genese durch die Entstehung von Rezidiven, die auch im vorliegenden Patientenkollektiv zu finden waren, sowie den literarischen Berichten über Metastasen stark gestützt (31), (32).

Die Klonalität und Festlegung einer Neoplasie stellt ein weiteres mögliches Forschungsziel für weitere Studien dar. Nichtsdestotrotz zeigen sich einige und deutliche neoplastische Veränderungen auf dem Grund von Chromosomenaberrationen, die für die Entstehung eines TGCT ursächlich sein können.

### 6.3.2 Traumata und Koinzidenzen

Die ermittelte Traumarate in der vorliegenden Studie beträgt 12% und ist dem Outcome von 17% in einer Studie von *Xie GP et. al.* mit über 237 Patienten sehr ähnlich (23). Im Gegensatz zur beschriebenen Traumarate von 53% in *Myers et. al.* ist diese Rate zu gering, um das Auftreten eines TGCT ausreichend zu erklären (10). In dem vorliegenden Patientenkollektiv zeigte beispielsweise ein Patient, der an zwei Tumoren litt, kein Trauma in der Anamnese. Bei einer Patientin mit zwei kurz aufeinanderfolgenden Tumoren an zwei verschiedenen Körperregionen konnte ebenfalls kein Trauma in der Anamnese eruiert werden. Die Information ist von dem Erinnerungsvermögen des Patienten sowie der subjektiven Definition eines Traumas abhängig und nur bedingt verwertbar.

*Chen X et. al.* wies im Zusammenhang mit Traumata auf die Bandstabilität hin, die sich auch in der vorliegenden Studie bei einem Patienten mit DTGCT nach Traumaereignis instabil zeigte (105). Rupturierte Bänder können eine Reizungsquelle darstellen und eine Operation ein Trauma imitieren, welches die Theorie der inflammatorischen Genese unterstützt. Der Anteil einer positiven Traumarate ist zur Untermauerung dieser Vermutung dennoch zu niedrig (23).

Das Einsetzen von Bänderplastiken kann ebenfalls als möglicher Risikofaktor für eine inflammatorische Reaktion gesehen werden und in der Theorie die Ausbildung eines TGCT proaktiv fördern. Diese Vermutung von *Sung do Cho et. al.* kann durch die vorliegende Studie insofern unterstützt werden, da drei Patienten mit DTGCT vor neun, elf und 25 Jahren eine Plastik des vorderen Kreuzbandes erhielten. (106) Lediglich einer der drei Patienten hatte eine positive Traumaanamnese.

In einigen Publikationen wurde über ein Wiederauftreten oder gar eine Neumanifestation von TGCT nach erfolgter Arthroplastik berichtet (96), (97), (107), (108), (109), (110), (111), (112). Die Prothesenimplantation kann dabei als Traumaereignis gewertet werden. Wie bereits in anderen Studien beschrieben, traten auch in diesem Patientenkollektiv zwei Rezidive, sowohl nach Knie- als auch Hüft-TEP, auf (96), (107). Es kann nicht abschließend geklärt werden, ob es sich dabei um Rezidive, Residuen oder neue Tumormanifestationen handelt (107).

Insgesamt kann bei der vorliegenden Traumarate von 12% das Trauma nicht die alleinige Ursachenquelle darstellen, jedoch eindeutig als Risikofaktor gewertet werden. In der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse ist davon auszugehen, dass es sich um eine neoplastische Genese im Zusammenhang mit chromosomalen Aberrationen handelt, die durch traumatische und folglich inflammatorische Ereignisse ausgelöst werden können. Anamnestisch deuten Traumata, Bandinstabilitäten, Bandplastiken oder Prothesenimplantationen auf das Vorliegen eines TGCT hin (10), (96), (105), (106), (107).

Ein signifikanter Zusammenhang mit anderen Vorerkrankungen konnte bisher nicht bestätigt werden. Die am häufigsten genannten sind Zysten, Ganglien und Arthritis (10), (25), (45), (65). Teilweise wird hierbei von sekundären Erkrankungen und vor allem bei der Osteoarthritis von einer Koinzidenz gesprochen (25), (45), (46). Im vorliegenden Kollektiv waren neben

Gonarthrosen auch Osteonekrosen sowie eine Chondromalazie bei TGCT dokumentiert worden.

In einer Studie von *Ehrenstein et. al.* mit 2661 Probanden zeigten 60% der Patienten mit DTGCT eine anamnestisch vorbestehende Arthritis (12). Ferner wurde in der Literatur ein Auftreten einer rheumatoiden Arthritis, 10 Jahre nach der TGCT-Diagnose, beschrieben (10). Laut *Jendrissek et. al.* besteht hier eine Koinzidenz von 20% (3).

#### 6.4 Befallsmuster.

Im ausgewählten Patientenkollektiv konnte kein Zusammenhang zwischen einer Körperseite oder dem Geschlecht entdeckt werden.

Wie auch in vielen Studien zuvor beschrieben, war in diesem Kollektiv das Kniegelenk mit 61% mehrheitlich betroffen (14), (18), (23). Das Sprunggelenk stellte mit 24% die zweithäufigste betroffene Körperregion dar. Die Fuß-, Hüft- und Handregion gehörten der Minderheit an. Das literarisch beschriebene unterschiedliche Befallsmuster der Gelenke in Abhängigkeit der TGCT-Form ließ sich nicht bestätigen (4), (41).

Der TGCT ist keine ausschließlich rein monoartikuläre Erkrankung. Ein polyartikulärer Befall trat sowohl in dieser Arbeit als auch in anderen Studien auf (57), (58). Eine weitere Patientin aus dem vorliegenden Kollektiv wies in sehr kurzer Zeit (22 Wochen) ein zusätzlich betroffenes Gelenk auf.

Der untersuchte Patientenpool zeigte mit 2/3 ein mehrheitlich intraartikuläres Auftreten der Tumore. In der Literatur wird ein extraartikulärer Befall in bis zu 20% der Fälle und somit deutlich seltener beschrieben (113). Die extraartikuläre Beteiligung wird vermehrt der diffusen Art zugeschrieben (25). In der vorliegenden Studie konnte dies bei einem mehrheitlichen intraartikulären Befall von über 50% für beide TGCT-Formen nicht bestätigt werden.

In der Auswertung zeigten in Bezug auf DTGCT lediglich Frauen mit 58% und 42% ein eher ausgeglicheneres Verhältnis einer intra- und extraartikulären Beteiligung. Die Lokalisation eines Tumors begrenzt sich nicht auf ein aus-

schließlich intra- oder extraartikuläres Vorkommen. Im ausgewerteten Kollektiv wiesen zwei diffuse Tumoren eine intra- als auch extraartikulärer Beteiligung auf.

## 6.5 Prä- und postoperative Symptome

Die durchschnittliche Dauer zwischen der Erstmanifestation und der Diagnosestellung betrug in diesem Kollektiv 15 Monate und liegt dem Ergebnis von *Xie et al.* mit 18 Monaten sehr nahe (23). Je nach Studie schwanken die Angaben zwischen wenigen Monaten und mehreren Jahren (3), (15), (114). Interessanterweise zeigte eine Studie, die nur LTGCT inkludierte, eine durchschnittliche Dauer von fünf bis sieben Monaten (114). Bei dem DTGCT wird von einem sehr langwierigen Prozess, teils über Jahre, gesprochen (2). Passend zu diesen Ergebnissen umfasste der Zeitraum zwischen der Erstsymptomatik und der Diagnosestellung in der vorliegenden Studie bei 44% der Patienten mit DTGCT mehr als ein Jahr und bei 58% der Patienten mit LTGCT lediglich bis zu einem halben Jahr. Ursächlich könnte hierbei die schleichende Symptomatik bei langsamerem und lokal weniger begrenztem Wachstum der kapsellosen, diffusen Tumore sein (2), (11), (25).

Die häufigste Erstsymptomatik mit Schwellung und Schmerzen kann durch die vorliegende Studie mit 59% und 66% bestätigt werden (10), (18), (115). Das führende Symptom bei den weiblichen Patienten stellten mit 69% die Schmerzen dar, bei den männlichen Patienten mit 70% die Schwellung.

Die Bewegungseinschränkung war mit 30% kein führendes Symptom und liegt weit unter dem Wert von über 90%, der von *Jendrissek et al.* berichtet wurde (3). Keiner der Patienten erlitt neurologische Ausfälle oder eine B-Symptomatik im Sinne eines Malignoms oder einer gleichzeitig bestehenden Krebserkrankung. Drei Patienten hatten an der betroffenen Stelle vorbestehende Sensibilitätsstörungen, deren Ursache nicht eindeutig auf den Tumor rückführbar waren. Postoperativ wiesen viermal so viele Patienten Hyp- oder Parästhesien als präoperativ auf.

Obwohl die Symptomdauer im vorliegenden Kollektiv einen Maximalwert von mehr als 5,5 Jahren (300 Wochen) erreichte, entwickelte keiner der Patienten eine ausgeprägte Gelenksteife, die vor allem nach langer Symptomatik auftreten kann (44).

Postoperative Komplikationen waren unter anderem Wundheilungsstörungen, Quadricepsparese, Fußheberschwäche und Hyp- oder Parästhesien. Kein Patient musste aufgrund von postoperativen Komplikationen erneut operiert werden.

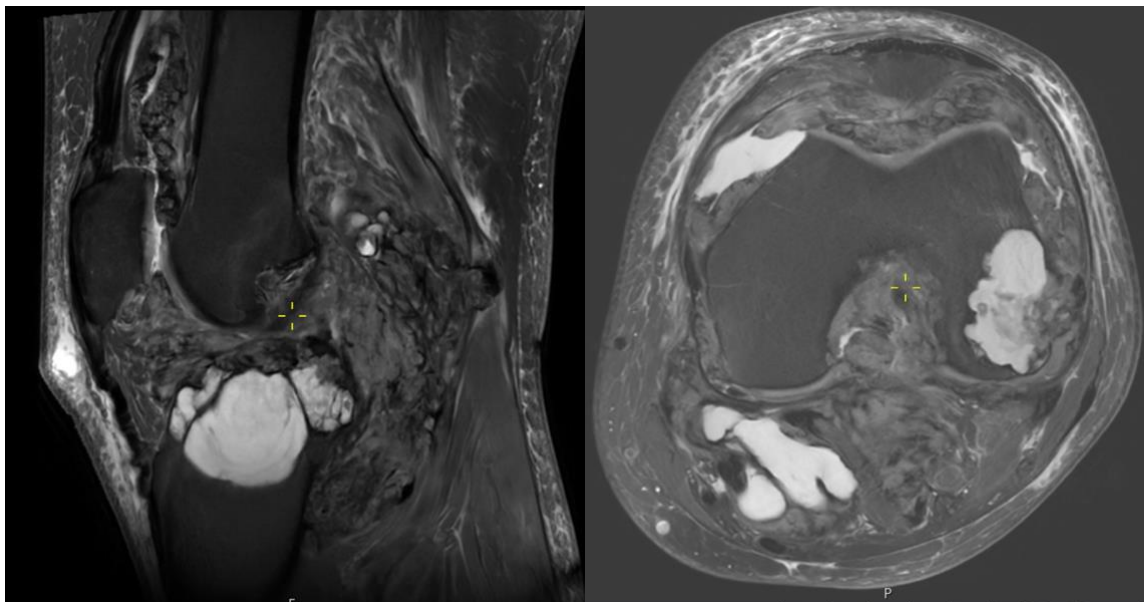
Die Symptomatik der Patienten mit LTGCT besserte sich bis zu sechs Wochen postoperativ um 14%, während der DTGCT nach der Operation mehr Beschwerden zu verursachen schien. Die weiteren Daten des Follow-Ups ermöglichten keine strukturierte Erfassung der Beschwerden. Dieses postoperative Beschwerdebild bezieht sich nur auf eine kurze Zeitspanne nach der Operation, was unter anderem der Grund sein könnte, dass sich die Hauptsymptomatik der Schwellung und des Schmerzes im Schnitt um nur etwa 10% verbesserte. Dagegen wird in der Literatur über eine Verbesserung der Schwellung und Schmerzen bei DTGCT von über 72% und 59% berichtet (116). In einer Studie von *Mastboom et. al.* erzielte der LTGCT mit einer Reduktion beider Symptome bei 85% und 71% der Patienten ein noch besseres Outcome (117).

## 6.6 Strukturenbeteiligung und Komplikationen

Insgesamt wiesen 52% der Tumore eine Strukturenbeteiligung auf, durch die angrenzendes Gewebe mitentfernt werden musste. Dies betraf innerhalb der TGCT-Form 60% der DTGCT sowie 47% der LTGCT. Demnach kann ein tumorbedingten Umgebungsschaden durch beide Varianten verursacht werden, auch wenn vorrangig der diffusen Form das infiltrative Wachstum zugeordnet wird (3), (16).

Die in der Literatur oft beschriebenen Knorpel- und Knochenläsionen zeigten auch in dieser Studie einen Anteil von 55% und 21% innerhalb der Strukturen-

beteiligungen (10), (46), (73). Insgesamt verursachten damit 29% der Tumore Knorpelläsionen. Sehnen und Bänder waren in der vorliegenden Arbeit mit 36% am zweithäufigsten betroffen. Fünf Tumore zeigten, wie auch bei *Albergo et. al.* beschrieben, eine Infiltration des Hoffa-Fettkörpers (43).



**Abbildung 17** T2-gewichtete MRT-Untersuchung des Kniegelenkes in sagittaler (links) und in axialer (rechts) Schnitfführung. Der gesamte Gelenkspalt (Rezessus, Gelenkspalt und dorsaler Gelenkanteil) ist aufgefüllt von einem knotigen Tumor. Sichtbar sind destruktive Veränderungen an Femur und Tibia. Im Tibiaplateau und im Femur sind große T2 hypertensive Läsionen sichtbar. In diesen lässt sich ebenfalls Tumorgewebe nachweisen. Insbesondere im Femur (rechtes Bild) zeigt sich eine Destruktion durch den Tumor im Bereich der lateralen Kondyle. (1)

Die Destruktionen können ein Ausmaß erreichen, in dem Arthroplastiken, Arthrodesen und Amputationen durchgeführt werden müssen (10), (14), (25), (44), (45), (96). So erfolgten auch in dem vorliegenden Kollektiv vier Knie-TEPs, eine Hüft-TEP und zwei Minoramputationen. Beide Formen der TGCT waren gleich häufig betroffen. Zusätzlich wurden im ausgewerteten Kollektiv Osteosynthesen und eine Periostlappenplastik vorgenommen.

Neben der lokalen Problematik können im seltenen Fall auch Metastasen auftreten, die eine zusätzliche Behandlung erfordern und weitere Risiken mit sich bringen (31), (32), (49), (50), (51), (52). In den ausgewerteten Unterlagen des in dieser Arbeit untersuchten Kollektivs waren keine Metastasen im Zusammenhang mit einem TGCT beschrieben worden.



## 6.7 Tumolvolumen

Das Volumen der 62 Tumore umfasste einen Bereich von unter 1ml bis zu 445ml. Wie auch in der Literatur beschrieben, wies die noduläre Variante mit mehr als 50% ein kleineres Volumen von bis zu 9ml auf, während ein Volumen von über 70 ml mit einer deutlichen Mehrheit von neun diffusen Tumoren und lediglich zwei nodulären Tumoren gemessen wurde (2), (11).

Der größte Tumor umfasste 445 ml und war diffuser Art. Das Volumen kann einen Hinweis, jedoch keinen eindeutigen Rückschluss auf die TGCT-Art geben. Viel wichtiger im Zusammenhang mit dem Volumen ist das Ausmaß der Strukturenbeteiligung und folglich das Resektionsergebnis und das postoperative Outcome.

## 6.8 Rezidivrate und ihre Einflussfaktoren

Für den TGCT werden teilweise sehr hohe Rezidivraten von bis zu 70% angegeben (76), (82), (118). Sie sind von vielen Faktoren wie der TGCT-Form, der Tumorgöße, der Artikulationsbeteiligung und der extern durchgeführten Therapien abhängig (77).

In der vorliegenden Studie zeigten 13% der Tumore bei einer mittleren Follow-Up-Zeit von etwa 1,5 Jahren nach etwa durchschnittlich einem Jahr (53,75 Wochen) ein Rezidiv. Die Range betrug 84 Wochen.

Eine Patientin erlitt unter DTGCT zwei Rezidive im Abstand von 26 und 88 Monaten postoperativ. Ein Zusammenhang zwischen einem frühen Zeitpunkt eines Rezidivs und einer bestimmten Lokalisation bestätigte sich nicht.

### 6.8.1 TGCT-Typ

Laut *Auregan et. al.* beträgt die Rezidivrate bei lokalen Tumoren bis zu 8% und bei DTGCT bis zu 70% (118). Bis heute sind sich die Autoren uneinig, ob ein Zusammenhang zwischen der Rezidivrate und der TGCT-Form besteht. Während *Capellen et. al.* von einem fehlenden signifikanten Unterschied zwischen beiden TGCT-Typen berichten, postulierten *van der Heijden et. al.* für

LTGCT mit 6% eine deutlich niedrigere Rezidivrate als für TGCT mit 14-40% (18), (77). Das in dieser Arbeit untersuchte Kollektiv bestätigt die deutlich höhere Rezidivrate für DTGCT mit 75% (19), (80). Ein signifikanter Zusammenhang ergab sich mit einem p-Wert von 0,05 nicht. Ursächlich könnten die Auswahlkriterien der Patienten und die Größe des Kollektivs sein. Nichtsdestotrotz erwies sich auch innerhalb der diffusen Variante mit 24% eine fast fünffach höhere Rezidivrate als innerhalb des LTGCT mit 5%.

Meist wird die höhere Rezidivrate dem aggressiveren und verdrängenden Wachstum des DTGCT zugeschrieben, wodurch die operative Entfernung erschwert und die Prognose beeinträchtigt wird (25). Das untersuchte Kollektiv zeigt, dass eine Strukturenbeteiligung und damit ein destruierendes, infiltrierendes Wachstum von beiden Formen des TGCT (DTGCT 60% versus LTGCT 47%) ausgehen kann. Ferner wiesen nur drei der acht Rezidive eine Strukturenbeteiligung auf. Knorpel- oder Gelenkbeteiligungen können streng genommen aufgrund der teilweise berichteten Koinzidenzen nicht eindeutig auf die TGCT rückgeschlossen werden (3), (25), (45), (46).

#### 6.8.1.1 Vergleichsstudien

In einer nationalen Studie von Dänemark wurde ein 10-Jahres-Rezidivrisiko von 9,8% für LTGCT und 19,1% für DTGCT ermittelt. Das lebenslange Rezidivrisiko für LTGCT und DTGCT wurde auf 15% und 55% geschätzt. (12)

Die nachfolgende *Tab. 55* veranschaulicht, dass der rezidivfreie Anteil eines LTGCT den Anteil eines DTGCT deutlich übersteigt. Bereits innerhalb des ersten Jahres kann diese Tendenz durch die vorliegende Studie bestätigt werden.

