

VERSIONE PER I PAZIENTI

# Gestione clinica del tumore tenosinoviale a cellule giganti (TGCT): documento di consenso della comunità di esperti

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

Leggi il documento originale [qui](#)



---

# INDICE

---

## 3 INTRODUZIONE

### 3 Metodi, livello di evidenza e raccomandazioni

4 Tabella 1. livello di evidenza e grado di raccomandazione.

### 5 Definizioni

### 5 Epidemiologia del TGCT e risultati in termini di sopravvivenza

5 Figura 1. Coloro che svilupperanno N-TGCT e D-TGCT rispetto a quelli che hanno attualmente N-TGCT e D-TGCT.

6 Figura 2. Sottotipo TGCT per prevalenza localizzata.

## 7 DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

### 7 Perché l'imaging è importante e cosa può andare storto quando l'imaging è insufficiente?

### 7 Perché i raggi X non rilevano questa malattia?

### 8 Tipo localizzato (N-TGCT)

8 N-TGCT intra-articolare

8 N-TGCT extra-articolare

### 8 Tipo Diffuso (D-TGCT)

8 D-TGCT intra-articolare

8 D-TGCT extra-articolare

8 TGCT maligno

### 8 Valutazione radiologica in caso di recidiva o dopo terapia

### 9 Diagnostica differenziale

## 10 PATOLOGIA E BIOLOGIA MOLECOLARE

### 10 Aspetto patologico

10 Figure 3. Traslocazione cromosomica tipica del TGCT

## 11 PRINCIPI DI TRATTAMENTO

### 11 Procedure diagnostiche

### 11 Sorveglianza attiva (AS)

12 Figure 4. Bilanciamento dei fattori per la scelta del trattamento

## 13 CHIRURGIA

### 13 Cosa succede se si fa una protesi completa e perché non cura la malattia?

### 14 N-TGCT

14 N-TGCT intra-articolare: Ginocchio

14 N-TGCT extra-articolare: Anca

15 N-TGCT intra-articolare: Articolazione della caviglia e sotto-talare

15 N-TGCT intra-articolare: Spalla

15 N-TGCT intra-articolare: Gomito

15 N-TGCT intra-articolare: Altri siti non comuni

15 N-TGCT extra-articolare

### 15 D-TGCT

15 D-TGCT intra-articolare: Ginocchio

- 16 D-TGCT intra-articolare: Anca
- 17 D-TGCT intra-articolare: Articolazione della caviglia e sottotalare
- 17 D-TGCT intra-articolare: Spalla e gomito
- 17 D-TGCT intra-articolare Altro
- 17 D-TGCT extra-articolare
- 17. TGCT nei bambini

## **17 RADIOTERAPIA E ALTRI TRATTAMENTI LOCALI**

### **18 Crioterapia**

## **18 TERAPIA MEDICA**

### **19. TGCT sintomatico e chirurgia**

### **20. Pexidartinib (Turalio)**

### **21. Imatinib (Gleevec)**

### **21 Nilotinib (Tasigna)**

### **21 Vimseltinib (DCC-3014)**

### **21 Emactuzumab**

### **21 Cabiralizumab**

## **22. QUALITÀ DELLA VITA, GESTIONE DEI SINTOMI E FISIOTERAPIA**

### **22 Follow-up**

## **23. SERVIZI DI SOSTEGNO AI PAZIENTI CON TCGT**

## **23 PROSPETTIVE FUTURE**

- 23 Il paziente deve essere sottoposto a intervento chirurgico dopo la somministrazione di un farmaco?**
- 23. Per quanto tempo il paziente deve usare i farmaci?**
- 24. In che modo i ricercatori dovrebbero valutare la qualità della vita e la risposta al tumore per massimizzare la nostra comprensione dell'esperienza della malattia e dei pazienti nelle sperimentazioni cliniche?**
- 24. Esiste un ruolo per le terapie alternative nel TGCT?**
- 25. Figure 5. Algoritmo sui possibili trattamenti.

*Clausola di esclusione della responsabilità: i nomi dei pazienti sono stati modificati per motivi di privacy. Il testo è stato tradotto in italiano per migliorarne la comprensione ai pazienti.*

# INTRODUZIONE

Il tumore tenosinoviale a cellule giganti (TGCT), precedentemente chiamato sinovite villonodulare pigmentata (PVNS), sinovite nodulare e/o tumore a cellule giganti della guaina dei tendini (GCT-TS), è un raro tumore dei tessuti molli che deriva dall'articolazione (sinovia) e dal tessuto circostante ai tendini (guaina tendinea). Il tessuto è spesso colorito a causa dell'emosiderina. L'emosiderina è un composto di accumulo di ferro che porta a una pigmentazione color ruggine, gialla, rossa e arancione. Questa pigmentazione ha dato origine al nome iniziale di PVNS. Il TGCT è caratterizzato da un'anomalia genetica che determina la produzione anomala in una proteina denominata fattore 1 stimolante le colonie (CSF1). L'aumento della proteina CSF1 è un risultato di un'anomalia genetica che è presente in circa il 2-16 % delle cellule tumorali. La classificazione WHO dei Sarcomi dei Tessuti Molli e dell'Osso del 2020 definisce il TGCT come una malattia tumorale aggressiva a livello locale. Il TGCT sarcomatoso, che si diffonde ad altri organi, è estremamente raro. La maggior parte dei pazienti affetti da TGCT sono giovani e, anche se di solito il TGCT non è potenzialmente letale, la malattia e il suo trattamento possono influire sulla qualità della vita. Recenti sperimentazioni cliniche per il TGCT recidivo hanno aumentato la consapevolezza dei problemi incontrati dai pazienti affetti da TGCT nella vita di tutti i giorni. Il trattamento può variare in base a fattori geografici e fattori specifici, in base alle risorse del singolo paese e molti medici non comprendono i rischi associati a ripetuti interventi chirurgici e trattamenti non riusciti. Inoltre, nella maggior parte dei paesi, non sono disponibili opzioni terapeutiche efficaci. Pertanto, questo documento è stato adattato come versione per il paziente di "Gestione clinica del tumore tenosinoviale delle cellule giganti (TGCT): documento di consenso della comunità di esperti" e prodotto da un programma del Life raft Group, noto come TGCT Support, e


del Sarcoma Patient Advocacy Global Network (SPAGN), per fornire informazioni utili ai pazienti affetti da TGCT, indipendentemente dal luogo in cui vivono nel mondo. Questo documento è stato concepito per mettere in evidenza e concordare tra esperti gli elementi principali relativi al trattamento del TGCT, per i quali in precedenza vi era scarso accordo. Cinquanta esperti si sono suddivisi in gruppi di lavoro, in base alla loro specializzazione, e sono stati incaricati di scriverne una sezione ciascuno. Il 21 giugno 2022 a Francoforte, in Germania, si è tenuta una riunione di consenso internazionale cui hanno partecipato tutti gli esperti delle diverse specialità, in collaborazione con i rappresentanti dei pazienti del gruppo di supporto SPAGN e TGCT, al fine di definire la miglior pratica clinica per la diagnosi ed il trattamento del TGCT e formularne le raccomandazioni. La versione sarà aggiornata in futuro, con l'evolversi dei trattamenti e delle conoscenze sulla patologia.

## Metodi, livello di evidenza e grado di raccomandazione

**È stata condotta una ricerca di letteratura e, insieme al parere degli esperti, il gruppo ha raggiunto un consenso sugli aspetti chiave della gestione del TGCT. A causa della mancanza di dati prospettici riguardo il TGCT localizzato e considerata la presenza di solo alcuni studi disegnati per la malattia avanzata/diffusa, la pratica attuale si basa principalmente su dati raccolti per uno scopo diverso. Di conseguenza, è necessario accettare un certo grado di incertezza nel trattamento del TGCT. Abbiamo classificato i livelli di evidenza da I a V e abbiamo utilizzato gradi di raccomandazione A-D adattati dalla Società di Malattie Infettive di America-US Public Health Service Grading System 2 (Tabella 1).**


Tabella 1. Metodi, livello di evidenza e grado di raccomandazione. Adattato dalla Società Malattie Infettive di American-United States Public Health Grading System.

## LIVELLO DI EVIDENZA:



I	Prove tratte da almeno uno studio controllato su larga scala ben progettato (con randomizzazione), di buona qualità, con un basso potenziale di risultati attribuiti ad altri fattori o un'ampia analisi di sperimentazioni ben condotte senza grandi variazioni nella popolazione TGCT ( <b>evidenze altamente affidabili</b> )
II	Una sperimentazione clinica o un'analisi di dati multipli che potrebbero essere attribuiti ad altri fattori e una <u>qualità inferiore</u> del disegno con difficoltà di confronto diretto ( <b>evidenze moderatamente affidabili</b> )
III	Studio prospettico osservazionale progettato per studiare il TGCT nel tempo senza assegnazione del trattamento ( <b>Alcune evidenze, con una certa affidabilità</b> )
IV	Studio osservazionale condotto a posteriori e progettato per esaminare i dati raccolti in precedenza nel TGCT o studio osservazionale che confronta i pazienti con diversi esiti del trattamento ( <b>alcune evidenze, minore affidabilità</b> )
V	Studi senza gruppi di controllo/placebo, studio di casi e pareri di esperti basati sull'esperienza ( <b>parere o esperienza basata su</b> )

## GRADO DI RACCOMANDAZIONE:



A	Prova forte di efficacia, con benefici significativi per il modo in cui i pazienti si sentono e funzionano, <b>è fortemente raccomandata</b>
B	Prove forti o moderate per l'efficacia, ma con un beneficio limitato sul modo in cui i pazienti si sentono e funzionano, <b>generalmente raccomandati</b>
C	Prove insufficienti dell'efficacia o del beneficio che non superano il rischio o gli svantaggi (compresi eventi dannosi e costi indesiderati), <b>facoltativi, da valutare</b>
D	Prove moderate contro l'efficacia o per effetti indesiderati o dannosi, <b>generalmente non raccomandati</b>
E	Forti prove contro l'efficacia o per effetti indesiderati o dannosi, <b>mai raccomandati</b>

**Nel considerare le raccomandazioni di trattamento come indicato sopra/di seguito, la soglia per le raccomandazioni forti o moderate è B e A.**

## TGCT nodulare/localizzato (N-TGCT) versus TGCT tipo diffuso (D-TGCT):

La definizione di TGCT comprende due sottogruppi distinti, N-TGCT e D-TGCT. Il N-TGCT corrisponde alla malattia localizzata e la denominazione “nodulare” ne descrive accuratamente il comportamento.