*Tabelle 55 Überblick über den postoperativen rezidivfreien Anteil bei TGCT, DTGCT und LTGCT in den aufgeführten Studien nach 1,2,3,4,5 oder 10 Jahren in Prozent (%); L/DTGCT = lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor, KG= Kniegelenk, SG=Sprunggelenk, NP=number of patients, NT=number of tumors, \*9 Monate, da 1 Jahr nicht ausgewertet werden konnte*

| Rezidivfreier Anteil<br>von TGCT | NP  | Jahre |   |   |   |     |    |
|----------------------------------|-----|-------|---|---|---|-----|----|
|                                  |     | 1     | 2 | 3 | 4 | 5   | 10 |
| Palmerini et. al. (22)           | 294 | -     | - | - | - | 66% | -  |
| Jain et. al. (119)               | 40  | 69%   | - | - | - | 57% | -  |

| Rezidivfreier Anteil<br>von TGCT | NP      | Jahre        |     |     |   |     |     |
|----------------------------------|---------|--------------|-----|-----|---|-----|-----|
|                                  |         | 1            | 2   | 3   | 4 | 5   | 10  |
| <b>DTGCT</b>                     |         |              |     |     |   |     |     |
| Sharma et. al. (19)              | 37      | -            | 70% | -   | - | 48% | -   |
| Verspoor et. al. (14)            | 75      | 68%          | -   | -   | - | 32% | 25% |
| Mastboom et. al. (116)           | 966     | -            | -   | 62% | - | 55% | 40% |
| Palmerini et. al. (22)           | 172     | -            | -   | -   | - | 62% | -   |
| Dissertation Abletshauser        | 25 (NT) | 74%          | 64% | -   | - | -   | -   |
| <b>LTGCT</b>                     |         |              |     |     |   |     |     |
| Sharma et. al. (19)              | 12      | -            | 91% | -   | - | 73% | -   |
| Verspoor et. al. (14)            | 29      | 83%          | -   | -   | - | 69% | -   |
| Mastboom et. al. (117)           | 941     | -            | -   | 88% | - | 83% | 79% |
| Palmerini et. al. (22)           | 81      | -            | -   | -   | - | 78% | -   |
| Dissertation Abletshauser        | 38 (NT) | 90%<br>(*9m) | -   | -   | - | -   | -   |

### 6.8.2 Zeitpunkt der Diagnose

Allgemein wird dem DTGCT eine eher schleichende Symptomatik mit späterer Erstvorstellung zugeschrieben (2), (25).

In dieser Arbeit stellten sich 44% der Patienten mit DTGCT nach über einem Jahr vor. Bei mehr als 62,5% der Rezidive umfasste der Zeitraum zwischen Erstmanifestation und Diagnosestellung bis zu drei Monate, bei 25% der Rezidiven einen Zeitraum von über einem Jahr. Ein klarer Anstieg der Rezidivrate mit steigendem Zeitraum bis zur Diagnose konnte nicht festgestellt werden.

### 6.8.3 Tumolvolumen

Einen signifikanten Zusammenhang fanden *Mastboom et. al.* zwischen einem Rezidivereignis und einer ursprünglichen Tumorgröße von  $\geq 5$  cm (117).

Die vorliegende Studie konnte gleichermaßen ein statistisch signifikant höheres Rezidivrisiko ab einem Tumolvolumen von über 50ml ( $p=0,008$ ) feststellen. Folglich lässt sich die erhöhte Rezidivrate der diffusen Tumore bei einem Mittelwert von 76ml und auf Grundlage des dreifach höheren Durchschnittsvolumens, im Vergleich zu nodulären Tumoren, erklären.

#### 6.8.4 Geschlecht

Ein Zusammenhang zwischen Rezidivereignissen und dem Geschlecht konnte bei den betroffenen vier Männern sowie vier Frauen, die anteilig 16% und 11% innerhalb ihres Geschlechts darstellten, ausgeschlossen werden.

Das Alter der Patienten ergab bei einer gleichmäßigen Verteilung aller acht Rezidive von 13 Jahren bis 68 Jahren keinen Hinweis auf eine Kausalität.

#### 6.8.5 Traumaanamnese

Die vor allem für die Ursache der TGCT diskutierte Traumanamnese war lediglich bei einem der acht Rezidiven positiv und korreliert mit einem p-Wert von 1 nach zweiseitigem Fisher-Test nicht mit dem Auftreten eines Rezidivereignisses. Dennoch sollten Traumata als Risikofaktor bei der Entstehung der TGCT berücksichtigt werden.

#### 6.8.6 Artikulationsbeteiligung

Die Relevanz einer Artikulationsbeteiligung ist nicht nur in der Schweregradklassifikation sondern auch in der vorliegenden Studie ersichtlich. Die Hälfte der Rezidive zeigten eine extraartikuläre Beteiligung, die mit einer verminderten rezidivfreien Zeit von 17 Wochen einhergeht.

Eine intra- und extraartikuläre Beteiligung wies eine um mehr als 100 Wochen verkürzte rezidivfreie Spanne auf, wenn auch nicht signifikant ( $p=0,419$ ). Ursächlich kann die erschwerte Resektion von schlecht begrenzten, extraartikulären Tumoren sowie die teils massive Ausdehnung bei extra- und intraartikulärem Befall sein.

### 6.8.7 Schwereklassifikation

Die Schwereklassifikation von *Mastboom et. al.* erwies sich bei der Anwendung auf das untersuchte Kollektiv als geeignet, um eine grobe Einschätzung der Prognose über das rezidivfreie Überleben über vier Jahre zu stellen (42).

Es ergaben sich sehr ähnliche Tendenzen der rückfallfreien Zeit in Abhängigkeit der Einteilung, die auf das vorliegende kleine Kollektiv in drei der vier Kategorien übertragbar war. Die Berechnungen waren lediglich für Woche 32 bis 40 sowie maximal zwei Jahre möglich.

In der vorliegenden Studie wurde das rezidivfreie Überleben von Männern doppelt so lang geschätzt als von Frauen. Eine Aufnahme des Geschlechts in die Schweregradeinteilung sollte aufgrund der fehlenden Signifikanz ( $p=0,721$ ) dieser Ergebnisse sowie die gleichmäßige Verteilung des Geschlechts innerhalb der Rezidive nicht eingeführt werden.

### 6.8.8 Resektionsstatus

Die postoperative Beurteilung des Exzisionsareal auf Tumorfreiheit sowohl auf histologischer als auch radiologischer Ebene ist entscheidend.

Insgesamt zeigte sich in der postoperativen Histologie bei drei Tumoren, die im Verlauf ein Rezidiv erwiesen, ein fragliches Restgewebe und nur ein Tumor eine zuvor eindeutige in-sano Resektion. Die pathologischen Berichte der anderen sieben Rezidive gaben keine Auskunft über den Resektionsstatus.

Sechs Tumore, die histologisch ein R1-Ergebnis aufwiesen, wurden im Verlauf weder erneut reseziert, noch erlitten sie bei einem durchschnittlichen Follow-Up von 50,33 Wochen ein Rezidiv.

Radiologisch wiesen drei Tumore ein eindeutiges postoperatives Restgewebe und neun Tumore ein fragliches Restgewebe auf. Lediglich drei Tumore mit nicht auszuschließendem Restgewebe erlitten ein Rezidiv. Die drei Tumore mit eindeutigem Restgewebe und keinem nachfolgenden Rezidiv zeigten ein Follow-Up von 153 Wochen.

Gründe für das Ausbleiben der Rezidiventwicklungen könnte hier vorwiegend die kurze Follow-Up-Zeit und die im Verlauf fehlende Vorstellung am UKT sein.

#### 6.8.8.1 Rezidive und Residuen

Das Tumolvolumen, der TGCT-Typ sowie die Artikulationsbeteiligung beeinflussen die Resektionsqualität und die Rezidivraten maßgeblich. Der Resektionsstatus wird in den literarischen Berichten nicht berücksichtigt. Die fehlende Diagnostik und unterschiedlichen Definitionen und Wertungen der Rezidive und Residuen beeinflussen die Statistiken erheblich. Die Konsequenz ist eine falsch erhöhte Rezidivrate bei fehlender Diagnostik von Residuen.

Ein Wiederauftreten von Tumoren bei geringem Abstand zur letzten Tumorexzision sollte, wie auch im vorliegenden Kollektiv, nicht als Rezidiv, sondern als Residuum gewertet werden. Generell lässt sich der Resektionsstatus histologisch als auch radiologisch überprüfen.

Eine wiederkehrende subjektive Symptomatik und ein radiologisch auffälliger Befund müssen von einer histologischen Bestätigung abgrenzt werden.

Ein fehlender pathologischer Bericht kann die Rezidivrate zusätzlich verfälschen, da es nicht selten zu einer postoperativen Gelenkfibrose mit rezidiv-ähnlichen Beschwerden sowie radiologischen Bildern kommen kann (44), (74). So stellten sich auch in dem vorliegenden Kollektiv Patienten mit klinischem und radiologischem Verdacht auf ein Rezidiv vor, welches sich postoperativ lediglich als Hypertrophie des umliegenden Gewebes ohne jeglichen Hinweis auf eine erneute TGCT darstellte.

Unabhängig von der Diagnose eines Rezidivs oder eines Residuums, ist das operative Ziel einer in-sano-Resektion unabdinglich. Dennoch sollte es in der Datenauswertung ausreichend Berücksichtigung finden, um aus wissenschaftlicher Sicht möglichst genaue Ergebnisse zu erzielen und aussagekräftige Empfehlungen zu ermöglichen.

## 6.8.9 Therapieverfahren

### 6.8.9.1 Fragmententnahme

Im vorliegenden Kollektiv wurden hierfür die Rezidivrate einer ganzheitlichen Tumorentnahme mit einer gestückelten Exzision verglichen. In dieser Studie konnte mit  $p=0,125$  kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer Fragmententnahme und der Rezidivneigung festgestellt werden. Bei 88% der Rezidive, lokal als auch diffus, wurde der Tumor zuvor fragmentiert entnommen. Die fragmentiert entnommenen Tumore zeigten mit 19% eine mehr als vierfach höhere Rezidivrate als die unfragmentierten mit 4%. In Bezug auf das rezidivfreie Überleben konnte lediglich ein durchschnittlicher Unterschied von vier Wochen festgestellt werden. Dieses Ergebnis war nicht signifikant ( $p=0,159$ ). Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Kurve wurde das rezidivfreie Überleben nach zwei Jahren für fragmentierte Exzisionen auf 67% geschätzt. Unfragmentierte Entnahmen blieben nach zwei Jahren zu 80% rezidivfrei.

Prinzipiell geht eine fragmentierte Entnahme mit dem Risiko einer unvollständigen Entfernung des Tumors einher. Das Risiko für Residuen und Rezidive zeigt sich dadurch erhöht. Für ein optimales Ergebnis sollte nach Möglichkeit eine unfragmentierte Tumorentnahme erfolgen.

### 6.8.9.2 Operationsverfahren

Jedes Operationsverfahren hat das Ziel einer in-sano-Resektion.

Das Operationsverfahren kann sowohl offen, arthroskopisch oder in einer ein- oder zweizeitige Kombination durchgeführt werden. Zusätzlich kann eine partielle oder vollständige Entfernung der Synovia erfolgen. Die Entscheidung erfolgt je nach Ausprägung und Lokalisation des Tumors. Für ein wissenschaftlich eindeutiges Ergebnis wurden in die Auswertung der Therapieverfahren ausschließlich Tumore der Sprung- und Kniegelenke miteinbezogen, um Vergleichswerte zu ermöglichen.

Das arthroskopische Verfahren lässt eine perioperative Beurteilung des Gelenkes zu und führt bei LTGCT zu einem guten Outcome (19), (120). Dieses Verfahren wurde im vorliegenden Kollektiv bei acht lokalen und einem diffusen

Tumor angewandt. 2/3 dieser Tumore wurden fragmentiert entnommen. Während sieben Tumore pathologisch nicht eindeutig in-sano reseziert wurden, fand sich zusätzlich jeweils eine R1- sowie eine R0-Situation. Kein Tumor rezidierte im Verlauf. Alle ventral arthroskopisch resezierten Tumore wiesen ein Tumolvolumen von unter 9ml auf. Im vorliegenden Kollektiv zeigte dieses Vorgehen für kleinere (<10ml), diffuse und lokale Tumore, auch bei fragmentierter Entnahme, sehr gute Ergebnisse.

Die Anwendung der ASK ist je nach Tumorlokalisation und Ausmaß des Befalls eingeschränkt. Posterior gelegene Anteile können arthroskopisch nur schwer erreicht werden und sollten durch einen offenen dorsalen Zugang ergänzt werden (121). Ein rein arthroskopisches Vorgehen könnte hierbei aufgrund der anspruchsvollen Technik zu Residuen und damit Rezidiven führen (81).

Im vorliegenden Kollektiv wurden vier diffuse Tumore mit posterioren Anteilen in einem kombinierten Verfahren exzidiert. Die Rezidivrate betrug 0%. Eine histologische Bestätigung einer in-sano-Resektion erfolgte bei keinem Tumor. 25% der Tumore wiesen ein Volumen von über 150ml auf (275ml). Trotz fragmentierter Entnahme zeigte dieser großvolumige, diffuse Tumor im Verlauf kein Rezidiv. Das Follow-Up betrug 45 Wochen.

Bei schwer erreichbaren Tumoren mit posteriorem, diffusem Befallsmuster oder großem Volumen ist anhand der vorliegenden Auswertung und laut mehreren Autoren ein kombiniertes Operationsverfahren zu favorisieren (19), (80), (81).

Dagegen wurde 2016 in einer italienischen Publikation das offene Verfahren als Goldstandard für den DTGCT erklärt (122).

*Colman et. al.* bestätigten ebenfalls eine geringere Rezidivrate nach einer kombinierten Operation im Vergleich zu einer rein arthroskopischen oder rein offenen Operation. Sie erklärten sich die berichteten höheren Rezidivraten unter anderem durch eine Stichprobenverzerrung, da vorwiegend aggressivere, größere Tumore offen exzidiert werden und prinzipiell eine höhere Rezidivrate mit sich bringen. (81)



Jedes Operationsverfahren birgt Risiken. Die Mehrheit der Autoren berichtet, dass das minimal invasive Vorgehen der ASK im Vergleich zum offenen Verfahren eine schnellere Heilung, weniger Komplikationen und geringere Schmerzen sowie eine kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer mit sich bringt. (80), (118), (120), (123). Postoperative Infektionen und neuronale Schäden gehören zur Seltenheit (124).

Zusätzlich habe sich ein besseres funktionelles Outcome, eine geringere Morbidität und ein geringeres Risiko einer Gelenksteife erwiesen (119), (120), (123).

Prinzipiell wird einem offenen Zugang ein vergleichsweise geringeres Kontaminationsrisiko zugeschrieben (77). Insgesamt ist die Meinung über das priorisierte offene Verfahren gespalten. In der Literatur wird zeitweise für beide Formen des TGCT eine deutlich geringere Rezidivrate nach einer offenen Exzision im Vergleich zu einer ASK beschrieben (77), (117).

In der vorliegenden Arbeit wurden 39 Tumore am Knie- und Sprunggelenk offen operiert, wovon fünf rezidierten. Der Rezidivzeitpunkt betrug durchschnittlich 65 Wochen, bei einem durchschnittlichem Follow-Up von 153 Wochen bei allen fünf Rezidiven.

Die Rezidivquote innerhalb des offenen Verfahrens betrug 13%. Wie bereits beschrieben, wurden 1/4 der Tumore nicht ausschließlich offen operiert, darunter 17% der Tumore rein arthroskopisch und 8% der Tumore in einem kombinierten Verfahren. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem Rezidiv und dem Operationsverfahren ( $p=0,066$ ). Die im ungleichen Verhältnis angewandten operativen Vorgehensweisen und das kleine Kollektiv lassen hierbei keine eindeutig wertbare Aussage zu. Generell wurden große Tumoren in der vorliegenden Studie vorwiegend offen operiert. Im Mittel umfassten die Tumore, die offen oder kombiniert operiert worden waren, ein Volumen von 44,95ml und 77,75ml. Tumore mit >50ml Volumen stellten sich hierbei als problematisch hinsichtlich der Rezidive dar.

In der Literatur zu ermittelten Rezidivraten der jeweiligen Operationsverfahren sind als kritisch anzusehen, da bereits *Healey et. al.* diskutierten, dass mäßig

befallene Tumore vorrangig arthroskopisch operiert werden (82). So wurden auch im vorliegenden Kollektiv nur sehr kleine Tumore mit einem durchschnittlichen Volumen von 2,33 ml mittels einer ASK entfernt. Dies führt zur Verfälschung der Ergebnisse in Bezug auf das operative Vorgehen, da kleinere Tumore generell mit einer geringeren Rezidivrate einhergehen (117). Tumore mit gleichem Ausprägungsgrad müssten durch unterschiedliche operative Verfahren versorgt und anschließend verglichen werden, um eine verwertbare Aussage treffen zu können.

#### 6.8.9.3 Synovektomie

Ein literarisch stark kontroverses Thema ist die Durchführung einer Synovektomie, welche vollständig oder partiell erfolgen kann.

Laut einer Leitlinie des Vereinigten Königreiches ist die lokale Entfernung eines LTGCT ausreichend und eine Synovektomie lediglich dem DTGCT vorbehalten (78).

In Bezug auf die Durchführung stellten *Patel et. al.* und *Mollon et. al.* lediglich bei DTGCT eine höhere Rezidivrate nach arthroskopischer Synovektomie fest (80), (121). Generell favorisieren viele Autoren bei der diffusen Variante eine offene (Teil-)Synovektomie, da diese im Vergleich zu einem arthroskopischen Vorgehen ein signifikant geringeres Rezidiv- und Komplikationsrisiko birgt (19), (77), (118), (121), (124), (125). Ursächlich hierfür sind, wie zuvor erwähnt, die posterioren Tumoranteile, die arthroskopisch teils schwer zugänglich sind (121).

Ferner konnten *Rodriguez-Merchan et. al.* weder bei der Rezidiv- noch bei der Komplikations- oder Osteoarthritisrate signifikante Unterschiede zwischen einem offenen und einem arthroskopischen Verfahren aufzeigen (126).

Demgegenüber berichten andere Quellen nach einer offener Synovektomie im Vergleich zum arthroskopischen Vorgehen von stärkeren Schmerzen, einer längeren Erholungszeit und in Folge dessen von einem höheren Risiko für eine Gelenksteifigkeit (18), (79), (119). So beschrieben auch *Mollon et. al.* einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Ausführung einer Synovektomie und der Gelenksteifigkeit. Das Vorkommen einer Bewegungslimitierung zeigte sich in

ihrer Studie mit 10,5% nach offener Synovektomie deutlich höher als mit 2,7% nach kombinierter und mit 2,1% nach arthroskopischer Synovektomie (80).

In einer großen Metaanalyse von *Aurégan et. al.* mit über 1000 Patienten sowie der Metaanalyse von *Healey et. al.* konnten keine Unterschiede zwischen den Rezidivraten einer arthroskopisch oder offenen Synovektomie oder in Abhängigkeit der TGCT-Form festgestellt werden (82), (118).