Abbiamo infatti scelto il termine “nodulare” anziché “localizzato” poiché rispecchia meglio l’aspetto di queste lesioni all’imaging radiologico, a forma spesso arrotondata, ed il comportamento clinico. L’N-TGCT si manifesta infatti tipicamente come una singola lesione, che evolve lentamente nell’arco di molti anni. Queste forme crescono, occupando spazio nei tessuti molli, vicino ai tendini e alle articolazioni delle falangi, in particolare a carico delle dita delle mani e dei piedi nella maggior parte dei casi. Occasionalmente l’N-TGCT può erodere l’osso o danneggiare altre parti dell’arto, come lo strato cutaneo. Le grandi articolazioni sono meno frequentemente coinvolte dal N-TGCT. Al contrario, il TGCT diffuso (D-TGCT) mostra un coinvolgimento esteso ed infiltrativo della guaina articolare e/o tendinea e può estendersi al di fuori dell’articolazione. Il D-TGCT può causare emorragie articolari, distruzione dell’osso e della cartilagine causando grave disabilità e frequenti recidive.

Il TGCT può modificare in maniera sostanziale la qualità di vita del paziente, tuttavia, è raramente letale. Un’eccezione è rappresentata dal TGCT maligno (M-TGCT), noto anche come forma cancerosa di TGCT, che può insorgere dall’inizio o in seguito a recidive multiple. Si tratta di un evento eccezionalmente raro e controverso.

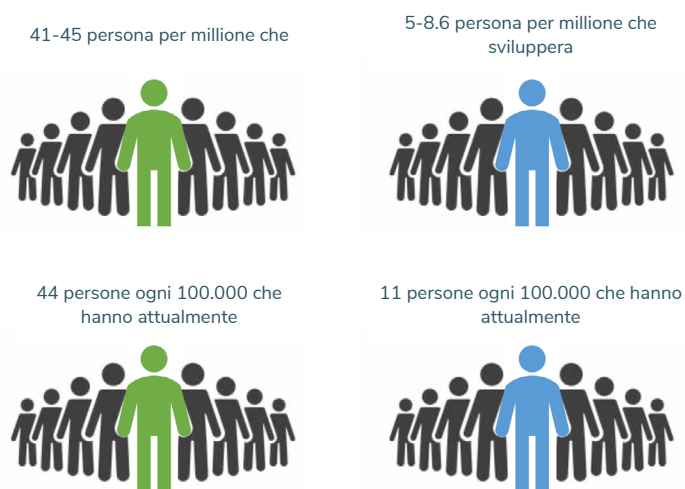
### Perché è importante sapere che tipo di TGCT ha?

I due sottotipi di TGCT (nodulare e diffuso) si comportano in modo molto diverso. Ogni paziente e la sua malattia sono unici, ma il sottotipo può guidare le aspettative dei pazienti, il monitoraggio e le opzioni di trattamento. Per esempio, a Tom è stato diagnosticato un TGCT del ginocchio ed è stato effettuato un intervento chirurgico. Dopo non ha effettuato alcuna visita di follow-up. A Tom non è

stato detto che tipo di TGCT aveva. Un paio di mesi dopo l’intervento, il dolore e la rigidità del ginocchio sono tornate. Il medico di medicina generale di Tom ha richiesto una risonanza magnetica che ha mostrato che il TGCT di Tom si trovava di nuovo su tutta l’articolazione del ginocchio e non era fattibile un altro intervento chirurgico. Tom è stato indirizzato all’oncologia. Tuttavia, se Tom fosse stato valutato da un team multidisciplinare di esperti prima del suo intervento, il suo caso sarebbe stato valutato sulla base del sottogruppo di TGCT, ne sarebbero state valutate le opzioni terapeutiche e la prognosi, cercando di prevenire la recidiva.

## Epidemiologia del TGCT e risultati in termini di sopravvivenza

Per capire come monitorare, diagnosticare e curare al meglio questa malattia, è importante sapere quante persone attualmente ne sono affette e chi la svilupperà. A causa della rarità e delle differenze nella presentazione clinica, i dati su chi colpisce il TGCT sono scarsi e, di conseguenza, difficili da confrontare per poterne trarre delle conclusioni. In studi nazionali condotti in Danimarca e nei Paesi Bassi, si prevede che 30-34 persone per milione svilupperanno N-TGCT a livello delle dita e 11 persone per milione lo svilupperanno a livello delle grandi articolazioni,



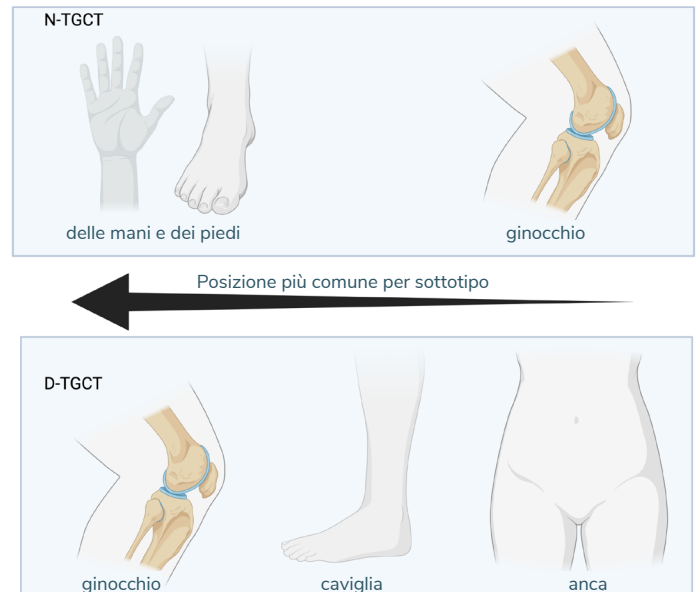
**Figura 1. Coloro che svilupperanno N-TGCT e D-TGCT rispetto a quelli che hanno attualmente N-TGCT e D-TGCT. Il TGCT è una malattia rara che colpisce poche persone in tutto il mondo.**

come il ginocchio, l'anca e la caviglia. Si prevede che 5-8.4 persone per milione svilupperanno il D-TGCT. Studi effettuati presso centri di riferimento hanno segnalato una percentuale più elevata di D-TGCT (70-90 %) rispetto a N-TGCT, probabilmente a causa del fatto che i centri di riferimento attraggono casi complessi trattati senza successo in centri periferici. Inoltre, uno studio danese ha segnalato che 44 persone ogni centomila convivono con N-TGCT e 11 su centomila sono affette da D-TGCT.

N- e D-TGCT sono più comuni nelle donne che negli uomini. L'età media alla diagnosi è di 35-50 anni, con lievi differenze di genere e sottotipo. Il TGCT può coinvolgere qualsiasi articolazione. Tuttavia, la maggior parte dei N-TGCT colpisce le mani e il polso seguiti meno spesso dal ginocchio, mentre la maggior parte del D-TGCT interessa il ginocchio, la caviglia e l'anca (Figura 2). L'N-TGCT del gomito è estremamente raro. Le recidive sono inferiori nel N-TGCT (9-14 %) rispetto al D-TGCT (23-72 %). Il tasso di recidiva per i pazienti inizialmente trattati in un centro di riferimento è stato del 44 % rispetto al 92% dei pazienti trattati inizialmente presso centri periferici.

Il tasso di recidiva a 5 anni per N-TGCT è del 10-30 % e del 20-70 % per il D-TGCT. Questi dati supportano la necessità di indirizzare questi pazienti in centri di riferimento con esperti che lavorano all'interno di un team multidisciplinare (oncologi ortopedici, radiologi, fisioterapisti ecc).

Le informazioni sulla frequenza del TGCT nei bambini sono scarse. In uno studio condotto nei Paesi Bassi, si stima che 2.86 bambini per milione svilupperanno N-TGCT (escluse le dita) e 1.30 bambini per milione svilupperanno il D-TGCT. La sede più interessata è il ginocchio (46 % N-TGCT, 66 % D-TGCT), con una predilezione per le femmine (54 % N-TGCT, 62 % D-TGCT).



**Figura 2. Sottotipo TGCT per sede prevalente. L'articolazione più comune colpita da N-TGCT è quella delle dita delle mani e dei piedi, mentre la seconda è il ginocchio. Per il D-TGCT, il ginocchio è il più comune, seguito dalla caviglia e dall'anca.**

Dopo 2.5 anni dal trattamento chirurgico, le recidive nei bambini rispetto agli adulti erano identiche. I bambini hanno riportato percentuali di recidiva simili a quelle degli adulti, con 15 % di bambini con N-TGCT recidivo e 11 % di adulti con N-TGCT recidivo entro 2.5 anni e nel 47 % dei bambini e nel 44 % degli adulti con D-TGCT recidivo entro 2.5 anni.