Des Weiteren konnte die niedrigere Komplikationsrate nach arthroskopisch erfolgter Synovektomie durch *Healey et. al.* in ihrer Metanalyse nicht bestätigt werden. In ihrer Analyse kamen sie zu dem Entschluss, dass aufgrund gleichwertiger Ergebnisse zu diesen Fragestellungen keine Aussagen getroffen werden können. (82) Ferner war kein Unterschied zwischen einer partiellen und einer vollständigen Synovektomie detektierbar (44).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen gleichermaßen keinen signifikanten Unterschied nach Durchführung einer Synovektomie. Insgesamt wurden drei der fünf Rezidive offen synovektomiert. Ein Tumor erhielt eine vollständige Synovektomie, zwei Tumore erhielten eine Teilsynovektomie. Die Rezidivrate der Unsynovektomierten (NT=23) betrug 9%, die der Synovektomierten 10% (NT=29). Der exakte Test nach Fisher ergab einen Signifikanzwert von 1. Die Rückfallquote einer offenen Synovektomie erwies sich mit 15% im Vergleich zu keiner offenen Synovektomie mit 6% mehr als doppelt so hoch. Ein vergleichbares Ergebnis stellte sich in einer großen Metaanalyse von *Mollon et. al.* mit 630 Patienten dar, in der nach der Durchführung einer Synovektomie eine hohe Rezidivrate von 22% festgestellt wurde (80).

Der Effekt der Durchführung einer Synovektomie ist bei fehlenden signifikanten Unterschieden in großen Studien als auch in Metaanalysen anzuzweifeln (23), (80), (82), (118), (126). Ob eine Synovektomie eine sekundäre Arthritis und nachfolgende Ersatzplastiken verhindern kann, bleibt zu diskutieren (25).

Um den Nutzen und das nötige Ausmaß einer Synovektomie beurteilen zu können, müsste eine große Vergleichsstudie zwischen Unsynovektomierten und Synovektomierten erfolgen. Lediglich eine Studie aus dem Jahr 2013 von *van*

*der Heijden et. al.* bezieht sich teilweise auf eine Operation mit als auch ohne Synovektomien, ein Vergleich beider fehlt jedoch (77). In welchem Ausmaß eine Synovektomie aufgrund ihrer Invasivität mehr Schaden als Nutzen bringt, ist ungeklärt.

#### 6.8.9.4 Zugangswege

Bei drei der fünf Rezidive wurde ein offener Zugang von ventral als auch dorsal gewählt. Von diesen drei Rezidiven war ein diffuser Tumor am Sprunggelenk und zwei diffuse Tumoren am Kniegelenk lokalisiert. Jeweils ein weiteres Rezidiv zeigte sich nach offenem dorsalem Zugang bei einem diffusen Tumor (10ml) am Kniegelenk sowie nach lateralem Zugang bei einem fokalen Tumor, welcher in-sano reseziert worden war, am Sprunggelenk (53ml). Bei vier der rezidierten Tumoren fehlte die histopathologische Information über den Resektionsstatus. Ein alleinig ventraler oder lateraler Zugang zeigten mit 0% und 12,5% innerhalb ihres Zugangsweges die geringsten Rezidivraten.

Der dorsale sowie der kombiniert ventrale und dorsale Zugang führten mit 14% und 25% zu den höchsten Rezidivraten. Ursächlich könnte die erschwerte Exzision von Sprunggelenkstumoren aufgrund der anatomisch nur bedingt gut zugänglichen Lokalisation sowie die präferierte Wahl eines kombinierten ventralen und dorsalen Zugangs bei großen, infiltrativ wachsenden Tumoren sein.

Das beschriebene Outcome in der Literatur als auch in der vorliegenden Arbeit sprechen bei einer ausgedehnten DTGCT insgesamt für ein kombiniertes ein- oder zweizeitiges Verfahren, um die Vorteile eines arthroskopisches Vorgehens nutzen zu können (9), (41), (77), (80), (81).

Bei stark ausgeprägtem Befall kann eine Synovektomie des betroffenen Areals erfolgen, allerdings bleibt die Effektivität zu hinterfragen. Bei ausgedehntem extraartikulären Befall oder aggressiven Tumorwachstum sollte ein offenes Verfahren herangezogen werden um eine in-sano Resektion zu ermöglichen. Eine Übersicht über die Rezidivraten in Abhängigkeit der Therapieoption zeigt die nachfolgende *Tab. 56*. In der Studie von *Gu et. al.* wurde keine Synovektomie durchgeführt (123).

**Tabelle 56** Rezidivereignisse (in Prozent, auf ganze Zahlen gerundet) in aufgeführten Studien je nach TGCT-Typ, Durchführungsart der Exzision sowie Synovektomie des Tumors bei Kniegelenken sowie der durchschnittlichen Follow-Up-Zeit und Anzahl der Patienten oder Tumore, \*ohne Synovektomie, \*\*mediane Follow-Up Zeit

Abkürzungen: L/DTGCT = lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor, offen=offene Operation, ASK=Arthroskopie, Kombi= offen + ASK, RSO=Radiosynoviorthese, RTX=perkutane Bestrahlung, M=Monate, KG=Kniegelenk, SG=Sprunggelenk, NP=number of patients, NT=number of tumors,

| Rezidive  | TGCT-Typ | Follow-Up-Zeit         | Rezidivereignis | offen            | ASK             | Kombi |
|---|----------|------------------------|-----------------|------------------|-----------------|-------|
| Aurégan et. al.<br>(118)<br>NP=1019<br>KG       | LTGCT    | -                      | 0-8%            | 9%               | 7%              | -     |
|   | DTGCT    |                        | 8-70%           | 23%              | 16%             | -     |
| Colman et. al.<br>(81) NP=48<br>KG              | DTGCT    | 40M<br><b>**median</b> | 50%             | 64%              | 62%             | 9%    |
| Gu et. al.<br>(123) NP=41<br>KG                 | DTGCT    | 36M                    | 12%             | 20%*<br>(von 20) | 5%*<br>(von 21) | -     |
| Mollon et. al.<br>(80)<br>NP= 630<br>KG         | LTGCT    | 56M                    | 7%              | 6%               | 8%              | 0%    |
|   | DTGCT    |                        | 28%             | 24%              | 38%             | 14%   |
|   |          | nach RSO               | 14%             | 16%              | 0%              | 0%    |
|   | nach RTX | 11%                    | 11%             | 12%              | 13%             |       |
| Patel et. al.<br>(121)<br>NP=214<br>KG          | LTGCT    | -                      | 9%              | 9%               | 9%              | -     |
|   | DTGCT    | -                      | 48%             | 45%              | 83%             | -     |
| van der Heijden et. al.<br>(127)<br>NP=30<br>KG | DTGCT    | 64M                    | 63%             | 29%<br>(von 14)  | 94%<br>(von 16) | -     |

| Rezidive  | TGCT-Typ       | Follow-Up-Zeit | Rezidivereignis   | offen             | ASK | Kombi |
|---|----------------|----------------|-------------------|-------------------|-----|-------|
| Dissertation<br>Abletshauer<br>NT=34<br>KG      | LTGCT          | 16M            | 0%                | 0%                | 0%  | -     |
|   | DTGCT          |                | 25%<br>(3 von 12) | 33%<br>(3 von 9)  | -   | 0%    |
| Dissertation<br>Abletshauer<br>NT=52<br>KG + SG | LTGCT<br>NT 32 | 17M            | 3%<br>(1 von 32)  | 4%<br>(1 von 24)  | 0%  | 0%    |
|   | DTGCT<br>NT 20 |                | 20%<br>(4 von 20) | 27%<br>(4 von 15) | 0%  | 0%    |

#### 6.8.9.5 Therapie von Rezidiven und Komplikationen

Zur Behandlung von Rezidiven wird eine offene Operation mit vollständiger Synovektomie und postoperativer Bestrahlung empfohlen (73), (77).

Die Rezidivrate unterscheidet sich laut *Sharma et. al.* nicht von der Rate der initialen Operation (19). *Van der Heijden et. al.* empfehlen für diffuse Rezidive ein erneutes zweizeitiges Verfahren sowie eine adjuvante externe Bestrahlung in mittlerer Dosis (77). Sollte eine vollständige Entfernung nicht möglich sein, die Destruktion zu ausgeprägt oder sekundäre Erkrankungen vorliegen, ist eine radikale Resektion mit Arthroplastik und Bestrahlung zu erwägen (25), (45), (77). Postoperativ sollten Kontrollbilder in Form eines MRT-Bildes nach spätestens zehn Wochen sowie im weiteren Verlauf erfolgen.

Ein ausgeprägter Gelenkbefall oder eine sekundäre Erkrankung, wie eine Osteoarthritis, erfordern einen Gelenkersatz (25), (45), (77).

Eine Arthroplastik schützt in keinem Fall vor einem möglichen Wiederauftreten des TGCT (96), (97). Eine am UKT vorstellige Patientin unterzog sich sechs Jahre zuvor mit DTGCT einer Knie-TEP und erlitt dennoch ein Rezidiv.

Nichtsdestotrotz sollte auch laut *Chuen Tan et. al.* eine totale Knieprothese zur Symptombehandlung in Betracht gezogen werden (98). Eine Prothese bei TGCT kann zu einem verbessertem Bewegungsausmaß beitragen, allerdings sind auch

Verläufe, welche bei erhöhtem Entzündungs- und Infektrisiko zu einer Arthrodeese führen, beschrieben worden (98). Die Möglichkeit eines postoperativ schlechteren Bewegungsausmaßes auch ohne Prothesenanlage, welches sich in der vorliegenden Studie besonders bei DTGCT andeutet, muss bei der Entscheidung, die mit dem Patienten gemeinsam und individuell getroffen wird, berücksichtigt werden.

Auf das mögliche Risiko einer verkürzten Haltbarkeit der Implantate im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung sollte hingewiesen werden (96), (98).

#### 6.8.10 Strahlentherapie

Generell kann eine Bestrahlung des Tumors perioperativ oder adjuvant erfolgen. Eine große Studie von *Mollon et. al.* untersuchte die Anwendung einer Strahlentherapie nach jeweiligem Operationsverfahren. Insgesamt wurde kein Unterschied zwischen beiden Formen der Bestrahlung festgestellt. Ein Vergleich zwischen einer perioperativen und adjuvanten Bestrahlung fand nicht statt. Die Bestrahlungsgruppen, welche sowohl die RSO und RTX umfassten, wurden in zwei Kategorien eingeteilt: Eine adjuvante Gruppe, bei der die Radiatio bis zu drei Monate postoperativ durchgeführt wurde, und eine zweite Gruppe, die erst nach erneuter postoperativer Symptomatik eine Bestrahlung erhielt. Die Arbeitsgruppe entdeckte, dass die DTGCT mit perioperativ durchgeführter Bestrahlung eine Rückfallrate von 12% zeigten, während DTGCT ohne oder verspäteter Radiatio eine Rezidivrate von 37% aufwiesen. Das Ergebnis war statistisch signifikant. Sowohl nach arthroskopischer als auch nach offener Synovektomie hatten zusätzlich bestrahlte Tumore eine signifikant geringere Rezidivrate im Vergleich zu nicht bestrahlten oder spät bestrahlten DTGCT (10% zu 51%, 13% zu 31%). Nach einer kombinierten Synovektomie zeigten sich keine Unterschiede. Insgesamt konnte bei DTGCT mit geringer Evidenz ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer geringeren Rezidivrate und einer Radiotherapie, welche spätestens drei Monate postoperativ durchgeführt wird, festgestellt werden. Es zeigten sich bei DTGCT eine Rückfallquote von 11,4% nach einer RTX und 14% nach einer RSO. (80)

Eine Metaanalyse mit über 1000 Patienten stellte ebenfalls eine geringere Rezidivrate bei schweren DTGCT sowohl nach RSO als auch RTX fest (118).

In einer deutsch-österreichischen Studie von *Bruns et. al.* betrug die Rezidivquote sowohl nach RSO als auch RTX 0% bei 10 Patienten. 86% der Patienten, die bereits zuvor ein Rezidiv erlitten hatten, zeigten sich nach anschließend durchgeführter Bestrahlung im Verlauf ebenfalls rezidivfrei. (128)

In der vorliegenden Studie erhielten 38% der Tumore an Knie- und Sprunggelenk eine adjuvante Bestrahlung in Form von einer RSO oder einer RTX. Es wurde keine perioperative Bestrahlung durchgeführt. Die gesamte Rezidivquote betrug bei 20 Tumoren 20%. Alle Rezidive waren zuvor mit einer RSO behandelt worden. Lediglich zwei der 20 Tumore erhielten eine perkutane Strahlentherapie mit durchschnittlich 40Gy und einem Follow-Up von 76 Wochen. Keiner dieser beiden DTGCT zeigte im Verlauf ein Rezidiv.

Der rezidivfreie Anteil der Tumore ohne adjuvante Therapie lag bei 97%. Innerhalb des DTGCT erwies sich eine erhöhte Rezidivrate mit 36% nach adjuvanter Therapie im Vergleich zu 0% ohne adjuvante Therapie. Die LTGCT wiesen nach fehlender oder durchgeführter postoperativer Bestrahlung vergleichbare Rezidivquoten von 0% und 4% auf. Die Ergebnisse beider TGCT-Formen zeigten sich nicht signifikant ( $p= 0,066$ ).

Insgesamt waren in der vorliegenden Arbeit 80% der Rezidive zuvor mit einer RSO oder einer RTX behandelt worden. Dieses Verhältnis zeigte sich auch bei *Mollon et. al.*, in deren Kollektiv 81,8% der rezidierten Tumore zuvor bestrahlt worden waren (80). Eine für das vorliegende Kollektiv erstellte Kaplan-Meier-Kurve zeigte ein statistisch nicht signifikantes, deutlich längeres rezidivfreies Überleben (21 Monate) ohne adjuvante Therapie.

Jede Strahlentherapie kann aufgrund des toxischen Potentials Komplikationen mit sich bringen. Unabhängig von der Bestrahlungsform kann es gehäuft zu extraartikulären Pathologien sowie ossären Erosionen kommen (80). Im



vorliegenden Kollektiv wurden weder nach der RSO noch der RTX strahlenbedingte Schäden festgestellt. Die in der Literatur berichtete Problematik einer vermehrten Gelenksteifigkeit oder Wundheilungsstörung nach Radiatio war im Kollektiv von *Mollon et. al.* nicht ersichtlich (80).

Eine vermehrte Einschränkung der Beweglichkeit aufgrund strahlentherapeutischer Schäden konnte aufgrund der geringen Daten und dem relativ kurzen Follow-Up im vorliegenden Kollektiv nicht beurteilt werden.

#### 6.8.10.1 Radiosynoviorthese

Vier der 18 Tumore an Knie- und Sprunggelenken, die eine adjuvante RSO durchschnittlich acht Wochen postoperativ erhielten, zeigten im Verlauf ein Rezidiv. Mit einer Rezidivquote von 22,2% liegt es dem Ergebnis von *Capellen et. al.* mit 32% nahe (18). Das rezidivfreie Überleben nach einem Jahr senkte sich für offen synovektomierte Tumore um 12,5% nach Durchführung einer adjuvanten RSO. Auch im Kollektiv der Vergleichsdissertation von Miriam Bufe rezidierten 2/3 der Tumore nach adjuvanter RSO (99).

Andere Autoren, die in nachfolgender *Tab. 57* aufgelistet sind, konnten keinen Vorteil einer postoperativen RSO in Bezug auf die Rezidivrate bei DTGCT feststellen (129), (130). Selbst nach einem Follow-up von 7,3 Jahren in einer Studie von *Gortzak et. al.* wurde kein Unterschied nach adjuvanter RSO verzeichnet (129).

Generell kann eine Kombination aus postoperativer Radiosynoviorthese mit einer (Teil-)Synovektomie bei einem DTGCT gute funktionelle Ergebnisse erzielen, dennoch variieren die Rezidivraten je nach ausgewählter Studie nur marginal (44), (79), (82), (130). Im vorliegenden Kollektiv erlitt ein Patient zwei Rezidive nach offener subtotaler Synovektomie von dorsal sowie einer offenen Nachresektion und jeweils adjuvant durchgeführter RSO-Behandlung. Dieses Ergebnis spiegelte sich auch in der vergleichsweise schlechteren Rezidivrate von *Mollon et. al.* bei adjuvanter Therapie von bereits rezidierten oder residualen symptomatischen Tumoren wieder (80).

Die Durchführung einer RSO hat als intraartikuläres Verfahren das Ziel, die Entzündung der Synovialis einzudämmen (77), (85).

Im Kontrast dazu wurde in Tierexperimenten eine synoviale Koagulationsnekrose durch beta-Strahlung nachgewiesen. Diese löste eine stark entzündliche Reaktion aus, die schlussendlich zur Fibrose führt. (87) Dies steht im Widerspruch zu den anti-entzündlichen Eigenschaften, die der RSO zugeschrieben werden (85), (87). Nichtsdestotrotz ist die Fibrose und Nekrosenbildung eine teils gewünschte (Neben-)Wirkung, die neben weiteren Komplikationen, wie der Gefäßsklerose und Degeneration von Knorpel, das gewünschte Ausmaß übersteigen kann (77).

Im Jahr 1995 stellten *O'Sullivan et. al.* bereits in Frage, ob die Wirkung des injizierte Radiokolloid ( $\beta$ -Strahler) in extraartikulären Bereichen ausreicht (131). Inwiefern alle nötigen Gelenkbereiche durch das Kolloid erfasst werden, bleibt zu hinterfragen. *Pavelka et. al.* erklärten, dass eine RSO eine Synovia allein nicht destruieren und demzufolge auch keine chirurgische Synovektomie ersetzen kann (85). Die Effektivität der RSO bleibt zu hinterfragen, ungeachtet der Tatsache, dass anhand des vorliegenden Kollektivs und der Literaturrecherche eine Synovektomie nur bei schwer befallenen diffusen Tumoren erfolgen sollte. Insgesamt scheinen die Kolloide zwar gut geprüft zu sein, dennoch findet eine Bestrahlung eines gutartig klassifizierten Tumors statt (77).

In der Literatur findet sich ein gemischtes Bild über die Komplikationen nach einer RSO. Einerseits wird über ein komplikationsloses Outcome bei DTGCT mit adjuvanter RSO berichtet, andererseits über starke Nebenwirkungen wie Gelenksteife, Wundheilungsstörungen sowie Nekrosen der Haut und Femurkondylen (18), (41), (84), (85), (86). Im vorliegenden Kollektiv war kein strahleninduzierter Schaden dokumentiert worden.

Laut *Pavelka et. al.* entwickelt sich der Zelluntergang im Bereich des Kniegelenkes vor allem nach vollständiger Synovektomie und wiederholter RSO (85). Mit einer der wichtigsten Nebenwirkungen ist die early-onset Arthritis sowie das Auftreten von strahleninduzierten Karzinomen, weshalb diese Therapie

lediglich älteren Patienten ab 35 Jahren angeboten werden sollte (41), (84), (87), (88).

Die RSO verfügt über ein toxisches Potential, kann starke Nebenwirkungen und Komplikationen mit sich bringen und keine insuffiziente Tumorexzision ersetzen. Sie sollte vorwiegend nur bei sehr großen, rezidivierenden oder inoperablen Tumoren nach ausführlicher Aufklärung erfolgen. (41), (84), (87), (88), (130)  
Die Indikationsstellung bei jungen Erwachsenen sollte insgesamt streng geprüft werden und nicht leichtfertig getroffen werden (41).

**Tabelle 57** Überblick über die Rezidivereignisse nach oder ohne adjuvanter Radiosynoviorthese (RSO) in Abhängigkeit des TGCT-Typs mit angegebener Follow-Up-Zeit; L/DTGCT = lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor, NP=number of patients, NT=number of tumors, KG= Kniegelenk, SG=Sprunggelenk, OS=offene Synovektomie

| Rezidive   | TGCT-Typ | Follow-Up-Zeit            | nach RSO | ohne RSO |
|--|----------|---------------------------|----------|----------|
| Dürr et. al. (130)<br>NP=32<br>KG                  | DTGCT    | -                         | 23%      | 27%      |
| Gortzak et. al. (129)<br>NP= 56<br>KG              | DTGCT    | 7,3 Jahre<br>(Mittelwert) | 44%      | 50%      |
| Capellen et. al. (18)<br>NP=105<br>Alle Gelenke    | L/DTGCT  | 71 Monate<br>(Median)     | 32%      | -        |
| Dissertation Abletshauser<br>NT=52<br>KG + SG      | L/DTGCT  | 76 Wochen<br>(Mittelwert) | 22,2%    | 2,9%     |
| Dissertation Abletshauser<br>NT=63<br>Alle Gelenke | L/DTGCT  | 76 Wochen<br>(Mittelwert) | 25%      | 7%       |

#### 6.8.10.2 Perkutane Strahlentherapie

In der Literatur werden vor allem für DTGCT geringere Rezidivraten nach externer, perkutaner Bestrahlung angegeben, wenn auch mit teils niedriger Evidenz (80).

*Chien et. al.* konnten eine signifikant niedrigere Rezidivrate nach adjuvanter perkutaner Bestrahlung feststellen (132). *Li et. al.* beschrieben eine Rezidivrate von 0% bei 26 Patienten mit DTGCT nach durchgeführter Arthroskopie und anschließender RTX mit 20-30 Gy (133).

In der vorliegenden Arbeit erfolgte bei zwei Patienten die adjuvante RTX fünf Wochen postoperativ mit 40Gy. Beide Patienten wiesen ein DTGCT am Kniegelenk auf. Die Tumore umfassten 75ml und 275ml. Der kleinere Tumor wurde offen exzidiert, der größere in einem kombinierten arthroskopisch-offenem Verfahren entfernt. Bei einem durchschnittlichen Follow-Up von 113 Wochen (45 und 181 Wochen) betrug die Rezidivquote 0%, welches der untersuchten Rezidivquote von *Capellen et. al.* sowie Miriam Bufe entspricht (18), (99). Ferner wurden keine strahlenbedingten Schäden festgestellt. Anhand des vorliegenden Kollektivs ist weder auf eine Ineffektivität noch auf Kontraindikationen einer RTX bei größeren Tumolvolumen zu schließen.

*Park et. al.* untersuchten die adjuvante Gabe von bis zu 34 Gy bei DTGCT nach sowohl arthroskopischer als auch offener Synovektomie. Ein Effektivitätsunterschied zwischen einer niedrigen Bestrahlung von 20 Gy und einer mittleren mit 35 Gy konnten sie nicht feststellen. Die ermittelte Rezidivrate betrug 17,4% und bezog sich neben Primärtumoren auch auf voroperierte Rezidive. Strahlenbedingte Schäden dritten Grades oder malignitätsverdächtige Veränderungen wurden nicht vermerkt. Die Gelenkfunktion erwies sich postadjuvant bis auf eine Ausnahme als mindestens gut. (134)

Im Jahr 2008 und 2009 wurde durch die Deutsche Gesellschaft für Strahlentherapie eine National Patterns of Care Study durchgeführt, in der sich postoperativ nach perkutaner Bestrahlung mit 30 bis 50 Gy eine zu 95% kontrollierte Situation nachwiesen ließ. 83% zeigten keine oder nur geringe

Einschränkungen der Gelenkfunktion. Die frühen und späten Strahlenfolgen stellten sich mit Grad 2 mild dar, wobei der Grad mit Hilfe der Radiation Therapy Oncology Group der European Organisation for Research and Treatment of Cancer festgelegt wurde. (135)

Viele Studien sowie das vorliegende Kollektiv bestätigen, dass die perkutane Strahlentherapie für DTGCT sowie inkomplett resezierte oder rezidivierende Tumore eine gute Tumorkontrolle, ein positives funktionelles Outcome als auch bei gering bis moderater Stärke eine niedrige Morbidität ermöglichen und Langzeitfolgen der Radiotherapie reduzieren kann (18), (44), (73), (77), (132), (134), (136). Auch subjektiven Beschwerden können durch eine Radiotherapie gelindert werden (78).

Manche Autoren beschreiben eine geringere Wirksamkeit und Degenerationen im Nachgang (62). Im Allgemeinen sollte die toxische Wirkung und das mögliche Krebsrisiko nicht unterschätzt werden.

Schwer oder nicht operable Tumore oder auch Rezidive können von einer RTX profitieren (18). Die Indikation kann bei diffusen, rezidivierenden oder schwer kontrollierbaren Tumoren gestellt und sollte, wie auch bei der RSO, bei jungen Patienten überdacht werden (41), (44), (79).

Zusammenfassend ließ sich auch in größeren Studien aufzeigen, dass eine RSO und eine RTX die Rezidivrate bei schweren DTGCT senken können (118).

Dagegen machten *Healey et. al.* darauf aufmerksam, dass anhand der von ihnen untersuchten Studien kein eindeutiger Nutzen einer adjuvanten Therapie bestätigt werden kann, da die Qualität und die Beweiskraft zu gering ist (82).

Das Hauptziel der Therapie ist eine vollständige in-sano Resektion, welche nicht primär durch eine Bestrahlung ersetzt werden kann (85).

Bei DTGCT lässt sich die Rezidivrate mit Hilfe einer adjuvanten Bestrahlung nach makroskopischer R2-Situation senken. Residuelle Tumore mit einem weniger invasivem Wachstum können ebenfalls von einer Strahlentherapie profitieren. Von einer Strahlentherapie bei symptomatischen Residuen oder Rezidiven, bei

denen die Operation mehr als drei Monate zurückliegt, sollte aufgrund der höheren Rezidivraten abgesehen werden. (80)

Lediglich schwer oder nicht operable Tumore profitieren von einer RTX (18). Die RTX sollte aufgrund der literarisch berichteten sowie der vorliegenden Rezidivraten einer RSO vorgezogen werden.

Aufgrund der Toxizität und einer möglichen postoperativen Gelenksteife sollte eine individuelle Einzelentscheidung anhand der Schwere des Befalls getroffen werden (41).

#### 6.8.11 Therapiekombinationen

Die insgesamt geringste rezidivfreie Zeit nach zwei Jahren und zwei Monaten wurde nach erfolgter Synovektomie mit 70,8% sowie nach offener Synovektomie und adjuvanter Bestrahlung mit 45,7% mit Hilfe einer Kaplan-Meier-Kurve geschätzt. Eine adjuvante Therapie verschlechterte das Outcome, wie bereits von *Chin et. al.* berichtet, nach offener Synovektomie deutlich (21).

In der vorliegenden Studie zeigte sich die höchste Rezidivrate innerhalb eines Therapieverfahrens mit 43% und drei Rezidiven nach einer offenen Synovektomie mit anschließender adjuvanter Therapie. Zwei Tumore waren hierbei teil- und ein Tumor vollständig synovektomiert worden. Die zweithöchste Rezidivrate erwies sich mit 25% nach einer offenen Exzision und adjuvanter Therapie. Von insgesamt fünf Rezidiven der Knie- und Sprunggelenke waren drei Tumore zuvor synovektomiert sowie nachfolgend bestrahlt worden. Ein weiteres Rezidiv, welches nicht synovektomiert worden war, erhielt postoperativ eine RSO.

Wie bereits zuvor beschrieben, wird die Durchführung einer Synovektomie als nicht zwingend notwendig erachtet. Die Indikation zur adjuvanten Anwendung einer RSO sollte aufgrund des schlechten Outcomes sowie der Toxizität zurückhaltend gestellt werden (80).

### 6.8.12 Vergleich mit einer deutschen Dissertation

Im direkten Vergleich mit der deutschen Dissertation von *Miriam Bufe*, Technische Universität in München im Jahre 2012, zeigen sich die Ergebnisse in einem bestimmten Ausmaß ähnlich. Das vorliegende Kollektiv weist im Vergleich zum Kollektiv von *Bufe* nach einer offenen totalen Synovektomie des Kniegelenks ein um 16 Wochen längeres rezidivfreies Überleben sowie acht Prozent mehr Patienten auf, die sich nach einem Jahr rezidivfrei zeigten. Die rezidivfreien Schätzungen nach einer offenen, subtotalen Synovektomie unterscheiden sich kaum. Das Outcome des prozentualen Überlebens nach einem Jahr zeigt sich im Vergleich zu *M. Bufe* im vorliegenden Kollektiv bei der offenen Synovektomie mit nachfolgender RSO deutlich geringer. (99)

Eine Schätzung der rezidivfreien Monate bei offener Synovektomie und nachfolgender RSO war bei den Kniegelenken im vorliegenden Kollektiv nicht möglich.

**Table 58** Vergleich der Ergebnisse über das rezidivfreie Outcome der Kniegelenke mit Hilfe der Kaplan-Meier-Kurve zwischen der Dissertation von *M. Bufe* (99) und der vorliegenden Dissertation *Abletshauer* (\*dient zur Orientierung, da nach subtotaler, offener Synovektomie nur das Risiko für 6 Monate und 2 Jahre und 2 Monate berechnet werden konnte), J=Jahre, W=Wochen

| Rezidivfreies Überleben des Kniegelenkes | Rezidivfreie Schätzungen in Monaten |             | Rezidivfreier Anteil nach einem und zwei Jahren in Prozent (%) |                                  |
|--|-------------------------------------|-------------|--|----------------------------------|
|  | Bufe                                | Abletshauer | Bufe   | Abletshauer                      |
| offene totale Synovektomie               | 23                                  | 39          | 66,7% (1J)   | 75% (1J)                         |
| offene subtotale Synovektomie            | 24                                  | 22          | -<br>75% (1J)<br>-   | 80% (28W)*<br>- (1J)<br>0% (2J)* |
| Offene Synovektomie + RSO                | 24                                  | -           | 100% (1J)<br>-   | 62,5% (1J)<br>31,3% (2J)         |

### 6.8.13 Postoperatives Outcome

In diesem Kollektiv konnten die Daten von 36 Patienten verwendet werden, wovon 69% ein postoperativ schlechteres Ergebnis der Beweglichkeit als präoperativ zeigten. Dabei verschlechterte sich das Bewegungsausmaß bei der offenen, arthroskopischen und kombinierten Variante um jeweils 63%, 33% und 75%. Dies bestätigt die bisherigen Ergebnisse der Literatur, in denen das arthroskopische Verfahren das beste funktionelle Outcome mit den geringsten Komplikationen birgt (41), (118), (119), (120), (123). Da sich die Daten auf die erste postoperative Kontrolle, die maximal sechs Wochen postoperativ erfolgte, beziehen, können keine Aussagen über langfristige Ergebnisse getroffen werden. Dies erklärt das insgesamt schlechte Outcome im Vergleich zu bisherigen Studien (47), (123), (137), (138). Die Erhebung der Daten mit einem längerem Follow-Up war in der vorliegenden Arbeit aufgrund des stark variierenden Umfangs der Dokumentation nicht strukturiert möglich und konnte deshalb nicht erfolgen.

### 6.8.14 Medikamentöse Therapie

Im Jahr 2008 beschrieben *Blay et. al.* eine Patientin mit erfolgreicher Remission unter Imatinibeinnahme. Nach bereits zwei Monaten mit einer Dosis von 400mg/Tag konnte ein positives Ansprechen festgestellt werden. Eine vollständige Remission wurde im fünften Monat erreicht, so dass zwei Monate später das Medikament abgesetzt wurde. Im neunten Monat erlitt die Patientin ein symptomatisches Rezidiv, welches sich wenige Monate später nach Wiedersetzen des Medikaments vollständig regredient zeigte. (139)

In einer weiteren Studie von *Verspoor et. al.* wurden 58 Patienten unter Einnahme von Imatinib untersucht. Bei 29% zeigte sich ein vollständiges oder partielles Ansprechen. Die Arbeitsgruppe berichtete über eine progressionsfreie Überlebensrate nach einem Jahr von 71% sowie nach 5 Jahren von 48%, wobei 66% der Patienten die Medikation nach durchschnittlich 7 Monaten abbrachen.



Fast die Hälfte der Patienten entwickelten Ödeme (48%) und Müdigkeit (50%), 9% erlitten schwere Nebenwirkungen (Grad 3-4). (94)

2011 konnte in einer Studie von *Cassier et. al.* mit 27 Patienten eine Ansprechrate von 19% und ein stabiles Ergebnis bei 74% erzielt werden. 73% der Patienten zeigten eine Symptombesserung, jedoch mussten sechs Patienten aufgrund der starken Nebenwirkungen die Medikation abbrechen. (95)

Somit zeigt Imatinib einen Einfluss auf den wachstumsbestimmenden Mechanismus, der jedoch nur bedingt potent ist (42), (95), (139). Eine Blockade anderer Tyrosinkinase durch Imatinib wird nicht ausgeschlossen, aber aufgrund der Wirkung und großen Anzahl des Fusionsgens von COL6A3 und CSF-1 hinterfragt (77), (139).

Bei einer Studie von *Cassier et. al.* wurde Patienten mit einem DTGCT über 15 Monate alle zwei Wochen das Medikament Emactuzumab intravenös verabreicht (93). Emactuzumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen CSF1-Rezeptoren, der die Überexpression von CSF1 unterbinden soll (90).

Während dieser Studie traten viele, teilweise auch schwere Nebenwirkungen wie ein Gesichtsoedem, Asthenie oder Lupus erythematodes auf. Insgesamt entwickelten 26 von 28 Patienten (93%) eine objektivierbare Regredienz, darunter zwei Patienten mit einer vollständigen Remission. (93)

Pexidartinib ist ein CSF-1-Rezeptorantagonist und befindet sich in der 3. klinischen Phase (41), (92), (140). Laut *Brahmi et. al.* wurde dieses Medikament im August 2019 durch die amerikanische Food and Drug Administration für symptomatische, beeinträchtigende TGCT-Tumore, die nicht im ausreichenden Maße operativ behandelbar sind, zugelassen (82), (92).

Unter der zweimal täglichen Einnahme konnten *Tap et. al.* eine Ansprechrate von 39% erzielen. 13% der Patienten in dieser Studie hatten jedoch starke, unerwünschte Nebenwirkungen, darunter 67% eine Veränderung der Haarfarbe sowie 38% Übelkeit und Zeichen einer Lebertoxizität. Nach 25 Wochen konnte

ein signifikanter positiver Unterschied im Bereich der Mobilität festgestellt werden. (140)

Eine Gesamtansprechrate von 52% (12 von 23 Patienten) ging aus einer früheren Studie hervor (141).

In einer Studie von *Gelderblom et. al.* war es möglich die Progression des Tumors unter der Einnahme von Nilotinib bei 90% der Patienten zu verhindern. Leider hatten 96% der Patienten eine unerwünschte Nebenwirkung, darunter 11% mit einem schweren Ereignis Grad 3 wie Kopfschmerzen, Juckreiz, Diarrhö und Lebererkrankungen. (142)

In einer Metanalyse von *Healey et. al.* wurde über die Empfehlung der Medikamente Imatinib und Pexidartinib durch das National Comprehensive Cancer Network der Kategorie 2A und 1 berichtet. Emactuzumab, Imatinib und Pexidartinib zeigten in dieser Metaanalyse insgesamt die besten Ergebnisse in Bezug auf eine Tumorgößenverringerng. (82)

2019 untersuchten *Takeuchi et. al.* einen weiteren Ansatz: Die Wirksamkeit des antiinflammatorischen Zaltoprofens, das den Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptoren gamma (PPAR $\gamma$ ) aktiviert und dadurch die Proliferation von Stromazellen über diesen Rezeptor einschränken kann (76). In einer weiteren Studie im Jahr 2022 konnten sie keinen signifikanten Unterschied des Tumorprogresses im Vergleich zur Placebogruppe feststellen, jedoch berichtete die Arbeitsgruppe über ein deutlich gebessertes Bewegungsausmaß (143).

Von der Behandlung mit dem monoklonalen Antikörper Denosumab gegen RANKL wird eher abgeraten, da neue Studien zeigen, dass Denosumab lediglich die Bildung von Riesenzellen hemmt. In der Literatur wurde der Verdacht einer gesteigerten malignen Transformationsrate postuliert. (144)

Für die Anwendung der systemischen Therapie müssen noch weitere Studien erfolgen, um ein optimales Ergebnis durch eine abgestimmte Dosis und

Behandlungsdauer bei möglichst geringen toxischen Auswirkungen gewährleisten zu können (77). Bis dahin kann Imatinib und Pexidartinib für nicht operable Tumore als letzte Therapieoption angeboten werden.

#### 6.8.15 Diagnose- und Therapiealgorithmus

Mittlerweile existieren vereinzelte Algorithmen, die den Überblick über die Diagnostik und die Therapie eines TGCT vorgeben und vereinfachen sollen. In Bezug auf die präoperative Diagnostik und den Einsatz von Synovektomien zeigt der im Jahr 2016 erstellte Algorithmus von *Stephan et. al.* ein gutes Konzept (41).

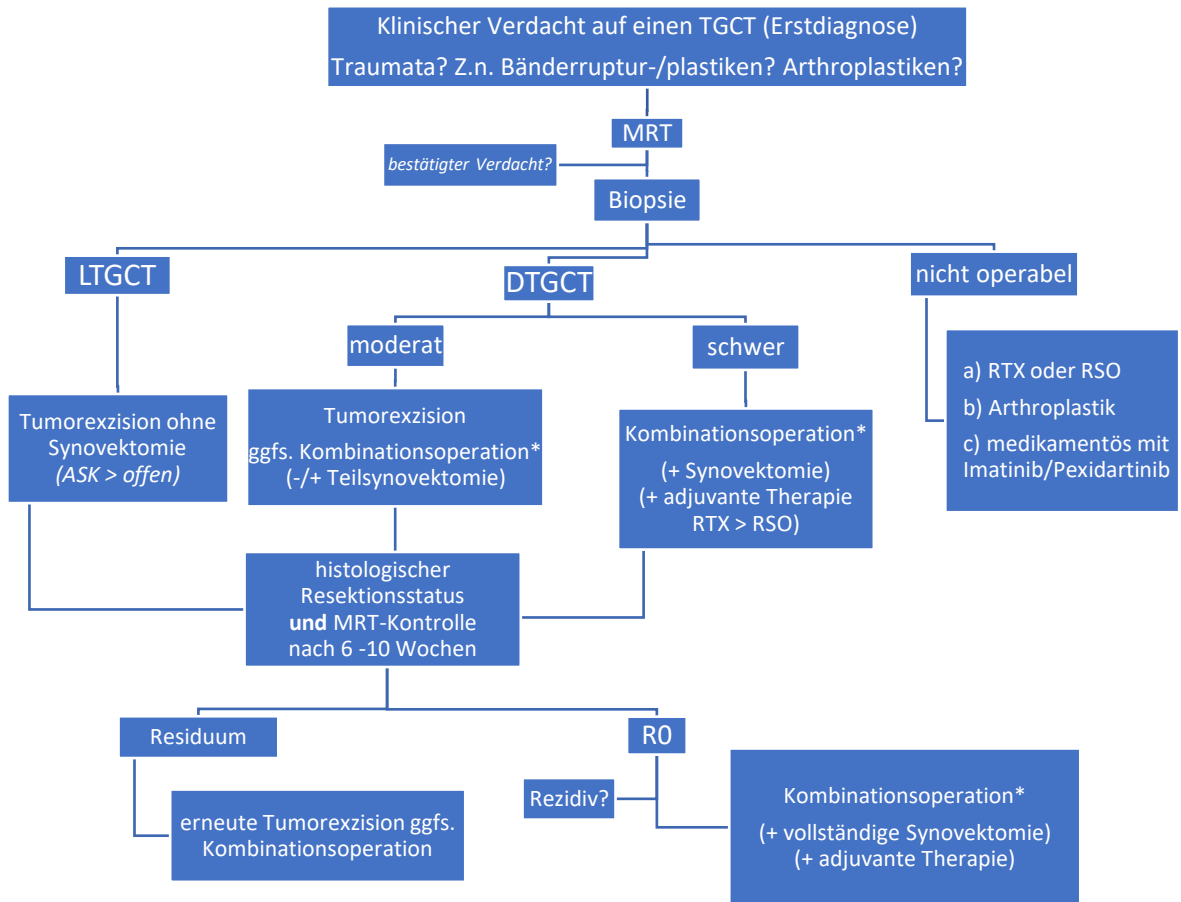
*Ottaviani et. al.* ergänzten in ihrem Algorithmus eine postoperative MRT nach drei Monaten für beide TGCT-Formen. Während sie Patienten mit LTGCT eine postoperative Vorstellung nach einem Jahr rieten, sollte bei DTGCT im ersten Jahr erst halbjährlich und danach jährlich eine Vorstellung erfolgen. (115) Da eine RSO bis zu sechs Wochen adjuvant erfolgt, wird eine postoperative MRT in diesem Zeitraum empfohlen, um je nach Notwendigkeit eine direkte Fortsetzung der Therapie zu ermöglichen.