In rari casi il TGCT può diventare aggressivo, e prendere il nome di TGCT maligno (M-TGCT). Il M-TGCT ha un'incidenza inferiore a 1 per milione di abitanti, quindi è una malattia ultra-rara.



## LIVELLO DI PROVE:

Reliabi superiore ↑	I	Elementi di prova altamente affidabili
	II	Prove moderatamente affidabili
	III	Alcuni elementi di prova, con una certa affidabilità
	IV	Alcuni elementi di prova, meno affidabilità
	V	Sulla base di pareri o esperienze

## GRADO DI RACCOMANDAZIONE:

Prova di beneficio ↑	A	Altamente raccomandato
	B	Generalmente raccomandato
	C	Facoltativo da valutare caso per caso
	D	Generalmente non raccomandato
	E	Mai raccomandato

Nel considerare le raccomandazioni di trattamento come indicato sopra/di seguito, la soglia per le raccomandazioni forti o moderate è B e A.

## DIAGNOSTICA PER IMMAGINI (IMAGING)

### Perché l'imaging è importante e cosa può andare storto se l'imaging non è effettuato correttamente?

L'imaging consente al medico e al paziente di sapere quale malattia ha e quanto è estesa. Questo ci suggerisce le opzioni di trattamento che un paziente può ricevere. Se l'imaging è inadeguato, la malattia può non essere vista affatto, può apparire più piccola o più grande di quello che effettivamente è. Tutti questi fattori possono indirizzare le cure che il paziente riceve. Per esempio, a Marvin, che soffriva di dolore, rigidità articolare e gonfiore al ginocchio è stato diagnosticato un TGCT del ginocchio con una risonanza magnetica effettuata per valutare un legamento potenzialmente lacerato a seguito di un infortunio sportivo. Tuttavia, era stata eseguita la tecnica di risonanza magnetica sbagliata per rilevare al meglio il TGCT e sulla base della risonanza magnetica, il medico e Marvin hanno deciso di fare un intervento chirurgico per il legamento senza essere a conoscenza della reale estensione del TGCT. Tuttavia, durante l'intervento chirurgico, a Marvin è stato diagnosticato un TGCT, oltre a un legamento lacerato. Il medico non poteva rimuovere tutta la malattia di Marvin e Marvin è stato indirizzato all'oncologia dopo l'intervento. L'esperienza di Marvin è un esempio che ci mostra che la tecnica giusta di immagine radiologica fin dall'inizio avrebbe rilevato la sua malattia e avrebbe potuto fare dall'inizio un trattamento adeguato.

#### RACCOMANDAZIONE (IV, A):

La Risonanza magnetica (RMN) è il metodo di imaging di scelta per questa malattia e può essere utilizzato per diagnosticare il TGCT diffuso versus quello nodulare.

### Perché i raggi X non rilevano questa malattia?

La radiografia è un tipo di diagnostica per immagini che utilizza le radiazioni per visualizzare parti del corpo. L'osso assorbe i raggi X, mentre passano attraverso i tessuti molli. Pertanto, l'uso dei raggi X non permette di diagnosticare un TGCT. Tuttavia una radiografia può essere effettuata per escludere altre potenziali diagnosi diverse e valutare la salute generale delle ossa.

#### RACCOMANDAZIONE (IV, A):

Il protocollo RMN minimo raccomandato per diagnosticare il TGCT include le tecniche che determinano le proprietà del tessuto come le sequenza T1-pesate (il segnale per il tessuto adiposo è bianco e il segnale è scuro per il fluido), sequenze T2 pesate (il segnale del fluido è luce/bianco e segnale scuro/grigio per il tessuto denso) e sequenze sensibili al fluido. Questo include spesso l'utilizzo del mezzo di contrasto.

#### RACCOMANDAZIONE (IV, A):

Si raccomanda di effettuare l'imaging con mezzo di contrasto, come il Gadolinio, acquisendo le immagini con e senza mezzo di contrasto.



## LIVELLO DI PROVE:

Reliabi superiore ↑	I	Elementi di prova altamente affidabili
	II	Prove moderatamente affidabili
	III	Alcuni elementi di prova, con una certa affidabilità
	IV	Alcuni elementi di prova, meno affidabilità
	V	Sulla base di pareri o esperienze

## GRADO DI RACCOMANDAZIONE:

Prova di beneficio ↑	A	Altamente raccomandato
	B	Generalmente raccomandato
	C	Facoltativo da valutare caso per caso
	D	Generalmente non raccomandato
	E	Mai raccomandato

Nel considerare le raccomandazioni di trattamento come indicato sopra/di seguito, la soglia per le raccomandazioni forti o moderate è B e A.

Il mezzo di contrasto permette una migliore valutazione del flusso sanguigno nei tessuti molli, ed è particolarmente utile se il paziente non deve pianificare un intervento chirurgico immediato. L'esame di base e di follow-up deve essere effettuato nello stesso modo. Non vi sono dati sufficienti per raccomandare scansioni PET-TC o PETdi routine.

## N-TGCT

### N-TGCT intra-articolare

Le radiografie sono normalmente utilizzate per evidenziare danni alle ossa. Si può osservare erosione dovuta alla pressione del tumore nelle piccole articolazioni, come le dita delle mani e dei piedi. L'ecografia può mostrare una massa rotonda ben definita. L'N-TGCT appare spesso più condensato rispetto al D-TGCT. Nel N-TGCT può essere assente il gonfiore articolare.

### N-TGCT extra-articolare

L'imaging è simile all'N-TGCT intra-articolare. La risonanza magnetica mostra il tumore tipicamente nella guaina tendinea e meno frequentemente nell'articolazione o nella borsa tendinea.

## D-TGCT

### D-TGCT intra-articolare

Si presenta con esteso coinvolgimento articolare, gonfiore articolare, potenziale erosione ossea e cisti ossee (una sacca di liquido all'interno dell'osso), e può essere difficile determinare dove si separano tessuti sani e tessuti tumorali. Erosione ossea e cisti sono soprattutto viste in articolazioni con poco spazio, come l'anca, e possono portare alla distruzione delle articolazioni nelle malattie di lunga durata.

## D-TGCT extra-articolare

Il D-TGCT può infiltrarsi nel tessuto sano. La maggior parte dei tessuti danneggiati sono i tessuti molli circostanti l'articolazione, compresi i muscoli e il tessuto adiposo.

## M-TGCT

### RACCOMANDAZIONE (IV, A):

Poiché le caratteristiche di imaging per il M-TGCT sono simili alla controparte benigna, è necessaria conferma biptica per la diagnosi di M-TGCT.

La risonanza magnetica è la tecnica di scelta per valutare la malattia.

## Valutazione radiologica dopo recidiva o se si prende in considerazione un trattamento

### RACCOMANDAZIONE (IV, A):

La risonanza magnetica è la tecnica di imaging di scelta per diagnosticare le recidive.

Il follow-up dopo un intervento chirurgico serve per valutare la recidiva ed il coinvolgimento articolare potenzialmente progressivo a seguito di recidive multiple di D-TGCT. Alcuni medici utilizzano una RMN di base a 3 mesi dopo l'operazione per determinare la presenza di malattia residua) oppure la presenza di una nuova recidiva.

## LIVELLO DI PROVE:

Reliabi superiore ↑	I	Elementi di prova altamente affidabili
	II	Prove moderatamente affidabili
	III	Alcuni elementi di prova, con una certa affidabilità
	IV	Alcuni elementi di prova, meno affidabilità
	V	Sulla base di pareri o esperienze

## GRADO DI RACCOMANDAZIONE:

Prova di beneficio ↑	A	Altamente raccomandato
	B	Generalmente raccomandato
	C	Facoltativo da valutare caso per caso
	D	Generalmente non raccomandato
	E	Mai raccomandato

Nel considerare le raccomandazioni di trattamento come indicato sopra/di seguito, la soglia per le **raccomandazioni forti o moderate** è **B e A**.

### RACCOMANDAZIONE (IV, A):

**La risposta ai farmaci deve essere effettuata valutando diversi parametri, come le dimensioni del tumore, la funzionalità articolare del paziente, i sintomi in generale del paziente e gli effetti collaterali.**

Si raccomanda inoltre la risonanza magnetica con valutazione delle variazioni dimensionali delle lesioni per capire la riduzione del tumore dopo terapia medica. Attualmente le sperimentazioni cliniche utilizzano criteri specifici per determinare la riduzione dimensionale del tumore. Tuttavia, a causa della tipica natura irregolare e diffusa del TGCT, le variazioni del diametro più lungo del tumore possono sottovalutare il grado di beneficio che un paziente ha ottenuto dopo il trattamento. La misura del volume del tumore anziché del diametro potrebbe consentire una migliore comprensione del grado di variazione dovuto al trattamento.

Elaine, ad esempio, sta usando un farmaco che ha ridotto il suo tumore. Dopo 6 mesi il tumore si è ridotto di poco, ma Elaine è potuta tornare a prendere i suoi figli all'uscita di scuola. Può di nuovo socializzare e ha iniziato a lavorare a tempo pieno. Mentre il farmaco non ha eliminato il suo tumore in base ai criteri di misurazione delle dimensioni, Elaine ha comunque tratto beneficio dal trattamento e decide di continuare ad assumerlo perché i suoi effetti indesiderati sono gestibili e ed è tornata a gestire la sua regolare routine.

## Diagnosi radiologiche errate comuni per il TGCT

Le diagnosi radiologiche principali che assomigliano al N-TGCT nelle mani e nei piedi comprendono:

- fibroma della guaina dei tendini
- cisti gangliare
- emangioma
- angiomioma
- proliferazione osteocondromatosa bizzarra (BPOP, lesione di Nora)
- gotta topica

Le considerazioni principali da fare per determinare se un paziente è affetto o meno da TGCT prevedono la ricerca di emosiderina. Per gli N-TGCT intra-articolari delle estremità, come il ginocchio, le principali diagnosi differenziali con il N-TGCT comprendono:

- condroma sinoviale (che può essere escluso con alcune tecniche di RMN e il confronto con raggi X per determinare la presenza di minerali nella massa).

Il D-TGCT extra-articolare può assomigliare all'imaging a:

- osteocondromatosi sinoviale (SOC)
- malattia reumatica
- sinovite cronica non specifica
- artropatia emofilica (danno articolare dovuto a malattie del sangue)

## LIVELLO DI PROVE:

Reliabi superiore ↑	I	Elementi di prova altamente affidabili
	II	Prove moderatamente affidabili
	III	Alcuni elementi di prova, con una certa affidabilità
	IV	Alcuni elementi di prova, meno affidabilità
	V	Sulla base di pareri o esperienze

## GRADO DI RACCOMANDAZIONE:

Prova di beneficio ↑	A	Altamente raccomandato
	B	Generalmente raccomandato
	C	Facoltativo da valutare caso per caso
	D	Generalmente non raccomandato
	E	Mai raccomandato

Nel considerare le raccomandazioni di trattamento come indicato sopra/di seguito, la soglia per le **raccomandazioni forti o moderate** è **B e A**.

## PATOLOGIA E BIOLOGIA MOLECOLARE

Al microscopio, il N-TGCT e il D-TGCT appaiono quasi identici. Sia il N-TGCT che il D-TGCT sono noti per la iperproduzione della proteina CSF1 causata da un'anomalia genica osservata nel tessuto tumorale. I geni sono condensati e localizzati sui cromosomi. Tutte le cellule hanno i propri cromosomi. All'interno del TGCT, un frammento di un cromosoma si lega a un altro cromosoma in un evento chiamato traslocazione cromosomica (figura 2). Questa traslocazione cromosomica porta all'eccessiva produzione di CSF1, una proteina critica per la sopravvivenza e la crescita del TGCT. L'anomalia che produce una quantità eccessiva della proteina, CSF1, è presente solo nel 2-16 % delle cellule tumorali, mentre il resto delle cellule è simile al tessuto normale sano.

### NON RACCOMANDATO (IV, B):

Per la diagnosi patologica non è raccomandato rilevare l'anomalia genetica di CSF1; ciò non modifica infatti la scelta della terapia per il singolo paziente.

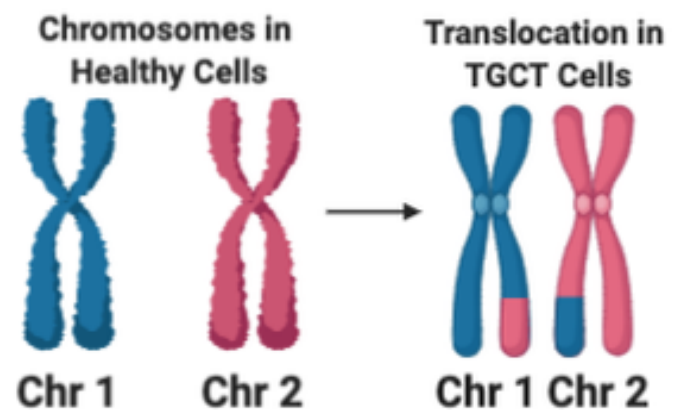
**RACCOMANDATA (IV, B):** La revisione patologica da parte di un patologo specializzato è raccomandata, in particolare in caso di discrepanza tra imaging e sintomi.

### Aspetto patologico:

Gli N-TGCT sono generalmente tumori rotondi con aree di colore giallo, bruno o biancastro. Il D-TGCT può avere un aumento del flusso sanguigno che aumenta con le dimensioni dell'articolazione. La malattia extra-articolare può presentare alcune piccole escrescenze. Il TGCT è composto da vari tipi

di cellule. All'interno del tumore, ci possono essere cellule con singoli nuclei arrotondati o cellule giganti con nuclei multipli che sono potenzialmente in grado di erodere l'osso, cellule immunitarie schiumose che inglobano e digeriscono sostanze estranee (ad esempio batteri, virus, altri microrganismi) e le cellule infiammatorie.

Sia il N-TGCT che il D-TGCT sono caratterizzati dalla presenza di cellule giganti ed emosiderina, un deposito di ferro che lascia sul tessuto un pigmento color ruggine, arancione, brunastro e rosso. Il D-TGCT è più infiltrativo nel tessuto sano e ha più cellule immunitarie schiumose.



**Figura 3. Analisi cromosomiche in caso di tumore tenosinoviale a cellule giganti (TGCT). Dall'esame delle informazioni genetiche (geni conservati su cromosomi) nei campioni di TGCT è emerso che frammenti di cromosoma 1 si attaccano al cromosoma 2. Questo fenomeno è noto come traslocazione cromosomica e porta alla sovrapproduzione del CSF1 nel TGCT.**

## LIVELLO DI PROVE:

Reliabi superiore ↑	I	Elementi di prova altamente affidabili
	II	Prove moderatamente affidabili
	III	Alcuni elementi di prova, con una certa affidabilità
	IV	Alcuni elementi di prova, meno affidabilità
	V	Sulla base di pareri o esperienze

## GRADO DI RACCOMANDAZIONE:

Prova di beneficio ↑	A	Altamente raccomandato
	B	Generalmente raccomandato
	C	Facoltativo da valutare caso per caso
	D	Generalmente non raccomandato
	E	Mai raccomandato

Nel considerare le raccomandazioni di trattamento come indicato sopra/di seguito, la soglia per le **raccomandazioni forti o moderate** è **B e A**.

## PRINCIPI DI TRATTAMENTO

### RACCOMANDAZIONI (III, A):

I pazienti affetti da TGCT devono essere trattati all'interno di centri di riferimento o reti di riferimento, da un team multidisciplinare specializzato nel trattamento sarcomi, che comprende patologi, radiologi, chirurghi ortopedici, specialisti del dolore, chirurghi, radioterapisti e oncologi medici.

Se necessario, dovrebbero essere coinvolti altri specialisti, come neurochirurghi e fisioterapisti, sulla base anche della sede primitiva della malattia.

### Procedure diagnostiche

#### RACCOMANDAZIONE (IV, B):

Se necessario, dovrebbero essere coinvolti altri specialisti, come neurochirurghi e fisioterapisti, sulla base anche della sede primitiva della malattia.

#### RACCOMANDAZIONE (III, B):

Se si decide di effettuare una biopsia è consigliato ago di calibro 14/16 gauge.

#### RACCOMANDAZIONE (V, C):

La biopsia può essere evitata se l'imaging viene effettuato in un centro di riferimento, se la diagnosi radiologica è di un TGCT e se è previsto un intervento chirurgico.

La valutazione patologica confermerà quindi la diagnosi basata sul tessuto rimosso durante l'intervento chirurgico e non con una biopsia.

### Quando deve essere effettuata una sorveglianza attiva (AS) rispetto al trattamento chirurgico o medico

La sorveglianza attiva è la strategia di monitoraggio della malattia prima di un trattamento chirurgico o medico (noti anche come trattamenti attivi). Il dolore e i sintomi sono molteplici e non possono sempre essere riconducibili al TGCT. Il dolore può essere causato dalla chirurgia precedente, dall'attività fisica intensa o moderata, così come dalla malattia. Per alcuni pazienti, il monitoraggio attivo della malattia può essere di beneficio piuttosto che intervenire immediatamente.

Ad esempio, Seyi ha un D-TGCT dell'anca e ha subito molteplici interventi chirurgici nel corso di 7 anni. Seyi ha rigidità quando si alza e dolore se sta seduta troppo a lungo. Riferisce che i suoi sintomi sono gestibili ma che limitano la sua capacità di fare attività ad alto impatto. Non sappiamo se il dolore e la rigidità di Seyi provengano dalla malattia o dal tessuto cicatriziale che si è sviluppato a causa dei numerosi interventi chirurgici. Poiché i sintomi di Seyi sono gestibili e lei può ancora svolgere le attività che ama, anche se con le dovute modifiche, Seyi e il suo medico hanno scelto di monitorare attivamente la sua malattia invece di trattarla attivamente. Il dolore di Seyi si è ridotto significativamente modificando le attività quotidiane

## LIVELLO DI PROVE:

Reliabi superiore ↑	I	Elementi di prova altamente affidabili
	II	Prove moderatamente affidabili
	III	Alcuni elementi di prova, con una certa affidabilità
	IV	Alcuni elementi di prova, meno affidabilità
	V	Sulla base di pareri o esperienze

## GRADO DI RACCOMANDAZIONE:

Prova di beneficio ↑	A	Altamente raccomandato
	B	Generalmente raccomandato
	C	Facoltativo da valutare caso per caso
	D	Generalmente non raccomandato
	E	Mai raccomandato

Nel considerare le raccomandazioni di trattamento come indicato sopra/di seguito, la soglia per le **raccomandazioni forti o moderate** è **B e A**.

e facendo terapia riabilitativa. La malattia di Seyi non è progredita. Se Seyi fosse stata trattata con un intervento chirurgico o avesse preso un farmaco, sarebbe stata trattata eccessivamente. L'esperienza di Seyi sottolinea l'importanza della sorveglianza attiva e il ruolo del team multidisciplinare che fornisce assistenza personalizzata per i pazienti.