Die medikamentöse Therapie und die perkutane Strahlentherapie wurde im Konzept von *van der Heijden et. al.* eingebaut (77).

Die RTX sollte sechs bis acht Wochen postoperativ erfolgen.

Auf Grundlage und in Anlehnung an die erwähnten Schemata, den vorliegenden Studienergebnissen und einer ausführlichen Literaturrecherche wurde im Rahmen dieser Arbeit ein eigener Algorithmus ausgearbeitet.

Generell sollte eine Active Surveillance sowie Watchful Waiting eher zurückhaltend empfohlen werden, da sich der Tumor nicht spontan zurückbildet und das progressive Tumorwachstum zu einer im Verlauf erschwerten und unvollständigen Tumorexzision mit Rezidivneigung als auch Komplikationen führen kann. Der Tumor sollte deshalb zügig entfernt werden um weitere Beschwerden, Infiltrationen und Schäden der umliegenden Strukturen zu verhindern. Aufgrund der eigenen Ergebnisse und der Literaturlauswertung wurde folgender Algorithmus erstellt:



**Abbildung 18** Therapiealgorithmus für TGCT, L/DTGCT = lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor, MRT=Magnetresonanztomographie, ASK=Arthroskopisch, RTX=perkutane Bestrahlung, RSO=Radiosynviorthese, ggfs. = gegebenenfalls, \*Kombinationsoperation: ventral arthroskopisches und dorsal offenes Verfahren

1. Traumata und Bänderrupturen-/plastiken erfragen
2. Bei Verdacht auf TGCT:
  1. MRT, weiterhin Verdacht?
  2. Biopsie, um nicht erforderliche invasive Eingriffe wie eine Synovektomie zu vermeiden
3. Active Surveillance und Watchful Waiting möglichst vermeiden
4. Operateur wählt Verfahren, durch das eine vollständige Resektion gewährleistet werden kann
  - a. Arthroskopie ist zu bevorzugen für Tumore <9ml Tumolvolumen
  - b. Offene Operation ist zu bevorzugen ab 50ml Tumolvolumen aufgrund erhöhter Rezidivneigung

5. Wenn möglich Tumor nicht fragmentiert reseziieren
6. Offenes, dorsales Verfahren bei posteriorem Befall des Knies
7. Keine generelle Synovektomie, R0-Resektion steht im Vordergrund
8. Kombinationsverfahren eignet sich gut für DTGCT oder ausgeprägte Fälle
9. Synovektomien nur bei Rezidiven oder ausgeprägten Fälle
10. Postoperativen Resektionsstatus überprüfen durch histopathologischen Bericht und postoperative MRT (sechs bis zehn Wochen postoperativ)
  - a. Möglichkeit des frühzeitigen Beginns einer Radiatio
11. Extraartikulärer Befall: RTX erwägen
12. Sehr schwerer intraartikulärer Befall:
  - a. RTX > RSO
  - b. RSO: strenge Abwägung vor allem bei jüngerem Patientenkollektiv (<35 Jahren)
  - c. neoadjuvante medikamentöse Therapie zur Tumorreduktion
13. Neumanifestationen und Rezidive sind trotz Arthroplastik möglich!
14. Arthroplastik in Erwägung ziehen, Aufklärung über kürzere Standzeit
15. Möglichkeiten für inoperable Tumore:
  - a. Medikamentöse Therapie mit Imatinib/Pexidartinib zur Symptom- und Tumorreduktion
  - b. symptomatische Bestrahlung (RTX>RSO)
  - c. Ersatzplastik
16. Nachsorgeschema – Zeitlicher Ablauf der postoperativen MRT
  - a. Nach sechs bis zehn Wochen, danach jährlich
  - b. DTGCT/schwerer Befall: zusätzlich nach sechs Monaten

## 6.9 Limitierungen der Arbeit

Die Aussagekraft einer retrospektiven Studie unterliegt immer bestimmten Limitierungen. Durch die zahlreichen Untergruppen sind deren Ergebnisse nur begrenzt auf die Allgemeinheit anzuwenden, da die einzelnen Kollektive sehr klein sind.

Es ist hervorzuheben, dass diese Arbeit unter den wenigen deutschen Studien und Fallberichten mit eine der größten Patientenkollektive aufweist. Die Ergebnisse sowie deren Signifikanzprüfungen sind in der vorliegenden Arbeit aufgrund der teilweise sehr kleinen Stichprobengröße nur bedingt aussagekräftig. Es handelt sich eher um deskriptive Aussagen, die ausschließlich Empfehlungen ermöglichen. Ursache für die geringe Größe war die Priorisierung von eindeutigen histopathologischen Ergebnissen unter strenger Einhaltung der zuvor festgelegten Kriterien zur Aufnahme in das Untersuchungskollektiv. Zusätzlich wurde für die wissenschaftliche Auswertung das Kollektiv im Bereich des Therapieverfahrens auf das Sprung- und Kniegelenk reduziert, da andere Gelenke aufgrund ihres raren Vorkommens keine aussagekräftigen Vergleichswerte ermöglicht hätten.

Ungeachtet des Stichprobenumfangs geben kleinere Kollektive Anhalte auf bestehende Zusammenhänge, die im Verlauf durch größere Studien auf eine eindeutige statistische Signifikanz geprüft werden können.

Aufgrund der strengen rein histologischen Diagnosekriterien für das Patientenkollektiv, wurden mehrere Patientenfälle für eine bessere Qualität der Studie von der Auswertung ausgeschlossen. Zur genauen wissenschaftlichen Auswertung der Rezidive wurden lediglich histologisch bestätigte TGCT-Rezidive, die sich mindestens sechs Monate postoperativ ereigneten, berücksichtigt.

Da teilweise Informationen über eine eindeutige tumorfreie Resektion im Zusammenhang mit den Rezidiven fehlte, kann streng genommen nicht eindeutig von Rezidiven gesprochen werden. Diese Limitierung findet sich ebenfalls in anderen Studien. Die Auswertung der Erfolgsrate einer Operation ist hiervon unbeeinflusst, da jede Operation das Ziel einer vollständigen Resektion des

Tumors verfolgt. Hierbei ist es nicht von Bedeutung, ob der Tumor ein Rezidiv aufweist oder aufgrund einer R1-Situation besteht.

Aufgrund ausbleibender postoperativer Einbestellung sowie Dokumentation und dadurch fehlenden Informationen über das postoperative Bewegungsausmaß über einen längeren Zeitraum, konnte nur die Symptomatik bis zu sechs Wochen postoperativ beurteilt werden. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist stark eingeschränkt und kaum verwertbar.

Aufgrund der Nähe und Zusammenarbeit des UKTs mit der benachbarten Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik für Handchirurgie, erfolgte die Vorstellung bei Beschwerden an der Hand in der Regel nicht am UKT. Dies kann als starker Einflussfaktor für den geringen Anteil der TGCT-Lokalisation an der Hand in unserem Patientenkollektiv gewertet werden.

Nachfolgende Arbeiten sollten sich vor allem auf den Vergleich der systemischen und operativen Therapie konzentrieren, sobald die systemische Therapie sich als festen Bestandteil einer TGCT-Therapie integriert hat.

Des Weiteren sollte eine Studie über die Durchführung einer Synovektomie bei vergleichsweise ähnlich ausgeprägten Tumoren erfolgen, um die Effektivität einer Synovektomie untersuchen zu können.

## 6.10 Schlussfolgerungen

Im Gegensatz zur DTGCT erfolgt die Diagnose eines LTGCT früher und vorwiegend bei jüngeren Patienten. Ursächlich hierfür scheint vor allem das langsamere Wachstum der diffusen Variante zu sein (2), (11), (25).

Eine vollständige Resektion, die radiologisch und histologisch überprüft werden sollte, ist das vorrangige Ziel der Therapie eines TGCT.

Die Durchführung einer Synovektomie ist den diffusen und stark ausgeprägten Tumoren sowie Rezidiven vorbehalten. Die Effektivität ist umstritten. Im vorliegenden Kollektiv kann kein Vorteil eruiert werden.

Das arthroskopische Verfahren zeigt sich bei Tumoren mit einem Volumen von unter 9ml als sehr sicher. Tumore, deren Volumen mehr als 50ml umfasst, haben eine signifikant erhöhte Rezidivrate und sollten bevorzugt offen operiert werden.

Posterior gelegene Bereiche im Kniegelenk können durch einen dorsalen, offenen Zugang erreicht werden. Folglich wird bei DTGCT ein ein- oder zweizeitig kombiniertes Verfahren empfohlen, welches einen ventralen arthroskopischen und dorsalen offenen Zugang erfordert.

Prinzipiell sollte eine fragmentierte Tumorentnahme vermieden werden.

Eine adjuvante Therapie darf aufgrund der Toxizität nicht routinemäßig eingesetzt werden, sondern kann lediglich bei ausgeprägtem Befall oder Rezidiven, unter Berücksichtigung des Alters, in Erwägung gezogen werden.

Eine perkutane Bestrahlung kann vor allem für extraartikuläre Anteile ein sehr gutes Outcome erzielen und sollte einer RSO vorgezogen werden.

Bei starker Einschränkung der Gelenkmobilität sowie mehreren Rezidiven sollte eine Prothese in Betracht gezogen werden, auch wenn es ein Wieder- oder Neuauftreten eines TGCT nicht unterbindet.

Um eine vollständige Tumorsektion zu bestätigen und mögliche Residuen ausschließen zu können, wird eine magnetresonanztomographische Kontrolle



nach sechs bis zehn Wochen empfohlen. Additiv sollte eine pathologisch bestätigte in-sano Resektion vorliegen.

Rezidive kommen deutlich häufiger bei DTGCT vor. Aufgrund diverser möglicher Differentialdiagnosen ist eine histologische Bestätigung des Rezidivs obligat.

## **7 Zusammenfassung**

Der tenosynoviale Riesenzelltumor ist ein weiblich dominierter, seltener Tumor, welcher mit einer benignen Proliferation, ausgehend von Gelenken, Sehnenscheiden und Bursae, einhergeht (4).

Unterschieden werden eine häufigere lokale und eine seltenere diffuse Form, die eine zweigipflige Häufigkeitsverteilung aufweisen. Am häufigsten betroffen sind die Altersgruppen zwischen 30-39 Jahren sowie 50-59 Jahren.

Aufgrund nicht einheitlicher, exakt definierter Diagnosekriterien kann es histopathologisch zu unklaren Diagnosen oder Fehldiagnosen bei sowohl radiologisch als auch operativ eindeutigen Befunden kommen. Folglich ist die Dunkelziffer trotz steigender Awareness groß.

Die Ätiologie ist bis heute unklar. Die Theorie einer neoplastischen Genese, die inflammatorisch (traumatisch) getriggert sein kann, scheint aktuell am wahrscheinlichsten. Diese Theorie konnte als Ansatz für eine medikamentöse Therapie genutzt werden. Eine Zulassung existiert bisher nur für nicht operable Tumore außerhalb der Europäischen Union (82), (92).

Die Hauptsymptomatik sind Schmerzen sowie Schwellungen. Bewegungseinschränkungen können im Verlauf auftreten.

Der TGCT betrifft am häufigsten das Kniegelenk, kann jedoch an jedem Gelenk, auch polyartikulär, auftreten. Eine Metastasierung scheint trotz benignen Ursprungs im seltensten Fall möglich zu sein (31), (49), (50).

Die MRT stellt die führende Diagnostik des TGCT dar und sollte bei nicht eindeutigen Befunden histologisch bestätigt werden.

Die Artikulationsbeteiligung zeigt keinen Unterschied zwischen dem Geschlecht oder dem TGCT-Typ und tritt mit 2/3 intraartikulär auf.

Umliegende Strukturen können sowohl bei den DTGCT (60%) als auch den LTGCT (47%) betroffen sein, der Knorpelschaden stellt die häufigste Komplikation dar (55%). Ab einem Volumen von 50ml ist ein signifikanter Anstieg der Rezidivrate zu verzeichnen.

Tumorbedingte Gelenksdestruktionen können im Verlauf bei beiden Formen des TGCT im gleichen Verhältnis zu einer Arthroplastik oder Amputation führen.

Um einen TGCT-Tumor erfolgreich zu therapieren, ist eine vollständige chirurgische Tumoresektion obligat. Dabei hat sich in der vorgelegten Arbeit gezeigt, dass Tumore mit einem Volumen bis 8ml sehr gut minimal invasiv entfernt werden können und es zu keinem Rezidiv kam. Tumore mit einem Volumen von mehr als 50ml hatten signifikant häufiger ein Rezidiv, weshalb eine Schlussfolgerung dieser Arbeit die Empfehlung eines offenen Verfahrens zur Resektion beinhaltet.

Für die diffusen oder ausgeprägteren Tumore bewährt sich eine Kombinationsoperation mit einem ventral arthroskopischen und dorsal offenen Verfahren.

In mehreren großen Studien und Metaanalysen sowie in der vorliegenden Arbeit konnte die Effektivität einer (Teil-)Synovektomie nicht belegt werden, weshalb der Nutzen einer Synovektomie zu hinterfragen ist und sorgsam gegen einen möglichen Schaden abgewogen werden sollte (82), (118). Das vorliegende Patientenkollektiv wies zudem ohne erfolgte Synovektomie ein besseres Outcome auf. Bei Rezidiven, sehr schwerem Befall oder zur Gewährleistung einer R0-Resektion kann die operative Entfernung der Gelenkschleimhaut erwogen werden.

Für eine adjuvante Therapie kann aufgrund der niedrigen Evidenz der bisherigen Studien keine generelle Empfehlung ausgesprochen werden. Insgesamt bewährt sich die perkutane Bestrahlung bei extraartikulärer Beteiligung durch eine geringe Komplikationsrate und ein gutes Outcome (44), (79). Nichtsdestotrotz sollte eine adjuvante Therapie vor allem bei jungen Patienten vermieden werden, da diese neben schweren Komplikationen und Gelenksteifigkeit auch strahleninduzierte Sarkome nach sich ziehen kann (41). Der Einsatz ist nur bei sehr starkem Befall oder immer wiederkehrenden Rezidiven berechtigt. Eine perkutane Bestrahlung sollte aufgrund des Outcomes und des möglichen Nebenwirkungsprofils einer Radiosynoviorthese vorgezogen werden.

Laut *Pavelka et. al.* ersetzt eine Radiotherapie nicht die Synovektomie, dessen Effektivität, wie bereits beschrieben, nicht bewiesen ist (85).

Bei sehr ausgeprägten tumorbedingten Schäden mit starker Bewegungseinschränkung kann eine Arthroplastik erfolgen. Es muss neben allgemeinen Komplikationen auch auf das Risiko einer kürzeren Standzeit der Prothese hingewiesen werden (98). Ein Rezidiv sowie eine Erstmanifestation des TGCT ist trotz Arthroplastik möglich (96), (97).

Bei inoperablen Tumoren oder nicht OP-fähigen Patienten kann eine adjuvante Therapie oder medikamentöse Therapie zur Symptombesserung erfolgen. Letzteres scheint sowohl die Symptomschwere als auch die Tumorgöße reduzieren zu können. Aufgrund der zu geringen Studienlage und teils starken Komplikationen sind diese Therapien noch nicht in den Leitlinien empfohlen.

Postoperativ ist eine Kontrolle des Resektionsstatus in Form einer MRT-Bildgebung nach sechs bis zehn Wochen dringend zu empfehlen. Die angegebene Zeitspanne ermöglicht bei Bedarf die direkte Einleitung einer adjuvanten Therapie. Im weiteren Verlauf sollten erneute MRT-Bilder nach zwölf Monaten, bei DTGCT und ausgeprägten Befällen bereits nach sechs Monaten, erfolgen. Danach ist eine jährliche Vorstellung mit wiederholten MRT-Kontrollen bei zunehmenden Zeitabständen zu empfehlen.