I sintomi del TGCT possono includere dolore, gonfiore articolare, limitazioni nei movimenti, instabilità articolare, rigidità, intorpidimento, anche se molti pazienti possono essere asintomatici o avere sintomi lievi e gestibili. Nei N- e D-TGCT, la decisione di avviare un trattamento deve essere bilanciata dalla possibilità che il trattamento porti un beneficio al paziente rispetto al potenziale danno causato dalla malattia o al rischio di ripetere interventi chirurgici (Figura 4). In alcuni pazienti, il TGCT può causare poco o nessun dolore. Inoltre, in alcuni pazienti, il TGCT causa danni limitati o assenti all'articolazione. La presentazione della malattia può essere molto diversificata tra pazienti colpiti.

### RACCOMANDAZIONE (IV, B):

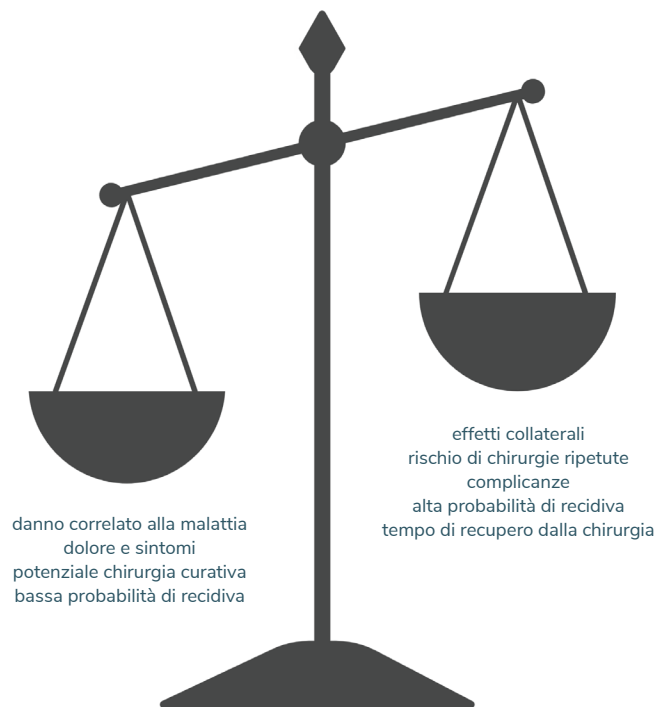
**La decisione di utilizzare trattamenti attivi quali interventi chirurgici o farmaci dovrebbe tenere conto della possibilità di una cura, dell'impatto di questa cura sulla malattia sul paziente, del rischio di recidiva dopo un intervento chirurgico e la possibilità di complicazioni anche croniche correlate all'intervento chirurgico.**

La decisione di monitorare attivamente la malattia versus avviare un trattamento chirurgico/medico deve essere condivisa con il paziente dopo una discussione approfondita sul rapporto rischio/

beneficio all'interno del team multidisciplinare.

### RACCOMANDAZIONE (V, B):

**Quando si sceglie il monitoraggio attivo, la frequenza del follow-up deve essere personalizzata sulla base della crescita tumorale determinata dalla valutazione RM, dalla sede malattia e dai sintomi riportati dal paziente.**



**Figura 4. Bilanciare i potenziali effetti collaterali correlati ai trattamenti con l'entità dei sintomi causati dalla malattia. Sintomi, dolore e potenziali danni articolari devono essere bilanciati con rischi di recidiva, possibilità di una risposta duratura al trattamento, con tempi di recupero ragionevoli da eventuali chirurgie e qualità di vita del paziente.**

## LIVELLO DI PROVE:

Reliabi superiore ↑	I	Elementi di prova altamente affidabili
	II	Prove moderatamente affidabili
	III	Alcuni elementi di prova, con una certa affidabilità
	IV	Alcuni elementi di prova, meno affidabilità
	V	Sulla base di pareri o esperienze

## GRADO DI RACCOMANDAZIONE:

Prova di beneficio ↑	A	Altamente raccomandato
	B	Generalmente raccomandato
	C	Facoltativo da valutare caso per caso
	D	Generalmente non raccomandato
	E	Mai raccomandato

Nel considerare le raccomandazioni di trattamento come indicato sopra/di seguito, la soglia per le **raccomandazioni forti o moderate** è **B e A**.

**RACCOMANDAZIONE (V, B):** La sorveglianza attiva dovrebbe essere considerata la prima opzione per i pazienti asintomatici. Per i pazienti sintomatici deve essere inoltre preso in considerazione un monitoraggio attivo se vi è il rischio di gravi complicazioni a seguito di un intervento chirurgico o un trattamento medico (ad esempio, storia di tossicità grave dovuta a precedenti trattamenti farmacologici, operazioni ripetute con conseguenti danni cronici alle articolazioni).

## CHIRURGIA

### Quando effettuare un intervento chirurgico?

L'intervento chirurgico è utile quando la malattia può essere rimossa completamente e un paziente è sintomatico. L'approccio preferito è la rimozione chirurgica meno invasiva possibile per il N-TGCT o con completa rimozione per il D-TGCT con asportazione completa della guaina articolare e/o tendinea. La chirurgia può essere eseguita in artroscopia con 2 o 3 piccole incisioni, nota come sinoviectomia artroscopica, oppure con la sinoviectomia aperta che comprende una incisione più grande. Ai fini del presente documento, l'artroscopia, la sinoviectomia artroscopia e la chirurgia microinvasiva sono procedure sinonimi. Il trattamento standard per il TGCT sintomatico è un intervento chirurgico che può essere eseguito senza complicazioni significative.

Il tipo di intervento chirurgico e i risultati attesi dall'intervento devono essere discussi nell'ambito di del team multidisciplinare e con il paziente. La RM preoperatoria deve essere rivista nel team multidisciplinare dai radiologi dedicati.

**RACCOMANDAZIONE (III, A):** la chirurgia deve essere utilizzata come prima scelta quando la malattia può essere rimossa completamente senza complicazioni significative o dolore, cronico, garantendo il più basso rischio di recidiva, e cercando di migliorare la qualità della vita.

Il valore di rimuovere solo una parte della malattia (debulking) e non l'intera malattia è controverso e dovrebbe sempre essere discusso in un team multidisciplinare valutando anche altre potenziali opzioni di trattamento, come i farmaci. Se questo tipo di rimozione parziale debba essere effettuato mediante un'ampia rimozione aperta del tessuto articolare (sinoviectomia aperta) o mediante un approccio artroscopico o una combinazione di entrambe le procedure è discutibile.

### Cosa succede se si fa una sostituzione protesica completa e perché spesso non cura la malattia?

La tradizionale sostituzione delle articolazioni con una protesi risolve efficacemente il dolore e il danno articolari dovuti alla degenerazione dell'articolazione e all'erosione ossea causata dalla malattia. La



## LIVELLO DI PROVE:

Reliabi superiore ↑	I	Elementi di prova altamente affidabili
	II	Prove moderatamente affidabili
	III	Alcuni elementi di prova, con una certa affidabilità
	IV	Alcuni elementi di prova, meno affidabilità
	V	Sulla base di pareri o esperienze

## GRADO DI RACCOMANDAZIONE:

Prova di beneficio ↑	A	Altamente raccomandato
	B	Generalmente raccomandato
	C	Facoltativo da valutare caso per caso
	D	Generalmente non raccomandato
	E	Mai raccomandato

Nel considerare le raccomandazioni di trattamento come indicato sopra/di seguito, la soglia per le **raccomandazioni forti o moderate** è **B e A**.

sostituzione non cura la malattia stessa. La malattia all'interno dell'articolazione può essere rimossa durante la sostituzione, tuttavia, vi è un elevato grado di recidiva. Alcuni pazienti vengono diagnosticati dopo una sostituzione articolare, con la malattia che cresce in presenza della protesi.

### **RACCOMANDAZIONE (III, B):**

**La rimozione della malattia con ricostruzione dell'articolazione e dell'osso con una megaprostesi (una forma di ricostruzione che sostituisce un'ampia regione ossea) possono essere giustificate, ma presentano tassi di fallimento più elevati.**

### **RACCOMANDAZIONE (V, C):**

**In rari casi, in centri esperti, può essere presa in considerazione un'amputazione per ragioni funzionali, dopo una ampia discussione e condivisione con il paziente e dopo aver escluso la fattibilità di altre opzioni terapeutiche.**

L'uso di farmaci prima e/o dopo l'intervento chirurgico volto a ridurre la quantità di malattia presente per favorire la rimozione chirurgica e/o il rischio di recidiva è sperimentale e poco chiaro. Non vi sono dati attuali per capire se si tratta di una strategia efficace e sono necessari ulteriori dati prima di poter formulare una raccomandazione. La sede e l'estensione della malattia, l'esperienza chirurgica e la gestione da parte di un team multidisciplinare sono fattori importanti nella scelta di ricevere un farmaco invece di un intervento chirurgico. L'intervento chirurgico in casi di recidiva presenta rischi significativamente più elevati di ulteriori ricadute.

## **N-TGCT**

Il N-TGCT può essere gestito spesso mediante rimozione completa chirurgica con bassi tassi di recidiva.

### **N-TGCT intra-articolare: Ginocchio**

#### **RACCOMANDAZIONE (IV, B):**

**Nel N-TGCT localizzato nella parte anteriore del ginocchio, il trattamento prevede la rimozione del tumore mediante una sinoviectomia artroscopica/microinvasiva.**

Se il tumore viene rimosso completamente la probabilità di recidiva rimane bassa. Raramente si verifica una recidiva dovuta alla diffusione del TGCT in prossimità dell'articolazione durante l'intervento chirurgico, ma un ampio studio multicentrico sui N-TGCT suggerisce che la frequenza delle recidive dopo la chirurgia aperta (13 %) può essere inferiore rispetto a quella osservata dopo la chirurgia artroscopica (20 %).