Rezidive treten bei der diffusen Form des TGCT deutlich häufiger auf. Männer und Frauen sind zu gleichen Teilen betroffen, jedoch entwickeln Frauen das Rezidiv schneller. Bei persistierenden Beschwerden und dem Verdacht eines Rezidivs sollte nach einem bestätigendem MRT-Befund eine Biopsie durchgeführt werden. Die Biopsie ermöglicht die Differenzierung zu anderen Erkrankungen wie beispielsweise der postoperativen Arthrofibrose, die einem Rezidiv stark ähneln kann, jedoch nicht annähernd denselben Therapieumfang benötigt.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Abbildungen aus der Fallsammlung des Universitätsklinikum Tübingen, Abteilung Orthopädie – zur Verfügung gestellt durch Univ. Prof. Dr. Dr. F. Traub.
2. Fletcher CE, Bridge JA. (Ed.), Hogendoorn, PCW. (Ed.), & Mertens, F. (Ed.) World Health Organization, WHO, (2013). WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone: WHO Classification of Tumours, vol. 5. (4th ed.) World Health Organization. ISBN-13. 2013.
3. Jendrissek KA, Hotfiel T, Swoboda B, Soder S, Janka R. Pigmented villonodular synovitis. A rare differential diagnosis of synovial joint swelling. *Zeitschrift Fur Rheumatologie*. 2016;75(2):157-+.
4. Jaffe HL LL, Sutro CI. Pigmented villonodular synovitis, bursitis and tendosynovitis. *Arch Pathol* 31:731–765. 1941.
5. Ankerhold J, von Torklus D. [Pigmented villonodular synovitis]. *Fortschr Med*. 1973;91(33):1307-11.
6. Wagenhäuser FJ. Die Arthritis villonodularis pigmentosa. *Rheumatologie B, Handbuch der inneren Medizin (INNEREN, volume 6/2/B) Springer Verlag Berlin Heidelberg*. 1984:304-23.
7. CME C. Cancer de la gaine des tendons. *Gas Hop Civ Milit* 47: 185. 1852.
8. G S. Extirpation einer sehr grossen, mit dickem Stiele angewachsenen Kniegelenkmaus mit glücklichem Erfolge. *Arch Klin Chir* 6:573. 1865.
9. Granowitz SP, D'Antonio J, Mankin HL. The pathogenesis and long-term end results of pigmented villonodular synovitis. *Clin Orthop Relat Res*. 1976(114):335-51.
10. Myers BW, Masi AT. Pigmented villonodular synovitis and tenosynovitis: a clinical epidemiologic study of 166 cases and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 1980;59(3):223-38.
11. Mastboom MJL, Verspoor FGM, Verschoor AJ, Uittenbogaard D, Nemeth B, Mastboom WJB, et al. Higher incidence rates than previously known in tenosynovial giant cell tumors. *Acta Orthop*. 2017;88(6):688-94.
12. Ehrenstein V, Andersen SL, Qazi I, Sankar N, Pedersen AB, Sikorski R, et al. Tenosynovial Giant Cell Tumor: Incidence, Prevalence, Patient Characteristics, and Recurrence. A Registry-based Cohort Study in Denmark. *J Rheumatol*. 2017;44(10):1476-83.
13. Roman-Ramos M. CP, Cabello-Serrano A., Garcia-Martin M., Garcia-Medina B. Arthroscopic approach for treating a pigmented villonodular synovitis of TMJ. A case report. *J Clin Exp Dent* 2017; 9: e312–e314. 2017.
14. Verspoor FG, Zee AA, Hannink G, van der Geest IC, Veth RP, Schreuder HW. Long-term follow-up results of primary and recurrent pigmented villonodular synovitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(11):2063-70.
15. Dorwart RH, Genant HK, Johnston WH, Morris JM. Pigmented villonodular synovitis of synovial joints: clinical, pathologic, and radiologic features. *AJR Am J Roentgenol*. 1984;143(4):877-85.
16. Kuhnen C, Muller KM, Rabstein S, Kasprzynski A, Herter P. [Tenosynovial giant cell tumor]. *Pathologe*. 2005;26(2):96-110.

17. Rosa MA, Galli M, Fadda G, Maggiano N, Gambino GF. Proliferating cell nuclear antigen labelling index in localised pigmented villo-nodular synovitis and its relationship to the size of nodules. *Int Orthop*. 2000;24(4):197-201.
18. Capellen CF, Tiling R, Klein A, Baur-Melnyk A, Knosel T, Birkenmaier C, et al. Lowering the recurrence rate in pigmented villonodular synovitis: A series of 120 resections. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(8):1448-52.
19. Sharma V, Cheng EY. Outcomes after excision of pigmented villonodular synovitis of the knee. *Clin Orthop Relat Res*. 2009;467(11):2852-8.
20. Ayman Hussain Jawadi F. Pigmented villonodular synovitis of the knee in a 12-month-old girl - Case Report. *Journal of Taibah University Medical Sciences (2014) 9(4)*, 335e337. 2014.
21. Chin KR, Barr SJ, Winalski C, Zurakowski D, Brick GW. Treatment of advanced primary and recurrent diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee. *J Bone Joint Surg Am*. 2002;84(12):2192-202.
22. Palmerini E, Staals EL, Maki RG, Pengo S, Cioffi A, Gambarotti M, et al. Tenosynovial giant cell tumour/pigmented villonodular synovitis: outcome of 294 patients before the era of kinase inhibitors. *Eur J Cancer*. 2015;51(2):210-7.
23. Xie GP, Jiang N, Liang CX, Zeng JC, Chen ZY, Xu Q, et al. Pigmented villonodular synovitis: a retrospective multicenter study of 237 cases. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121451.
24. Flandry F, Hughston JC. Pigmented villonodular synovitis. *J Bone Joint Surg Am*. 1987;69(6):942-9.
25. Tyler WKM, MPH; Vidal, Armando F. MD; Williams, Riley J. MD; Healey, John H. MD. Pigmented Villonodular Synovitis. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 14(6):p 376-385, June 2006. 2006.
26. Oehler S, Fassbender HG, Neureiter D, Meyer-Scholten C, Kirchner T, Aigner T. Cell populations involved in pigmented villonodular synovitis of the knee. *J Rheumatol*. 2000;27(2):463-70.
27. Young JM, Hudacek AG. Experimental production of pigmented villonodular synovitis in dogs. *Am J Pathol*. 1954;30(4):799-811.
28. Singh R, Grewal DS, Chakravarti RN. Experimental production of pigmented villonodular synovitis in the knee and ankle joints of rhesus monkeys. *J Pathol*. 1969;98(2):137-42.
29. Convery FR, Woo SL, Akesson WH, Amiel D, Malcom LL. Experimental hemarthrosis in the knee of the mature canine. *Arthritis Rheum*. 1976;19(1):59-67.
30. Rao AS, Vigorita VJ. Pigmented villonodular synovitis (giant-cell tumor of the tendon sheath and synovial membrane). A review of eighty-one cases. *J Bone Joint Surg Am*. 1984;66(1):76-94.
31. Yoon HJ, Cho YA, Lee JI, Hong SP, Hong SD. Malignant pigmented villonodular synovitis of the temporomandibular joint with lung metastasis: a case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011;111(5):e30-6.
32. Righi A, Gambarotti M, Sbaraglia M, Frisoni T, Donati D, Vanel D, et al. Metastasizing tenosynovial giant cell tumour, diffuse type/pigmented villonodular synovitis. *Clin Sarcoma Res*. 2015;5:15.

33. Ohjimi Y, Iwasaki H, Ishiguro M, Kaneko Y, Tashiro H, Emoto G, et al. Short arm of chromosome 1 aberration recurrently found in pigmented villonodular synovitis. *Cancer Genet Cytogenet.* 1996;90(1):80-5.
34. Sciot R, Rosai J, Dal Cin P, de Wever I, Fletcher CD, Mandahl N, et al. Analysis of 35 cases of localized and diffuse tenosynovial giant cell tumor: a report from the Chromosomes and Morphology (CHAMP) study group. *Mod Pathol.* 1999;12(6):576-9.
35. Maturri L, Biondo B, Cazzullo A, Montanari E, Radice F, Timossi R, et al. Detection of trisomy 7 with fluorescence in situ hybridization and its correlation with DNA content and proliferating cell nuclear antigen-positivity in prostate cancer. *Am J Clin Oncol.* 1998;21(3):253-7.
36. Lavezzi A, Mantovani M, Cazzullo A, Turconi P, Maturri L. Significance of trisomy 7 related to PCNA index in cholesteatoma. *Am J Otolaryngol.* 1998;19(2):109-12.
37. West RB, Rubin BP, Miller MA, Subramanian S, Kaygusuz G, Montgomery K, et al. A landscape effect in tenosynovial giant-cell tumor from activation of CSF1 expression by a translocation in a minority of tumor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(3):690-5.
38. Nilsson M, Hoglund M, Panagopoulos I, Sciot R, Dal Cin P, Debiec-Rychter M, et al. Molecular cytogenetic mapping of recurrent chromosomal breakpoints in tenosynovial giant cell tumors. *Virchows Arch.* 2002;441(5):475-80.
39. Rubin BP. Tenosynovial giant cell tumor and pigmented villonodular synovitis: a proposal for unification of these clinically distinct but histologically and genetically identical lesions. *Skeletal Radiol.* 2007;36(4):267-8.
40. Cupp JS, Miller MA, Montgomery KD, Nielsen TO, O'Connell JX, Huntsman D, et al. Translocation and expression of CSF1 in pigmented villonodular synovitis, tenosynovial giant cell tumor, rheumatoid arthritis and other reactive synovitides. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(6):970-6.
41. Stephan SR, Shallop B, Lackman R, Kim TWB, Mulcahey MK. Pigmented Villonodular Synovitis: A Comprehensive Review and Proposed Treatment Algorithm. *JBJS Rev.* 2016;4(7).
42. Mastboom MJL, Verspoor FGM, Hanff DF, Gademan MGJ, Dijkstra PDS, Schreuder HWB, et al. Severity classification of Tenosynovial Giant Cell Tumours on MR imaging. *Surg Oncol.* 2018;27(3):544-50.
43. Albergo JJ, Gaston CL, Davies M, Abudu AT, Carter SR, Jeys LM, et al. Hoffa's fat pad tumours: what do we know about them? *Int Orthop.* 2013;37(11):2225-9.
44. Blanco CE, Leon HO, Guthrie TB. Combined partial arthroscopic synovectomy and radiation therapy for diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee. *Arthroscopy.* 2001;17(5):527-31.
45. Gonzalez Della Valle A, Piccaluga F, Potter HG, Salvati EA, Pusso R. Pigmented villonodular synovitis of the hip: 2- to 23-year followup study. *Clin Orthop Relat Res.* 2001(388):187-99.
46. Gumina S, Carbone S, Campagna V, Castagna A, Della Rocca C, Giannicola G. Pigmented villonodular synovitis of the shoulder associated with massive rotator cuff tear treated by arthroscopic synovectomy and debridement. *Musculoskelet Surg.* 2013;97 Suppl 1:79-84.

47. Li Y, Mei L, Li T, Pang L, Tang X, Li J. Clinical outcomes of patients with pigmented villonodular synovitis of the shoulder after arthroscopic synovectomy. *BMC Musculoskelet Disord.* 2022;23(1):1023.
48. Ushijima M, Hashimoto H, Tsuneyoshi M, Enjoji M, Miyamoto Y, Okue A. Malignant giant cell tumor of tendon sheath. Report of a case. *Acta Pathol Jpn.* 1985;35(3):699-709.
49. Layfield LJ, Meloni-Ehrig A, Liu K, Shepard R, Harrelson JM. Malignant giant cell tumor of synovium (malignant pigmented villonodular synovitis). *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(11):1636-41.
50. Li CF, Wang JW, Huang WW, Hou CC, Chou SC, Eng HL, et al. Malignant diffuse-type tenosynovial giant cell tumors: a series of 7 cases comparing with 24 benign lesions with review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(4):587-99.
51. Nakayama R, Jagannathan JP, Ramaiya N, Ferrone ML, Raut CP, Ready JE, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes in six cases of malignant tenosynovial giant cell tumor: initial experience of molecularly targeted therapy. *BMC Cancer.* 2018;18(1):1296.
52. Chen EL, de Castro CMt, Hendzel KD, Iwaz S, Kim MA, Valeshabad AK, et al. Histologically benign metastasizing tenosynovial giant cell tumor mimicking metastatic malignancy: A case report and review of literature. *Radiol Case Rep.* 2019;14(8):934-40.
53. Eisig S, Dorfman HD, Cusamano RJ, Kantrowitz AB. Pigmented villonodular synovitis of the temporomandibular joint. Case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992;73(3):328-33.
54. Cai J, Cai Z, Gao Y. Pigmented villonodular synovitis of the temporomandibular joint: a case report and the literature review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(11):1314-22.
55. Gezen F, Akay KM, Aksu AY, Beduk A, Seber N. Spinal pigmented villonodular synovitis: a case report. *Spine (Phila Pa 1976).* 1996;21(5):642-5.
56. Sun H, Ju XD, Huang HJ, Zhang X, Wang JQ. Clinical outcomes of endoscopic synovectomy with adjuvant radiotherapy of pigmented villonodular synovitis of the hip: a case series of single center. *BMC Musculoskelet Disord.* 2022;23(1):192.
57. Nilsson U, Moberger G. Pigmented villonodular synovitis of joints. Histological and clinical problems in diagnosis. *Acta Orthop Scand.* 1969;40(4):448-60.
58. Gehweiler JA, Wilson JW. Diffuse biarticular pigmented villonodular synovitis. *Radiology.* 1969;93(4):845-51.
59. Zhao L, Zhou K, Hua Y, Li Y, Mu D. Multifocal pigmented villonodular synovitis in a child: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(33):e4572.
60. Sharma H, Rana B, Mahendra A, Jane MJ, Reid R. Outcome of 17 pigmented villonodular synovitis (PVNS) of the knee at 6 years mean follow-up. *Knee.* 2007;14(5):390-4.
61. Taylor R, Kashima TG, Knowles H, Gibbons CL, Whitwell D, Athanasou NA. Osteoclast formation and function in pigmented villonodular synovitis. *J Pathol.* 2011;225(1):151-6.
62. Eisold S, Fritz T, Buhl K, Leutloff U, Meeder PJ. [Pigmented villonodular synovitis. Case reports and review of the literature]. *Chirurg.* 1998;69(3):284-90.



63. Bredell M, Schucknecht B, Bode-Lesniewska B. Tenosynovial, diffuse type giant cell tumor of the temporomandibular joint, diagnosis and management of a rare tumor. *J Clin Med Res.* 2015;7(4):262-6.
64. Soder S, Sesselmann S, Aigner T, Oehler S, Agaimy A. Tenosynovial giant cell tumour (pigmented villonodular synovitis-)like changes in periprosthetic interface membranes. *Virchows Arch.* 2016;468(2):231-8.
65. Klomp maker J, Veth RP, Robinson PH, Molenaar WM, Nielsen HK. Pigmented villonodular synovitis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1990;109(4):205-10.
66. J. Neugebauer DDWH. Pigmentierte villonoduläre Synovitis. *Arthroskopie* volume 35, pages 174–178 (2022), published 13 April 2022. 2022:SpringerLink.
67. Zhao X, Ji W, Qian X, Lu Y. Pigmented villonodular synovitis developing in a patient with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2014;20(5):283-6.
68. Pereira HM, Marchiori E, Severo A. Magnetic resonance imaging aspects of giant-cell tumours of bone. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2014;58(6):674-8.
69. Krenn V, Morawietz L, König A, Haeupl T. [Differential diagnosis of chronic synovitis]. *Pathologe.* 2006;27(6):402-8.
70. Neale SD, Kristelly R, Gundle R, Quinn JM, Athanasou NA. Giant cells in pigmented villo nodular synovitis express an osteoclast phenotype. *J Clin Pathol.* 1997;50(7):605-8.
71. Terada T. Giant cell tumor of the tendon sheath composed largely of epithelioid histiocytes. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5(4):374-6.
72. Berger I, Aulmann S, Ehemann V, Helmchen B, Weckauf H. Apoptosis resistance in pigmented villonodular synovitis. *Histol Histopathol.* 2005;20(1):11-7.
73. L. van der Heijden CLMHG, P. D. S. Dijkstra, J. R. Kroep,, C. S. P. van Rijswijk RAN, K. M. Bradley, N. A. Athanasou, P. C. W. Hogendoorn MAJvdS. The management of diffuse-type giant cell tumour (pigmented villonodular synovitis) and giant cell tumour of tendon sheath (nodular tenosynovitis). *J Bone Joint Surg Br* 2012;94-B:882–8. 2012.
74. Jabalameli M, Jamshidi K, Radi M, Hadi H, Bagherifard A. Surgical outcomes of 26 patients with pigmented villonodular synovitis (PVNS) of the knee at a mean follow-up of 4 years: introducing a novel technique. *Med J Islam Repub Iran.* 2014;28:123.
75. Tosun HB, Uludag A, Serbest S, Gumustas S, Erdogdu IH. A rare case of extensive diffuse nonpigmented villonodular synovitis as a cause of total knee arthroplasty failure. *Int J Surg Case Rep.* 2014;5(7):419-23.
76. Takeuchi A, Nomura A, Yamamoto N, Hayashi K, Igarashi K, Tandai S, et al. Randomized placebo-controlled double-blind phase II study of zaltoprofen for patients with diffuse-type and unresectable localized tenosynovial giant cell tumors: a study protocol. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019;20(1):68.
77. van der Heijden L, Gibbons CL, Hassan AB, Kroep JR, Gelderblom H, van Rijswijk CS, et al. A multidisciplinary approach to giant cell tumors of tendon sheath and synovium--a critical appraisal of literature and treatment proposal. *J Surg Oncol.* 2013;107(4):433-45.
78. Dangoor A, Seddon B, Gerrand C, Grimer R, Whelan J, Judson I. UK guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *Clin Sarcoma Res.* 2016;6:20.

79. Nassar WA, Bassiony AA, Elghazaly HA. Treatment of diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee with combined surgical and radiosynovectomy. *HSS J*. 2009;5(1):19-23.
80. Mollon B, Lee A, Busse JW, Griffin AM, Ferguson PC, Wunder JS, et al. The effect of surgical synovectomy and radiotherapy on the rate of recurrence of pigmented villonodular synovitis of the knee: an individual patient meta-analysis. *Bone Joint J*. 2015;97-B(4):550-7.
81. Colman MW, Ye J, Weiss KR, Goodman MA, McGough RL, 3rd. Does combined open and arthroscopic synovectomy for diffuse PVNS of the knee improve recurrence rates? *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471(3):883-90.
82. Healey JH, Bernthal NM, van de Sande M. Management of Tenosynovial Giant Cell Tumor: A Neoplastic and Inflammatory Disease. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*. 2020;4(11):e2000028.
83. Spierenburg G, van der Heijden L, Mastboom MJL, van Langevelde K, van der Wal RJP, Gelderblom H, et al. Surgical management of 144 diffuse-type TGCT patients in a single institution: A 20-year cohort study. *J Surg Oncol*. 2022;126(6):1087-95.
84. Shabat S, Kollender Y, Merimsky O, Isakov J, Flusser G, Nyska M, et al. The use of surgery and yttrium 90 in the management of extensive and diffuse pigmented villonodular synovitis of large joints. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(10):1113-8.
85. Pavelka K, Meier-Ruge W, Muller W, Fridrich R. Histological study of effects of colloidal 90 yttrium on knee joint tissues of rabbits. *Ann Rheum Dis*. 1975;34(1):64-9.
86. Bernthal NM, Ishmael CR, Burke ZDC. Management of Pigmented Villonodular Synovitis (PVNS): an Orthopedic Surgeon's Perspective. *Curr Oncol Rep*. 2020;22(6):63.
87. Wiss DA. Recurrent villonodular synovitis of the knee. Successful treatment with yttrium-90. *Clin Orthop Relat Res*. 1982(169):139-44.
88. Bickels J, Isaakov J, Kollender Y, Meller I. Unacceptable complications following intra-articular injection of yttrium 90 in the ankle joint for diffuse pigmented villonodular synovitis. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(2):326-8.
89. Sakata R, Preston DL, Brenner AV, Sugiyama H, Grant EJ, Rajaraman P, et al. Radiation-Related Risk of Cancers of the Upper Digestive Tract among Japanese Atomic Bomb Survivors. *Radiat Res*. 2019;192(3):331-44.
90. Cassier PA, Italiano A, Gomez-Roca C, Le Tourneau C, Toulmonde M, D'Angelo SP, et al. Long-term clinical activity, safety and patient-reported quality of life for emactuzumab-treated patients with diffuse-type tenosynovial giant-cell tumour. *Eur J Cancer*. 2020;141:162-70.
91. Dewar AL, Cambareri AC, Zannettino AC, Miller BL, Doherty KV, Hughes TP, et al. Macrophage colony-stimulating factor receptor c-fms is a novel target of imatinib. *Blood*. 2005;105(8):3127-32.
92. Brahmi M, Cassier P, Dufresne A, Chabaud S, Karanian M, Meurgey A, et al. Long term follow-up of tyrosine kinase inhibitors treatments in inoperable or relapsing diffuse type tenosynovial giant cell tumors (dTGCT). *PLoS One*. 2020;15(5):e0233046.
93. Cassier PA, Italiano A, Gomez-Roca CA, Le Tourneau C, Toulmonde M, Cannarile MA, et al. CSF1R inhibition with emactuzumab in locally advanced diffuse-type