### **N-TGCT intra-articolare: Anca**

#### **RACCOMANDAZIONE (IV, B):**

**A seconda della posizione, può essere utilizzato un approccio chirurgico dalla parte anteriore dell'anca o dalla parte posteriore.**



## LIVELLO DI PROVE:

Reliabi superiore ↑	I	Elementi di prova altamente affidabili
	II	Prove moderatamente affidabili
	III	Alcuni elementi di prova, con una certa affidabilità
	IV	Alcuni elementi di prova, meno affidabilità
	V	Sulla base di pareri o esperienze

## GRADO DI RACCOMANDAZIONE:

Prova di beneficio ↑	A	Altamente raccomandato
	B	Generalmente raccomandato
	C	Facoltativo da valutare caso per caso
	D	Generalmente non raccomandato
	E	Mai raccomandato

Nel considerare le raccomandazioni di trattamento come indicato sopra/di seguito, la soglia per le **raccomandazioni forti o moderate** è **B e A**.

I tassi di recidiva sono bassi. L'unica situazione in cui si rende necessaria la chirurgia aperta è quando la malattia si trova attaccata al legamento alla testa del femore, quindi in una regione non sempre raggiungibili con la chirurgia microinvasiva.

### **N-TGCT intra-articolare: Articolazioni della caviglia e sotto-talare**

#### **RACCOMANDAZIONE (V, B):**

**Le malattie che si trovano nella regione posteriore della caviglia, si consiglia di raggiungerle chirurgicamente con un approccio backside o centrale (postero-laterale o mediale) con attenzione ai vasi sanguigni posteriori.**

### **N-TGCT intra-articolare: Spalla**

#### **RACCOMANDAZIONE (V, C):**

**La maggior parte dei N-TGCT può essere resecata frontalmente. L'approccio artroscopico è un'opzione.**

### **N-TGCT intra-articolare: Gomito**

#### **RACCOMANDAZIONE (IV, C):**

**L'approccio chirurgico è definito dal coinvolgimento specifico dell'articolazione. Nei centri di riferimento può essere utilizzato un approccio artroscopico.**

### **N-TGCT intra-articolare: altre sedi non comuni**

Localizzazioni come il mesopiede, la mandibola o la colonna vertebrale possono essere trattate chirurgicamente per definizione solo con una parziale rimozione dell'articolazione o del tumore. Possono essere presi in considerazione altri trattamenti.

### **N-TGCT extra-articolare**

La maggior parte dei N-TGCT che crescono al di fuori dell'articolazione ha origine nella guaina dei tendini della mano o del piede, ma anche lungo i tendini. È possibile il coinvolgimento della borsa (**cuscinetto adiposo che agisce come ammortizzatore nell'articolazione**).

#### **RACCOMANDAZIONE (III, B):**

**In ogni caso, è necessaria la rimozione dell'intero tumore e il rischio di recidiva è basso.**

### **D-TGCT**

L'intervento chirurgico per i D-TGCT è associato a un elevato rischio di recidiva e a complicazioni post-operatorie. Tutti i casi dovrebbero essere discussi in un team multidisciplinare.

### **D-TGCT intra-articolare: Ginocchio**

L'intervento chirurgico può essere completato in una fase unica o in due fasi, a meno che un lato del ginocchio non sia coinvolto in modo significativo. La rimozione del tessuto articolare (sinoviectomia) frontale (anteriore) può essere effettuata attraverso un approccio di artroscopia/microinvasiva. Il tasso di recidiva sembra più elevato rispetto a quello degli

## LIVELLO DI PROVE:

Reliabi superiore ↑	I	Elementi di prova altamente affidabili
	II	Prove moderatamente affidabili
	III	Alcuni elementi di prova, con una certa affidabilità
	IV	Alcuni elementi di prova, meno affidabilità
	V	Sulla base di pareri o esperienze

## GRADO DI RACCOMANDAZIONE:

Prova di beneficio ↑	A	Altamente raccomandato
	B	Generalmente raccomandato
	C	Facoltativo da valutare caso per caso
	D	Generalmente non raccomandato
	E	Mai raccomandato

Nel considerare le raccomandazioni di trattamento come indicato sopra/di seguito, la soglia per le **raccomandazioni forti o moderate** è **B e A**.

interventi chirurgici aperti, tuttavia ciò è controverso. Una meta-analisi di 630 pazienti con D-TGCT del ginocchio ha riscontrato un tasso di recidiva inferiore nei pazienti sottoposti a interventi chirurgici in aperto (24%) o con una combinazione di un intervento chirurgico aperto posteriore e artroscopico frontale (14 %) rispetto a un intervento chirurgico artroscopico da solo (38 %). Altri due studi hanno mostrato risultati coerenti, con recidive più basse con un intervento chirurgico in aperto rispetto alla sinoviectomia artroscopica. Per contro, una ulteriore analisi di circa 1000 pazienti ha mostrato una minore frequenza di recidive dopo artroscopia (16 %) rispetto a un intervento chirurgico in aperto (23 %). Pertanto, non è chiaro quale approccio chirurgico dia il risultato migliore e la scelta dovrebbe basarsi su una discussione incentrata sul singolo paziente effettuata dal team multidisciplinare.

### **RACCOMANDAZIONE (IV, B):**

**La rimozione totale dell'articolazione richiede una rimozione aggressiva della sinovia, inclusa la capsula articolare.**

### **RACCOMANDAZIONE (IV, B):**

**Qualsiasi malattia che si estende all'articolazione tibiale-fibulare prossimale (un'articolazione sinoviale della sommità della tibia e del perone) dovrebbe essere rimossa e può richiedere un'incisione separata nell'articolazione.**

La malattia nella parte posteriore del ginocchio spesso cresce vicino alla parte superiore dei muscoli

del polpaccio, che dovrebbe essere liberata o tagliata per esporre il tumore. La rimozione dei tessuti sani deve essere effettuata sulla base della quantità e aggressività della malattia mostrata dalla RMN pre-operatoria. La distruzione ossea può richiedere un raschiamento dell'osso stesso. Il movimento continuo/moto senza sforzo volontario (ad esempio, con una macchina a movimento continuo o con una movimentazione passiva in fisioterapia) dopo un intervento chirurgico migliora notevolmente il recupero della funzione articolare rispetto al movimento attivo immediato e al carico di peso. La sostituzione protesica completa potrebbe essere necessaria in presenza di osteoartrite secondaria. Un'opzione è la sostituzione articolare totale (artroplastica) con una sinoviectomia anteriore (anteriore) per rimuovere l'articolazione e la rimozione della parte posteriore dell'articolazione del ginocchio se coinvolta. In caso di sostituzione articolare c'è un rischio elevato di rigidità e questo può richiedere procedure successive come interventi chirurgici di revisione.

### **D-TGCT intra-articolare: anca**

In caso di distruzione delle articolazioni, la sostituzione totale dell'anca (artroplastica) dà esiti eccellenti con bassi tassi di recidiva. In assenza di distruzione articolare, si ritiene che la dislocazione articolare possa avere accesso a tutta l'articolazione dell'anca. **L'approccio scelto deve consentire la rimozione del tessuto articolare (sinovia) di tutte le parti interessate dell'articolazione.**

## LIVELLO DI PROVE:

Reliabi superiore ↑	I	Elementi di prova altamente affidabili
	II	Prove moderatamente affidabili
	III	Alcuni elementi di prova, con una certa affidabilità
	IV	Alcuni elementi di prova, meno affidabilità
	V	Sulla base di pareri o esperienze

## GRADO DI RACCOMANDAZIONE:

Prova di beneficio ↑	A	Altamente raccomandato
	B	Generalmente raccomandato
	C	Facoltativo da valutare caso per caso
	D	Generalmente non raccomandato
	E	Mai raccomandato

Nel considerare le raccomandazioni di trattamento come indicato sopra/di seguito, la soglia per le **raccomandazioni forti o moderate** è **B e A**.

### D-TGCT intra-articolare: articolazioni della caviglia e sotto-talare

Nella maggior parte dei pazienti sono necessarie almeno due incisioni (e in casi di malattia estesa tre). In questo caso occorre prendere in considerazione una procedura in due tempi.

#### RACCOMANDAZIONE (V, B):

**Il tasso di recidiva è comunque alto (28% con chirurgia aperta e 44% con un approccio chirurgico artroscopico/microinvasivi).**

### D-TGCT intra-articolare: Spalla e gomito

Approcci artroscopici potrebbero essere adeguati sulla base della quantità e aggressività della malattia. Nel gomito, una sola incisione potrebbe non essere sufficiente.

### D-TGCT intra-articolare: Altro

Le sedi di malattia nella colonna vertebrale e nella mandibola devono essere valutate insieme a

chirurghi della colonna vertebrale e del tratto testa/collo.

### D-TGCT extra-articolare

#### RACCOMANDAZIONE (IV, B):

**La rimozione di tutto il tessuto malato e di parte del tessuto sano che circonda il tumore è il metodo di scelta, ma richiede incisioni più ampie per rimuovere i muscoli coinvolti o i tessuti molli.**

### TGCT nei bambini

Non abbiamo affrontato l'approccio chirurgico al TGCT nei bambini, che hanno le ossa in accrescimento, ancora non del tutto sviluppate (scheletro immaturo).

Il trattamento chirurgico degli adolescenti (quelli privi di piastre di crescita ossea aperte e scheletricamente maturi) deve seguire gli stessi principi di trattamento degli adulti.

## RADIOTERAPIA E ALTRI TRATTAMENTI LOCALI

**RACCOMANDAZIONE: la letteratura disponibile non fornisce prove sufficienti per proporre una raccomandazione; pertanto, non raccomandiamo l'uso della radioterapia, né radioterapia a fasci esterni, né radioterapia intra-articolare, come trattamento standard per il TGCT.**

La maggior parte degli esperti del panel non utilizza questa metodica di trattamento, in particolare nei pazienti con malattia diffusa e ricorrente. Gli studi pubblicati sono limitati, hanno un breve follow-up, non sono randomizzati e comportano difficoltà nell'interpretazione dei risultati. I trattamenti non randomizzati spesso portano a errori nella valutazione della gravità della malattia, nei sintomi del paziente e nelle competenze istituzionali che possono

## LIVELLO DI PROVE:

Reliabi superiore ↑	I	Elementi di prova altamente affidabili
	II	Prove moderatamente affidabili
	III	Alcuni elementi di prova, con una certa affidabilità
	IV	Alcuni elementi di prova, meno affidabilità
	V	Sulla base di pareri o esperienze

## GRADO DI RACCOMANDAZIONE:

Prova di beneficio ↑	A	Altamente raccomandato
	B	Generalmente raccomandato
	C	Facoltativo da valutare caso per caso
	D	Generalmente non raccomandato
	E	Mai raccomandato

Nel considerare le raccomandazioni di trattamento come indicato sopra/di seguito, la soglia per le **raccomandazioni forti o moderate** è **B e A**.

contribuire ai risultati. **Poiché i pazienti con TGCT sono generalmente giovani con una malattia non pericolosa per la vita, il rischio a lungo termine di trasformazione tumorale e cicatrizzazione articolare, rigidità articolare o altre complicazioni associate alla radioterapia sono di notevole preoccupazione.** Se la radioterapia debba essere presa in considerazione in casi selezionati, senza opzioni di trattamento alternative, è oggetto di discussione.

Storicamente, le radiazioni erano utilizzate per il trattamento del TGCT. Ad esempio, Jack ha effettuato radioterapia dopo la sua terza recidiva di TGCT diffuso alla caviglia. Gli è stato detto che una rigidità articolare della caviglia avrebbe limitato il movimento necessario per molte delle attività che gli piace fare, come lo wakeboarding e lo snowboarding. Ha scelto la radioterapia prima che fossero disponibili altre opzioni terapeutiche. Jack ha completato con successo il trattamento ma nel corso di pochi mesi, la caviglia ha cominciato a deteriorarsi. Le radiazioni avevano causato danni ai tessuti molli e alle ossa.

Successivamente Jack ha optato per un'amputazione sotto il ginocchio e ha ripreso tutte le sue precedenti

attività con l'utilizzo di una protesi. Il caso clinico di Jack non è da prendere d'esempio, soprattutto dopo l'avvento dei trattamenti medici; tuttavia, la sua esperienza rappresenta una serie di considerazioni che devono essere discusse con un team multidisciplinare in merito ai rischi dei trattamenti che vengono proposti.

Infine, l'iniezione di Yttrium-90 nell'articolazione non si è finora dimostrata efficace nel D-TGCT. Non è un metodo per compensare l'impossibilità di rimuovere completamente la malattia durante l'intervento chirurgico. Sono necessari ulteriori studi clinici per comprendere meglio quale sia il ruolo potenziale di questa modalità di trattamento locale per i pazienti affetti da TGCT.

## Crioterapia

La crioterapia, l'uso di freddo estremo per congelare o rimuovere i tessuti tumorali, è oggetto di studio in quanto i dati disponibili sono insufficienti e limitati per stabilire quale sia il valore di questa procedura nel TGCT.

## TERAPIA MEDICA

I Farmaci che entrano nel flusso sanguigno e che sono in grado di raggiungere tutto il corpo sono chiamati terapie sistemiche. Molti dei medicinali oggetto di studi clinici e utilizzati nel TGCT sono terapie sistemiche. Questi medicinali hanno lo scopo di ridurre il tumore e migliorare la qualità di vita e la funzionalità articolare del paziente.

Vale la pena notare che la riduzione del tumore è misurata dalla riduzione del suo diametro ed è una misura imperfetta data la natura irregolare e diffusa nell'articolazione del TGCT. Spesso questo criterio sottovaluta la reale riduzione del tumore e quindi la misurazione del volume del tumore può essere più accurata. Tuttavia, la riduzione del volume del tumore come reale misura dell'efficacia del trattamento è

ancora oggetto di studio. Vale quindi la pena tenere presente che la reale riduzione delle dimensioni della malattia con la terapia medica non viene sempre determinata correttamente con le misurazioni attuali.

## **TGCT operabile ma con rischio elevato di complicazioni postoperatorie**

Ci sono pazienti che possono essere operati, ma il rischio di complicanze e di dolore cronico postoperatorio supera i potenziali benefici. Un paziente con questa esperienza è Marla, affetta da D-TGCT del ginocchio. A Marla è stato diagnosticato il tumore, dopo un intervento di protesi e dopo che un rx aveva mostrato la presenza di una grave artrosi. Durante la sostituzione sono stati asportati il tumore e i tessuti articolari. Tuttavia, una porzione del tumore avvolgeva un'arteria nella parte posteriore del ginocchio e non è stata asportata. Marla è stata inviata ad un oncologo per discutere le future opzioni di trattamento. La situazione di Marla è un esempio di quando esiste un rischio inaccettabile di complicazioni legate ad una chirurgia radicale. Dopo l'intervento chirurgico, Marla era asintomatica ed ha concordato con il suo oncologo una sorveglianza attivaper 2 anni fino a quando non è stato necessario l'avvio di un trattamento.

I potenziali benefici di qualsiasi trattamento medico/sistemico devono essere attentamente valutati rispetto agli effetti collaterali e all'impatto sulla qualità della vita. A differenza dei tumori potenzialmente letali in cui la riduzione del tumore è spesso un indicatore di una migliore prognosi a lungo termine, nei TGCT la riduzione del tumore non sempre rappresenta un beneficio per i sintomi dei pazienti. La valutazione dei benefici di una terapia medica nell TGCT dovrebbe comprendere anche il miglioramento dei sintomi e/o dello stato funzionale articolare. Senza un miglioramento della qualità della vita, la riduzione del tumore non è un indicatore utile di risposta perché il paziente soffre ancora di una malattia con sintomi debilitanti. Il TGCT può rimanere stabile, invariato, per periodi prolungati. Di conseguenza, nelle varie fasi della malattia si possono riscontrare diversi scenari.

### **RACCOMANDAZIONE (IV, B):**

**Nella malattia asintomatica, il controllo attivo è l'approccio iniziale preferito, come il rischio di trattamento eccessivo con la chirurgia o i farmaci, e le complicazioni derivanti da un trattamento eccessivo, sembra superare i potenziali timori per il ritardo dei farmaci.**

Tuttavia, l'utilizzo di un farmaco può essere giustificato nei rari casi asintomatici in cui la sede della malattia è potenzialmente pericolosa per la

### **RACCOMANDAZIONE (IV, B):**

**Nella malattia sintomatica, la sorveglianza attiva può ancora essere proposta in particolare se i pazienti possono gestire i sintomi senza difficoltà, come con una modifica ragionevole delle attività quotidiane o ricorrendo a cure di supporto.**

La localizzazione della malattia e la posizione all'interno dell'articolazione possono influenzare il rischio di danni permanenti in caso di progressione.

### **RACCOMANDAZIONE (IV, B):**

**Questi aspetti possono giustificare l'inizio di una terapia farmacologica, in particolare se la progressione della malattia può influenzare la qualità della vita, anche in pazienti asintomatici.**

I pazienti con malattia sintomatica o pazienti con compromissione funzionale moderata/grave dell'articolazione coinvolta possono essere candidati a un trattamento sistemico se l'intervento chirurgico è associato a complicazioni, dolore o rischi che superano i benefici.

### **RACCOMANDAZIONE (IV, B):**

**La chemioterapia convenzionale che agisce uccidendo le cellule tumorali a crescita rapida è comunemente utilizzata nei pazienti affetti da sarcoma ma non è utile nel trattamento del TGCT e deve essere limitata al M-TGCT.**

## LIVELLO DI PROVE:

Reliabi superiore ↑	I	Elementi di prova altamente affidabili
	II	Prove moderatamente affidabili
	III	Alcuni elementi di prova, con una certa affidabilità
	IV	Alcuni elementi di prova, meno affidabilità
	V	Sulla base di pareri o esperienze

## GRADO DI RACCOMANDAZIONE:

Prova di beneficio ↑	A	Altamente raccomandato
	B	Generalmente raccomandato
	C	Facoltativo da valutare caso per caso
	D	Generalmente non raccomandato
	E	Mai raccomandato

Nel considerare le raccomandazioni di trattamento come indicato sopra/di seguito, la soglia per le **raccomandazioni forti o moderate** è **B e A**.

CSF1 è iperprodotto nel TGCT, il che ha costituito la base per la creazione di medicinali che mirano in modo specifico e inibiscono la capacità delle cellule di TGCT di utilizzare il CSF1 per la crescita. Il CSF1 è prodotto principalmente dalle cellule immunitarie. Bloccando l'interazione e il dialogo tra le cellule immunitarie e le cellule tumorali si ottiene una riduzione sostanziale del tumore, un miglioramento dei sintomi e della funzione dell'articolazione.

Questi medicinali possono essere prodotti con proteine ingegnerizzate in laboratorio che vengono iniettate direttamente nell'articolazione (IA) o per via endovenosa (IV) oppure assunte per via orale.