- tenosynovial giant cell tumours of the soft tissue: a dose-escalation and dose-expansion phase 1 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):949-56.
94. Verspoor FGM, Mastboom MJL, Hannink G, Maki RG, Wagner A, Bompas E, et al. Long-term efficacy of imatinib mesylate in patients with advanced Tenosynovial Giant Cell Tumor. *Sci Rep.* 2019;9(1):14551.
95. Cassier PA, Gelderblom H, Stacchiotti S, Thomas D, Maki RG, Kroep JR, et al. Efficacy of imatinib mesylate for the treatment of locally advanced and/or metastatic tenosynovial giant cell tumor/pigmented villonodular synovitis. *Cancer.* 2012;118(6):1649-55.
96. B R Hamlin GPD, R T Trousdale, B F Morrey. Total knee arthroplasty in patients who have pigmented villonodular synovitis. *J Bone Joint Surg Am* 1998 Jan;80(1):76-82 doi: 10.2106/00004623-199801000-00013. 1998.
97. Ballard WT, Clark CR, Callaghan JJ. Recurrent spontaneous hemarthrosis nine years after a total knee arthroplasty. A presentation with pigmented villonodular synovitis. *J Bone Joint Surg Am.* 1993;75(5):764-7.
98. Tan YC, Tan JY, Tsitskaris K. Systematic review: total knee arthroplasty (TKA) in patients with pigmented villonodular synovitis (PVNS). *Knee Surg Relat Res.* 2021;33(1):6.
99. Bufer M. Einfluss von Operationsverfahren und Befallsmuster auf Rezidivverhalten und funktionelles Ergebnis bei pigmentierter villonodulärer Synovialitis: Eine retrospektive Analyse. *Dissertationsarbeit, München, technische Universität München Klinikum rechts der Isar Klinik für Orthopädie und Sportorthopädie (Direktor: Univ-Prof Dr R v Eisenhart-Rothe).* 2012.
100. Mertens F, Orndal C, Mandahl N, Heim S, Bauer HF, Rydholm A, et al. Chromosome aberrations in tenosynovial giant cell tumors and nontumorous synovial tissue. *Genes Chromosomes Cancer.* 1993;6(4):212-7.
101. Ota T, Urakawa H, Kozawa E, Ikuta K, Hamada S, Tsukushi S, et al. Expression of colony-stimulating factor 1 is associated with occurrence of osteochondral change in pigmented villonodular synovitis. *Tumour Biol.* 2015;36(7):5361-7.
102. O'Keefe RJ, Rosier RN, Teot LA, Stewart JM, Hicks DG. Cytokine and matrix metalloproteinase expression in pigmented villonodular synovitis may mediate bone and cartilage destruction. *Iowa Orthop J.* 1998;18:26-34.
103. Darling JM, Glimcher LH, Shortkroff S, Albano B, Gravalles EM. Expression of metalloproteinases in pigmented villonodular synovitis. *Hum Pathol.* 1994;25(8):825-30.
104. Vogrincic GS, O'Connell JX, Gilks CB. Giant cell tumor of tendon sheath is a polyclonal cellular proliferation. *Hum Pathol.* 1997;28(7):815-9.
105. Chen X, Li P, Zhang W, Yin X, Ma Q, Wang K. Higher incidence of diffuse Pigmented Villonodular Synovitis in patients with ruptured cruciate ligament: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2022;100:107720.
106. Do Cho S, Youm YS, Park SJ, Cho HI. Pigmented villonodular synovitis after anterior cruciate ligament reconstruction using active bioprosthesis composite artificial ligament. *Rheumatol Int.* 2020;40(4):657-61.
107. Ma XM, Xia CY, Fu PL, Liu HM, Yu HY, He J. Unusual cases of pigmented villonodular synovitis after arthroplasty. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(4):1150-4.

108. Bunting D, Kampa R, Pattison R. An unusual case of pigmented villonodular synovitis after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2007;22(8):1229-31.
109. Ma X, Xia C, Wang L, Zhao L, Liu H, He J. An unusual case of pigmented villonodular synovitis 14 years after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2011;26(2):339 e5-6.
110. Mohanlal P, Pillai D, Jain S. A rare case of pigmented villonodular synovitis after unicompartmental knee replacement: a case report. *Cases J*. 2009;2:9076.
111. Oni JK, Cavallo RJ. A rare case of diffuse pigmented villonodular synovitis after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2011;26(6):978 e9- e11.
112. Onodera T TH, Majima T, Kamishima T, Minami A. An unusual case of pigmented villonodular synovitis after unicompartmental knee arthroplasty. *IJCRI* 2012;3:9–12. 2013.
113. Durr HR, Stabler A, Maier M, Refior HJ. Pigmented villonodular synovitis. Review of 20 cases. *J Rheumatol*. 2001;28(7):1620-30.
114. Loriaut P, Djian P, Boyer T, Bonvarlet JP, Delin C, Makridis KG. Arthroscopic treatment of localized pigmented villonodular synovitis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2012;20(8):1550-3.
115. Ottaviani S, Ayral X, Dougados M, Gossec L. Pigmented villonodular synovitis: a retrospective single-center study of 122 cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;40(6):539-46.
116. Mastboom MJL, Palmerini E, Verspoor FGM, Rueten-Budde AJ, Stacchiotti S, Staals EL, et al. Surgical outcomes of patients with diffuse-type tenosynovial giant-cell tumours: an international, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):877-86.
117. Mastboom MJL, Staals EL, Verspoor FGM, Rueten-Budde AJ, Stacchiotti S, Palmerini E, et al. Surgical Treatment of Localized-Type Tenosynovial Giant Cell Tumors of Large Joints: A Study Based on a Multicenter-Pooled Database of 31 International Sarcoma Centers. *J Bone Joint Surg Am*. 2019;101(14):1309-18.
118. Auregan JC, Klouche S, Bohu Y, Lefevre N, Herman S, Hardy P. Treatment of pigmented villonodular synovitis of the knee. *Arthroscopy*. 2014;30(10):1327-41.
119. Jain JK, Vidyasagar JV, Sagar R, Patel H, Chetan ML, Bajaj A. Arthroscopic synovectomy in pigmented villonodular synovitis of the knee: clinical series and outcome. *Int Orthop*. 2013;37(12):2363-9.
120. Zvijac JE, Lau AC, Hechtman KS, Uribe JW, Tjin ATEW. Arthroscopic treatment of pigmented villonodular synovitis of the knee. *Arthroscopy*. 1999;15(6):613-7.
121. Patel KH, Gikas PD, Pollock RC, Carrington RW, Cannon SR, Skinner JA, et al. Pigmented villonodular synovitis of the knee: A retrospective analysis of 214 cases at a UK tertiary referral centre. *Knee*. 2017;24(4):808-15.
122. Staals EL, Ferrari S, Donati DM, Palmerini E. Diffuse-type tenosynovial giant cell tumour: Current treatment concepts and future perspectives. *Eur J Cancer*. 2016;63:34-40.
123. Gu HF, Zhang SJ, Zhao C, Chen Y, Bi Q. A comparison of open and arthroscopic surgery for treatment of diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014;22(11):2830-6.

124. De Ponti A, Sansone V, Malchere M. Result of arthroscopic treatment of pigmented villonodular synovitis of the knee. *Arthroscopy*. 2003;19(6):602-7.
125. Ogilvie-Harris DJ, McLean J, Zarnett ME. Pigmented villonodular synovitis of the knee. The results of total arthroscopic synovectomy, partial, arthroscopic synovectomy, and arthroscopic local excision. *J Bone Joint Surg Am*. 1992;74(1):119-23.
126. Rodriguez-Merchan EC. Review article: Open versus arthroscopic synovectomy for pigmented villonodular synovitis of the knee. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2014;22(3):406-8.
127. van der Heijden L, Mastboom MJ, Dijkstra PD, van de Sande MA. Functional outcome and quality of life after the surgical treatment for diffuse-type giant-cell tumour around the knee: a retrospective analysis of 30 patients. *Bone Joint J*. 2014;96-B(8):1111-8.
128. Bruns J, Ewerbeck V, Dominkus M, Windhager R, Hassenpflug J, Windhagen H, et al. Pigmented villo-nodular synovitis and giant-cell tumor of tendon sheaths: a binational retrospective study. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2013;133(8):1047-53.
129. Gortzak Y, Vitenberg M, Frenkel Rutenberg T, Kollender Y, Dadia S, Sternheim A, et al. Inconclusive benefit of adjuvant (90)Yttrium hydroxyapatite to radiosynovectomy for diffuse-type tenosynovial giant-cell tumour of the knee. *Bone Joint J*. 2018;100-B(7):984-8.
130. Durr HR, Capellen CF, Klein A, Baur-Melnyk A, Birkenmaier C, Jansson V, et al. The effects of radiosynoviorthesis in pigmented villonodular synovitis of the knee. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2019;139(5):623-7.
131. O'Sullivan B, Cummings B, Catton C, Bell R, Davis A, Fornasier V, et al. Outcome following radiation treatment for high-risk pigmented villonodular synovitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;32(3):777-86.
132. Chien JC, Wei YP, Chen CY, Hsiang WH, Wang YY, Liu WS, et al. Long-term functional outcomes of diffuse pigmented villonodular synovitis of knee: The role of adjuvant radiotherapy. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(12):e23794.
133. Li W, Sun X, Lin J, Ji W, Ruan D. Arthroscopic Synovectomy and Postoperative Assisted Radiotherapy for Treating Diffuse Pigmented Villonodular Synovitis of the Knee: An observational retrospective study. *Pak J Med Sci*. 2015;31(4):956-60.
134. Park G, Kim YS, Kim JH, Lee SW, Song SY, Choi EK, et al. Low-dose external beam radiotherapy as a postoperative treatment for patients with diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee: 4 recurrences in 23 patients followed for mean 9 years. *Acta Orthop*. 2012;83(3):256-60.
135. Heyd R, Micke O, Berger B, Eich HT, Ackermann H, Seegenschmiedt MH, et al. Radiation therapy for treatment of pigmented villonodular synovitis: results of a national patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78(1):199-204.
136. Berger B, Ganswindt U, Bamberg M, Hehr T. External beam radiotherapy as postoperative treatment of diffuse pigmented villonodular synovitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67(4):1130-4.
137. Isart A, Gelber PE, Besalduch M, Pelfort X, Erquicia JI, Tey-Pons M, et al. [High recurrence and good functional results after arthroscopic resection of pigmented villonodular synovitis]. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2015;59(6):400-5.

138. ElAttar M FH, Fahmy FS. Functional improvement and low recurrence rate after combined staged synovectomy and external radiotherapy for diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee: a minimum 2 years' follow-up case series. *ISAKOS*. 2020;5(2):69-73.
139. Blay JY, El Sayadi H, Thiesse P, Garret J, Ray-Coquard I. Complete response to imatinib in relapsing pigmented villonodular synovitis/tenosynovial giant cell tumor (PVNS/TGCT). *Ann Oncol*. 2008;19(4):821-2.
140. Tap WD, Gelderblom H, Palmerini E, Desai J, Bauer S, Blay JY, et al. Pexidartinib versus placebo for advanced tenosynovial giant cell tumour (ENLIVEN): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10197):478-87.
141. Tap WD, Wainberg ZA, Anthony SP, Ibrahim PN, Zhang C, Healey JH, et al. Structure-Guided Blockade of CSF1R Kinase in Tenosynovial Giant-Cell Tumor. *N Engl J Med*. 2015;373(5):428-37.
142. Gelderblom H, Cropet C, Chevreau C, Boyle R, Tattersall M, Stacchiotti S, et al. Nilotinib in locally advanced pigmented villonodular synovitis: a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):639-48.
143. Takeuchi A, Endo M, Kawai A, Nishida Y, Terauchi R, Matsumine A, et al. Randomized placebo-controlled double-blind phase II study of zaltoprofen for patients with diffuse-type and unresectable localized tenosynovial giant cell tumors: The REALIZE study. *Front Oncol*. 2022;12:900010.
144. Li H, Gao J, Gao Y, Lin N, Zheng M, Ye Z. Denosumab in Giant Cell Tumor of Bone: Current Status and Pitfalls. *Front Oncol*. 2020;10:580605.

**Abbildung 1** Links (T1-Sequenz in sagittaler Schnitfführung) und rechts (T2-Sequenz in axialer Schnitfführung) handelt es sich um magnetresonanztomographische Aufzeichnungen des Kniegelenks. In der sagittalen Schnitfführung zeigt sich ein großer homogen wirkender Tumor im Rezessus, welcher die Kniescheibe und den Hoffa'schen Fettkörper verdrängt. Im dorsalen Gelenkkompartiment ist das hintere Kreuzband gut zu identifizieren. Hier ist ein deutlich knotiger/wirbeliger Tumor ersichtlich. Veränderungen am Knochen sind nicht ersichtlich. In den T2-Sequenzen erscheint der Tumor im Rezessus deutlich unruhiger. Es sind knotige Anteile zu erkennen. Es besteht ein Erguss im Rezessus in dem wiederum knotige Tumoranteile zu identifizieren sind. (1) ..... 19

**Abbildung 2** Klassifikation der Schweregrade eines TGCT von Mastboom et al. (42) 4 Subtypen der Schweregradklassifikation. RFS 4y = rezidivfreie Zeit nach 4 Jahren, TGCT=Tenosynovialer Riesenzelltumor ..... 21

**Abbildung 3** Intraoperative Aufnahme des Kniegelenks mit ventralem Zugang. Im unteren Anteil des OP-Situs erkennt man die Patella. Der gesamte Rezessus und der Gelenkspalt sind aufgefüllt mit einem knotigen/wulstigen rot/bräunlichem Tumor. (1)..... 24

**Abbildung 4** Häufigkeitsverteilung aller Patientenvorstellungen mit tenosynovialen Riesenzelltumor am Uniklinikum in Tübingen zwischen 2006 und 2020 (n=NP=number of patients=81) ..... 43

**Abbildung 5** Häufigkeiten des Patientenalters je nach Typ des tenosynovialen Riesenzelltumors (TGCT) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, (n=NP=number of patients=81)..... 44

**Abbildung 6** Verteilung der Patientenaltersgruppen unabhängig vom Typ des tenosynovialen Riesenzelltumors (TGCT) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, (n=NP=number of patients=81) ..... 44

**Abbildung 7** Häufigkeitsverteilung der Altersgruppen je nach Typ des tenosynovialen Riesenzelltumors (TGCT) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, (n=NP=number of patients=81) ..... 45

**Abbildung 8** Häufigkeitsverteilung der Altersgruppen der Patienten je nach Typ des tenosynovialen Riesenzelltumors (TGCT) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, (n=NP= number of patients=81) ..... 45

**Abbildung 9** Anzahl des tenosynovialen Riesenzelltumor (TGCT) in Abhängigkeit der Körperregion bei 82 Tumoren. Rundung der Ergebnisse auf keine Dezimalstelle zur besseren Veranschaulichung, (NT=number of tumors=82)..... 48

**Abbildung 10** Zeitraum zwischen Erstmanifestation und Diagnosestellung bei TGCT-Tumoren in Abhängigkeit des TGCT-Typs bei 63 Tumoren; TGCT=tenosynovialer Riesenzelltumor, (NT=number of tumors=63)..... 51

**Abbildung 11** Häufigkeitsverteilung der Tumolvolumina in Milliliter (ml) der TGCT-Tumore bei 61 Patienten mit 62 Tumoren; TGCT = tenosynovialer Riesenzelltumore, n=number of tumors=62, Rundung der Prozente ohne Dezimalstelle ..... 57

|  |     |
|--|-----|
| <b>Abbildung 12</b> Häufigkeitsverteilung der Tumor in Abhängigkeit des TGCT-Typs und des Tumolvolumens; TGCT=tenosynovialer Riesenzelltumor (NT=number of tumors=62) .....  | 58  |
| <b>Abbildung 13</b> Kreisdiagramm über die Häufigkeitsverteilung verschiedener Therapiekombinationen von 52 Tumoren, ASK=Arthroskopie, AT= adjuvante Therapie, Syn=Synovektomie .....  | 74  |
| <b>Abbildung 14</b> Kaplan-Meier Kurve zur Darstellung des rezidivfreien Überlebens der TGCT-Tumore in Abhängigkeit des Geschlechts bezogen auf 63 Tumore, TGCT=tenosynovialer Riesenzelltumor .....   | 75  |
| <b>Abbildung 15</b> Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des rezidivfreien Überlebens in Abhängigkeit des Ausmaßes einer operativen Synovektomie, number of tumors: 52 .....   | 80  |
| <b>Abbildung 16</b> Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des rezidivfreien Überlebens in Abhängigkeit der gewählten Therapiekombination bei 52 Tumoren, offene Syn=offene Synovektomie, AT=Adjuvante Therapie, ASK=Arthroskopie .....  | 83  |
| <b>Abbildung 17</b> T2-gewichtete MRT-Untersuchung des Kniegelenkes in sagittaler (links) und in axialer (rechts) Schnittführung. Der gesamte Gelenkspalt (Rezessus, Gelenkspalt und dorsaler Gelenkanteil) ist aufgefüllt von einem knotigen Tumor. Sichtbar sind destruktive Veränderungen an Femur und Tibia. Im Tibiaplateau und im Femur sind große T2 hypertensive Läsionen sichtbar. In diesen lässt sich ebenfalls Tumorgewebe nachweisen. Insbesondere im Femur (rechtes Bild) zeigt sich eine Destruktion durch den Tumor im Bereich der lateralen Kondyle. (1)..... | 96  |
| <b>Abbildung 18</b> Therapiealgorithmus für TGCT, L/DTGCT = lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor, MRT=Magnetresonanztomographie, ASK=Arthroskopisch, RTX=perkutane Bestrahlung, RSO=Radiosynviorthese, ggfs. = gegebenenfalls, *Kombinationsoperation: ventral arthroskopisches und dorsal offenes Verfahren .....  | 124 |



**Tabelle 1** Übersicht der geschätzten Inzidenzen pro Million Einwohner pro Jahr in den aufgeführten Studien; L/DTGCT = lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor, Finger=L/DTGCT am Finger, \*zusätzliche Angabe der Autoren als geschätzte Inzidenz weltweit ..... 10

**Tabelle 2** Überblick über die Häufigkeitsverteilung der befallenen Körperregionen in Prozent (%) in ausgewählten Studien; Handgelenke und Finger wurden unter "Hand" gelistet, die Studie von Mastboom betrachtet Finger separat (hier nicht bei Hand inkludiert) EB=Ellenbogengelenk, SG=Sprunggelenk, KG=Kniegelenk, HG=Hüftgelenk, w=weiblich, m=männlich, L/DTGCT = lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor ..... 15

**Tabelle 3** Anzahl der Tumore je Patient und TGCT-Typ, darunter ein Patient mit zwei Tumoren unterschiedlichen TGCT-Typs, 82 Tumore bei 81 Patienten, L/DTGCT = lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor ..... 41

**Tabelle 4** TGCT-Typ und deren Häufigkeit sortiert nach Geschlecht, (NP=number of patients=81), L/DTGCT=lokal/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor..... 42

**Tabelle 5** Der Mittelwert, das Minimum, das Maximum, das häufigste Alter und die häufigste Altersgruppe der TGCT-Tumore je TGCT-Typ bezogen auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung der Tumore, L/DTGCT = lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor, SA=Standardabweichung, Min=Minimum, Max=Maximum (NT=number of tumors=82) \*gerundet auf eine Nachkommastelle ..... 43

**Tabelle 6** Anzahl der Tumore je Körperseite in Abhängigkeit des TGCT-Typs, number of tumors=82, L/DTGCT=lokal/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor ..... 46

**Tabelle 7** Häufigkeitsverteilung des tenosynovialen Riesenzelltumors (TGCT) je nach Geschlecht und Körperseite, number of patients = 81 ..... 46

**Tabelle 8** Anzahl der Tumore an einer Körperregion in Abhängigkeit des Typs des tenosynovialen Riesenzelltumors (TGCT), Sprunggelenk bedeutet unteres Sprunggelenk (USG) und/oder oberes Sprunggelenk (OSG), number of tumors=82, \*Rundungsfehler ..... 47

**Tabelle 9** Zeit in Wochen zwischen der Erstmanifestation und der Diagnosestellung bei 62 Patienten mit insgesamt 63 Tumoren, Min=Minimum, Max=Maximum, SA=Standardabweichung..... 50

**Tabelle 10** Zeitraum zwischen der Erstmanifestation und der Diagnosestellung des Tumors eines tenosynovialen Riesenzelltumors, number of tumors=63 .... 50

**Tabelle 11** Häufigkeitsverteilung der prä- und postoperativen klinischen Symptomatik von 59 Patienten je nach Typ des tenosynovialen Riesenzelltumor (TGCT), number of patients=59..... 52

**Tabelle 12** Häufigkeitsverteilung der prä- und postoperativen klinischen Symptomatik je nach TGCT-Typ (tenosynovialer Riesenzelltumor) und Geschlecht (männlich(m), weiblich (w)) bei 59 Patienten (23m, 36w) ..... 53

**Tabelle 13** Häufigkeitsverteilung einer Bewegungseinschränkung, sowohl subjektiv als auch klinisch, in Abhängigkeit des TGCT-Tumors bei 63 Tumoren; L/DTGCT = lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor, number of tumors=63 ..... 54

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabelle 14</b> Anzahl der Tumore, die präoperativ ein Defizit im Bewegungsausmaß bei Streckung (Extension) und Beugung (Flexion) in Abhängigkeit der TGCT-Form aufzeigten; L/DTGCT = lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor, n=number of tumors=63 *Rundungsfehler... | 54 |
| <b>Tabelle 15</b> Artikulationsbeteiligung der TGCT-Tumore je nach Geschlecht und Typ der tenosynovialen Riesenzelltumoren (TGCT), number of tumors=63.....   | 55 |
| <b>Tabelle 16</b> Häufigkeit einer Strukturenbeteiligung bei TGCT-Tumoren je nach Typ; number of tumors=63, L/DTGCT = lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor.....  | 56 |
| <b>Tabelle 17</b> Häufigkeitsverteilung der jeweiligen betroffenen Strukturen durch einen tenosynovialen Riesenzelltumor, number of tumors =33 .....  | 56 |
| <b>Tabelle 18</b> Tumolvolumen in Abhängigkeit von der TGCT-Form mit Minimum (Min), Maximum (Max), Mittelwert und Standardabweichung (SA) bei 62 Tumoren L/DTGCT = lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor, ml=Milliliter, n=numbers of tumors=62 .....                   | 56 |
| <b>Tabelle 19</b> Häufigkeitsverteilung der Tumore und einem vorherigen Traumaereignis in Abhängigkeit des TGCT-Typs (L/DTGCT=lokal/diffuse tenosynoviale Riesenzelltumore) number of tumors=58 .....   | 58 |
| <b>Tabelle 20</b> Ergebnis des postoperativen Bewegungsausmaßes im Vergleich zu präoperativ bei 36 Patienten mit 36 Tumoren in Abhängigkeit des TGCT-Typs (L/DTGCT = lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor) number of patients=36 .....                                 | 59 |
| <b>Tabelle 21</b> Häufigkeitsverteilung der Verbesserung des Bewegungsausmaß in Grad je nach TGCT-Typ (L/DTGCT = lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor), number of patients =11 .....   | 59 |
| <b>Tabelle 22</b> Häufigkeitsverteilung der Rezidive in Abhängigkeit vom TGCT-Typ (L/DTGCT=lokal/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor), number of tumors=63 .....  | 60 |
| <b>Tabelle 23</b> Anzahl und Lokalisation der Tumore aller Gelenke und ihr Rezidivzeitpunkt in Wochen (postoperativ) n=number of tumors=8 .....   | 61 |
| <b>Tabelle 24</b> Häufigkeit der Rezidive nach operativer Tumorentfernung des TGCT in Abhängigkeit von der Zeitspanne zwischen erster Symptomatik und Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 63 Tumoren, TGCT= tenosynovialer Riesenzelltumor, number of tumors=63 .....              | 62 |
| <b>Tabelle 25</b> Tumolvolumen in Milliliter und nachfolgender Rezidivhäufigkeit bei 62 Tumoren von 61 Patienten; number of tumors=62, *Rundungsfehler .....  | 62 |
| <b>Tabelle 26</b> Rezidivrate in Abhängigkeit einer gestückelten Tumorentfernung im Vergleich zu einer Entfernung, welche im Ganzen erfolgte, L/DTGCT = lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor, number of tumors=63 .....  | 64 |
| <b>Tabelle 27</b> Histopathologischer Resektionsbefund über die Vollständigkeit der Tumorentfernung mit Angaben eines Rezidivvorkommnis, n=number of tumors=63 Tumore *Rundungsfehler .....   | 64 |
| <b>Tabelle 28</b> Radiologischer Befund mit der Fragestellung nach sichtbarem, postoperativem Tumorrest im Zusammenhang mit der Rezidivrate, (number of tumors=30).....   | 65 |
| <b>Tabelle 29</b> Rezidivrate der TGCT-Tumore am Knie- und Sprunggelenk je nach Operationsverfahren (offene Operation, Arthroskopie (ASK) oder beide Verfahren kombiniert (in einem Abstand von unter 8 Wochen) sowie Angabe  |    |

|  |    |
|--|----|
| des Minimums, Maximums, Medians und Mittelwertes der operierten Tumolvolumen innerhalb eines Operationsverfahrens; L/DTGCT= lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor, number of tumors=52 .....   | 65 |
| <b>Tabelle 30</b> Operativer Zugangsweg des Knie- und Sprunggelenkes (SG) mit nachfolgende Rezidivrate bei 52 Tumoren (number of tumors=52) .....  | 67 |
| <b>Tabelle 31</b> Häufigkeit der Rezidive in Abhängigkeit von dem Ausmaß der Entfernung der Gelenkhaut (Synovektomie) bei 52 Tumoren, number of tumors=52 .....  | 68 |
| <b>Tabelle 32</b> Anzahl der Wochen nach der Operation bis zur adjuvanten Therapie bei 20 Patienten (NP=number of patients), Min = Minimum, Max = Maximum, SA=Standardabweichung .....   | 68 |
| <b>Tabelle 33</b> Anzahl der TGCT-Tumore an Sprung- und Kniegelenken und deren Rezidivrate in Zusammenschau mit oder ohne einer durchgeführten adjuvante Therapie nach operativer Tumorentfernung, TGCT=tenosynovialer Riesenzelltumor, Adjuvante Therapie= Radiosynoviorthese oder perkutane Strahlentherapie number of tumors =52..... | 69 |
| <b>Tabelle 34</b> Rezidivrate von 52 TGCT-Tumore mit oder ohne erfolgter adjuvanter Therapie nach operativer Tumorentfernung in Abhängigkeit des TGCT-Typs, L/DTGCT = lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor, number of tumors=52 .....   | 69 |
| <b>Tabelle 35</b> Rezidivrate der Tumore, welche postoperativ mit adjuvanter Therapie (AT) behandelt worden sind, in Abhängigkeit des Tumolvolumen in Milliliter (ml) und dem TGCT-Typ, L/DTGCT= lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor, number of tumors=19 .....  | 70 |
| <b>Tabelle 36</b> Stärke und Zeitpunkt der adjuvanten RSO-Therapie bei 18 Patienten, Min = Minimum, Max = Maximum, SA= Standardabweichung.....   | 71 |
| <b>Tabelle 37</b> Rezidivrate in Abhängigkeit des postoperativen Zeitpunktes der adjuvante RSO-Therapie in Wochen bei 18 Patienten, RSO=Radiosynviorthese .....  | 71 |
| <b>Tabelle 38</b> Therapiekombinationen von Synovektomien, adjuvanter Therapie und Operationsverfahren bei 52 Tumoren, ASK =Arthroskopie, AT=adjuvant, offen= offene Operation .....   | 72 |
| <b>Tabelle 39</b> Auflistung der Therapieverfahren und deren Kombinationen bestehend aus Operationsverfahren, adjuvanter Therapie und Synovektomie bei 52 Tumoren, ASK=Arthroskopie, Adj. = adjuvant, offen=offene Operation .   | 73 |
| <b>Tabelle 40</b> Rezidivrate der jeweiligen Therapiekombinationen bei 52 Tumoren und 5 Rezidiven; ASK = Arthroskopie, Syn = Synovektomie, AT = adjuvante Therapie, offen=offene Operation (OP).....   | 74 |
| <b>Tabelle 41</b> Rezidivraten nach offener Synovektomie oder nach fehlender/arthroskopisch durchgeführter Synovektomie (number of tumors=52) .....  | 75 |
| <b>Tabelle 42</b> Zeitlicher Zusammenhang zwischen dem postoperativen Auftreten eines TGCT-Rezidivs in Abhängigkeit des Geschlechts in Wochen, TGCT=tenosynovialer Riesenzelltumor, df=Freiheitsgrade, Sig= Signifikanz, KI=Konfidenzintervall, number of tumors=63 .....  | 76 |
| <b>Tabelle 43</b> Rezidivfreies geschätztes Überleben nach einem Jahr und zwei Jahren in Abhängigkeit des TGCT-Typs und des Geschlechts mit Hilfe der  |    |

|   |    |
|---|----|
| Kaplan-Meier-Kurve; L/DTGCT=lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor, *nach 40 Wochen.....   | 76 |
| <b>Tabelle 44</b> Zeitlicher Zusammenhang zwischen dem postoperativen Auftreten eines TGCT-Rezidivs in Abhängigkeit einer Strukturenbeteiligung, TGCT=tenosynovialer Riesenzelltumor, df=Freiheitsgrade, Sig= Signifikanz, KI=Konfidenzintervall, number of tumors=63 .....   | 77 |
| <b>Tabelle 45</b> Zeitlicher Zusammenhang zwischen dem postoperativen Auftreten eines TGCT-Rezidivs in Abhängigkeit der Artikulationsbeteiligung, TGCT=tenosynovialer Riesenzelltumor, number of tumors=63 .....  | 77 |
| <b>Tabelle 46</b> Schätzungen des rezidivfreien Überlebens in Wochen in Abhängigkeit einer un-/fragmentierten Tumorexzision mit Angabe des Standardfehlers und des 95%-Konfidenzintervall (KI) AT=Adjuvante Therapie, df=Freiheitsgrade, Sig= Signifikanz, number of tumors=63.....   | 78 |
| <b>Tabelle 47</b> Rezidivfreies geschätztes Überleben nach einem Jahr und zwei Jahren in Abhängigkeit einer un-/fragmentierten Entnahme des Tumors mit Hilfe einer Kaplan-Meier-Kurve, number of tumors=63 Tumore .....   | 78 |
| <b>Tabelle 48</b> Rezidivfreies Überleben in Wochen bei 52 Tumoren in Abhängigkeit einer erfolgten Synovektomie: erfolgt, nicht erfolgt, offen oder nicht offen (da sie arthroskopisch oder nicht durchgeführt wurde), mit Angabe der Schätzungen, Standardfehler, Konfidenzintervall (KI), number of tumors=52 .....   | 79 |
| <b>Tabelle 49</b> Rezidivfreies Überleben in Wochen in Abhängigkeit der Durchführung einer Synovektomie bei 63 Tumoren mit Angabe der Standardfehler, Konfidenzintervall (KI), Log Rank, degrees of freedom (df) und Signifikanzwert (sig) .....  | 80 |
| <b>Tabelle 50</b> Rezidivfreie Schätzung mit Hilfe einer Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit der Durchführung einer Synovektomie bei 52 Tumoren nach einem und zwei Jahren, keine offene Synovektomie (= keine oder arthroskopisch durchgeführte Synovektomie), *nach 2 Jahren und 2 Monaten   | 81 |
| <b>Tabelle 51</b> Schätzungen des rezidivfreien Überlebens in Wochen mit Hilfe einer Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit des durchgeführten Synovektomieverfahrens sowie Radiosynoviorthese (RSO) am Kniegelenk mit Angabe des Standardfehlers und des 95%-Konfidenzintervall (KI) und Schätzung über den entsprechenden rezidivfreien Anteil nach einem Jahr und zwei Jahren; RSO=Radiosynviorthese, J=Jahr, W=Wochen, ÜL=Überleben ... | 82 |
| <b>Tabelle 52</b> Schätzungen des rezidivfreien Überlebens in Wochen mittels Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit der Durchführung einer adjuvanten Therapie (AT) mit Angabe des Standardfehlers und des 95%-Konfidenzintervall (KI), Sig= Signifikanz df=Freiheitsgrade.....   | 82 |
| <b>Tabelle 53</b> Rezidivfreies Überleben nach einem Jahr und zwei Jahren nach verschiedenen Therapieverfahren bezogen auf das Knie- und Sprunggelenk; offen=offene Operation, AT=adjuvante Therapie, *2 Jahre und 2 Monate.....  | 84 |
| <b>Tabelle 54</b> Rezidivfreies Überleben nach der Schweregradeinteilung von Mastboom et. al. (42) in Abhängigkeit des TGCT-Typs, der Artikulations- und Strukturenbeteiligung bezogen auf alle Gelenke; L/DTGCT = lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor, w=Wochen, number of tumors=63 .....   | 85 |
| <b>Tabelle 55</b> Überblick über den postoperativen rezidivfreien Anteil bei TGCT, DTGCT und LTGCT in den aufgeführten Studien nach 1,2,3,4,5 oder 10 Jahren in Prozent (%); L/DTGCT = lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor,   |    |

|  |     |
|--|-----|
| KG= Kniegelenk, SG=Sprunggelenk, NP=number of patients, NT=number of tumors, *9 Monate, da 1 Jahr nicht ausgewertet werden konnte.....   | 98  |
| <b>Tabelle 56</b> Rezidivereignisse (in Prozent, auf ganze Zahlen gerundet) in aufgeführten Studien je nach TGCT-Typ, Durchführungsart der Exzision sowie Synovektomie des Tumors bei Kniegelenken sowie der durchschnittlichen Follow-Up-Zeit und Anzahl der Patienten oder Tumore, *ohne Synovektomie, **mediane Follow-Up Zeit Abkürzungen: L/DTGCT = lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor, offen=offene Operation, ASK=Arthroskopie, Kombi= offen + ASK, RSO=Radiosynoviorthese, RTX=perkutane Bestrahlung, M=Monate, KG=Kniegelenk, SG=Sprunggelenk, NP=number of patients, NT=number of tumors, ..... | 109 |
| <b>Tabelle 57</b> Überblick über die Rezidivereignisse nach oder ohne adjuvanter Radiosynoviorthese (RSO) in Abhängigkeit des TGCT-Typs mit angegebener Follow-Up-Zeit; L/DTGCT = lokaler/diffuser tenosynovialer Riesenzelltumor, NP=number of patients, NT=number of tumors, KG= Kniegelenk, SG=Sprunggelenk, OS=offene Synovektomie.....  | 115 |
| <b>Tabelle 58</b> Vergleich der Ergebnisse über das rezidivfreie Outcome der Kniegelenke mit Hilfe der Kaplan-Meier-Kurve zwischen der Dissertation von M. Bufe (99) und der vorliegenden Dissertation Abletshauer (*dient zur Orientierung, da nach subtotaler, offenen Synovektomie nur das Risiko für 6 Monate und 2 Jahre und 2 Monate berechnet werden konnte), J=Jahre, W=Wochen .....   | 119 |

## 11 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der orthopädischen Universitätsklinik mit Poliklinik Tübingen unter Betreuung von Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Frank Traub durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Frank Traub, Dr. med. Philipp Dalheimer und mich.

Die Identifizierung der Patienten erfolgte in Unterstützung durch Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Frank Traub sowie durch PD Dr. med. Hans Bösmüller, dem geschäftsführenden Oberarzt des Instituts für Pathologie und Neuropathologie in Tübingen.

Sowohl die Recherche als auch die Auswertung der Literatur erfolgten eigenständig durch mich.

Die Bewertung der Befunde erfolgte eigenständig durch mich unter der Betreuung von Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Frank Traub, Dr. med. Philipp Dalheimer und Dr. med. Saskia Sachsenmeier.

Die statistische Auswertung wurde eigenständig durch mich nach Anleitung durch Frau Dr. You-Shan Feng durchgeführt.

Das Therapiekonzept wurde, in Anlehnung an die bereits veröffentlichten Konzepte von *Stephan et. al.* (41), *van der Heijden et. al.* (77) und *Ottaviani et. al.* (115) sowie auf der Grundlage der vorliegenden Ergebnisse als auch der Literaturrecherche, eigenständig von mir erstellt.

Die Bilderdokumentation (Abbildung 1, 3 und 17) dieses Manuskripts wurde durch Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Frank Traub zur Verfügung gestellt. Die Abbildung 2 entstammt einer Publikation von *Mastboom et. al.* (42) mit Open Access CC-BY und wurde mit entsprechender Quelle gekennzeichnet.

Alle weiteren Abbildungen wurden von mir eigenständig mit Hilfe des SPSS-Programms sowie Word erstellt.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

---

Raphaela Theresa Johanna Abletshauser

## 12 Danksagung

Hiermit möchte ich mich ganz besonders bei Herrn Univ-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Frank Traub für die Überlassung des Promotionsthemas, die sehr gute Zusammenarbeit und die herausragende Betreuung bedanken. Während der gesamten Zeit stand er mir mit Rat und Tat zur Seite, war geduldig und hat sich für jede Frage Zeit genommen. Ohne ihn wäre die Erstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Außerdem möchte ich neben Herrn Univ-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Frank Traub auch Herrn PD Dr. med. Hans Bösmüller für die unkomplizierte und wertvolle Unterstützung bei der Patientenidentifizierung danken.

Ein großer Dank gilt Herrn Dr. Dalheimer, der bei der Erstellung des Ethikantrages sowie der Konzeptplanung der Dissertation tatkräftig zur Seite stand und bei jeglichen Fragen, auch organisatorischer Art, immer verfügbar war. In diesem Rahmen möchte ich auch Frau Dr. Sachsenmaier danken, die die weitere Betreuung übernahm.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Dr. Feng für die hilfreiche Statistikberatung bedanken.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie. Insbesondere meinen Eltern Dr. med. dent. Konrad J. Abletshauser und Angela Abletshauser. Ohne ihre Unterstützung und ihren Glauben an mich wären weder mein Studium noch diese Doktorarbeit möglich gewesen.

Abschließend möchte ich all meinen Freunden danken, die stets für mich da waren und mich motiviert haben.