### **RACCOMANDAZIONE (II, A):**

**I medicinali che hanno come bersaglio la produzione anomala di CSF1, uno dei principali fattori di crescita del TGCT, sono considerati oggi lo standard nei paesi dove sono approvati. Nella tabella 2 è riportato un elenco dettagliato della risposta tumorale a seconda del farmaco utilizzato nelle diverse sperimentazioni cliniche.**

Se disponibili, dovrebbe essere offerta ai pazienti la partecipazione a studi clinici.

### **RACCOMANDAZIONE (IV, A):**

**Nei paesi senza medicinali approvati per il TGCT, l'opzione di primascelta dovrebbe essere la partecipazione alle sperimentazioni cliniche o l'utilizzo off-label (fuori indicazione) di farmaci diretti contro CSF1 (ad esempio imatinib o nilotinib), quando disponibili.**

La durata ottimale del trattamento rimane poco chiara (al di fuori degli studi clinici che hanno durate chiaramente definite) e deve basarsi sulla tolleranza, sulla preferenza del paziente, sullo stile di vita del paziente e sulla discussione con il team multidisciplinare.

**Tabella 2. Medicinali testati nel TGCT e relative risposte ottenute**

MEDICINALI	PERCENTUALE DI PAZIENTI CHE HANNO UNA RIDUZIONE SIGNIFICATIVA DELLA MALATTIA (%)
Pexidartinib (Turalio)	39-62
Imatinib (Gleevec)	31
Nilotinib (Tasigna)	6
MEDICINALI DISPONIBILI NELL'AMBITO DI STUDI CLINICI	
Vimseltinib (DCC-3014)	49
Emactuzumab	71-85
Cabiralizumab	45

\* i risultati della sperimentazione con AMB-05X al momento non sono ancora pubblicati

Pexidartinib (Turalio) rappresenta l'unico trattamento approvato per il TGCT, ma è disponibile solo negli Stati Uniti. Pexidartinib è un inibitore del CSF1 disponibile in compresse. Nello studio clinico che ha portato all'approvazione, il 39 % dei pazienti ha



dimostrato una riduzione del tumore di almeno il 30 % dopo i primi 6 mesi di trattamento. Il 4% (5 su 140) dei pazienti trattati con pexidartinib ha manifestato grave tossicità epatica, risolta comunque dopo la sospensione del trattamento. Pexidartinib è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti nel 2019 per pazienti adulti con TGCT associato a sintomi severi e a limitazioni funzionali per cui è improbabile che l'intervento chirurgico fornisca benefici o che i rischi associati all'intervento chirurgico superino i potenziali benefici. Pexidartinib ha avuto una approvazione condizionale ad un programma di valutazione del rischio (REMS) che prevede un monitoraggio frequente della funzionalità epatica ed un addestramento specifico dei medici prescrittori per riconoscere precocemente gli effetti collaterali. Il farmaco invece non è stato approvato dall'Agencia Europea del farmaco (EMA). I risultati degli studi in corso hanno fornito ulteriori dati per monitorare gli effetti indesiderati epatici e non sono stati rilevati decessi per tossicità correlata al trattamento.

Imatinib (Gleevec) inibisce indirettamente CSF1. È stato creato per colpire una proteina simile al CSF1 nella leucemia mieloide cronica, una malattia del sangue. È stato approvato due decenni fa e gli effetti indesiderati sono ben noti, si tratta di un farmaco ben tollerato. In uno studio retrospettivo sul TGCT, il 30% dei pazienti che assumevano imatinib ha mostrato una riduzione significativa della malattia e un miglioramento dei sintomi, imatinib ha bloccato la crescita della malattia con una mediana di sopravvivenza libera da crescita della malattia di 18 mesi. Pur non essendo approvato per il TGCT, è usato off-label e disponibile come generico, riducendo i costi e rendendolo ampiamente accessibile a livello mondiale.

Nilotinib (Tasigna) ha mostrato una potente inibizione del CSF1, maggiore di imatinib. In uno studio clinico sul TGCT inoperabile, nilotinib ha mostrato nel 6% dei pazienti una riduzione del tumore pari o superiore al 30 %, in cui il 96 % dei pazienti manteneva la riduzione del tumore a 12 settimane dall'inizio della terapia e il 53 % dei pazienti anche dopo 5 anni. Nilotinib non è approvato per il TGCT, ma è usato off-label.

## **Medicinali in corso di sperimentazione**

Vimseltinib (DCC-3014) è un inibitore selettivo del CSF1 che si assume per via orale. Pexidartinib agisce direttamente nella regione in cui il CSF1 interagisce con le cellule, mentre Vimseltinib è un farmaco di seconda generazione e lavora in una regione separata del recettore determinando un effetto più duraturo. Vimseltinib può essere assunto due volte alla settimana anziché ogni giorno. Sulla base di dati promettenti del primo e del secondo studio clinico che hanno mostrato una significativa riduzione dimensionale della malattia nella maggior parte dei pazienti affetti da TGCT, un ulteriore studio clinico prospettico ha chiuso il reclutamento e siamo in attesa di una potenziale approvazione di questo farmaco. I principali effetti indesiderati gravi comprendono aumento della creatinichinasi nel sangue (un enzima del metabolismo muscolare), innalzamento degli enzimi epatici e ipertensione arteriosa.

Emactuzumab è un medicinale che si somministra per via endovenosa composto da una proteina ingegnerizzata che ha come bersaglio diretto il recettore del CSF1. Sulla base dei risultati degli studi clinici pubblicati, nell'85% dei pazienti con TGCT c'è stata una riduzione significativa della malattia, e i sintomi e la qualità della vita sono migliorati. Gli effetti indesiderati includono gonfiore (edema) del viso e degli occhi, una malattia autoimmune in cui il corpo attacca se stesso (lupus eritematoso), la pelle che si arrossa, calore, sensibilità e gonfiore, mal di gola e infiammazione della bocca e dell'intestino (mucosite). Attualmente non esiste una sperimentazione clinica con questo farmaco.

Cabiralizumab è un altro inibitore del CSF1 da somministrare per via endovenosa. Nel primo e nel secondo studio clinico è stato dimostrato che il 45 % dei pazienti ha avuto una risposta pari o superiore al 30 %. Gli effetti indesiderati gravi comprendevano aumento della creatinichinasi, gonfiore del viso e degli occhi e ipertensione arteriosa.

Esistono ancora domande aperte sulle modalità ottimali e sul tipo di pazienti adeguati per l'uso di questi medicinali nel trattamento del TGCT.



# QUALITÀ DELLA VITA, GESTIONE DEI SINTOMI E FISIOTERAPIA

Il D-TGCT è comunemente associato a instabilità e disfunzione articolare, dolore, gonfiore, diminuzione del movimento, rigidità, blocco articolare, scivolamento e scricchiolio. La resezione chirurgica può causare danni articolari per l'accumulo di tessuto cicatriziale, rigidità e altre conseguenze che influenzano negativamente la qualità della vita. Questi sintomi persistono nel 50 % circa dei pazienti anche dopo essere stati trattati. Inoltre, i farmaci somministrati per tempi lunghi possono essere accompagnati da effetti collaterali cronici. Di conseguenza il D-TGCT e le terapie che si usano hanno spesso un impatto negativo sulla qualità della vita, sulla capacità dei pazienti di svolgere i compiti quotidiani, l'esercizio fisico e il lavoro, e ciò può comportare problemi sul lavoro o addirittura il prepensionamento, incrementando i costi complessivi dell'assistenza sanitaria che gravano sul paziente. I pazienti e le loro reti di supporto mancano di aiuti per far fronte agli ostacoli emotivi, psicologici e finanziari legati alla loro malattia e alla loro cura. Soffrono di ansia e spesso sentono che la loro esperienza è sminuita dalla percezione che la malattia sia benigna.

Queste esperienze con la malattia possono essere misurate utilizzando scale qualitative, detti risultati riportati dal paziente (patient reported outcome-PRO).

**RACCOMANDAZIONE (III, A):**  
**I PRO sono una parte essenziale della valutazione del paziente con TGCT e possono influenzare il processo decisionale sulla scelta del trattamento**

inoltre, consentono agli specialisti di capire come determinati trattamenti possono apportare benefici clinici alla persona affetta dalla malattia piuttosto che misurando solo le dimensioni del tumore.

**RACCOMANDAZIONE (V, B):**  
**I pazienti devono essere indirizzati a specialisti del dolore.**

Ad esempio, un paziente affetto da TGCT deve essere indirizzato alle cure palliative in caso di disagio fisico e psicosociale, di avvio di terapie specifiche per il tipo di tumore, di preoccupazioni dei pazienti o della famiglia, di gravi comorbidità e di ricoveri ospedalieri multipli.

**RACCOMANDAZIONE (II, B):**  
**Non vi sono dati riguardanti specificamente la gestione del dolore nel TGCT e quindi devono essere seguite le linee guida esistenti sul trattamento del dolore cronico.**

La gestione del dolore dovrebbe far parte di una valutazione multidisciplinare volta a individuare interventi chirurgici, riabilitativi o sistemici che possano essere temporaneamente supportati con analgesici a intensità da bassa a moderata. I farmaci antinfiammatori e gli oppioidi sono tra i farmaci più utilizzati. Devono essere presi in considerazione anche eventuali effetti indesiderati o conseguenze delle terapie per il dolore a lungo termine. L'uso cronico di stupefacenti dovrebbe essere gestito con uno specialista del dolore per ridurre il potenziale di dipendenza e astinenza. Gli studi futuri dovrebbero chiarire meglio l'impatto della localizzazione del TGCT sui sintomi, gli schemi ottimali per la terapia fisica nei pazienti con TGCT e l'impatto delle diverse opzioni terapeutiche sulla qualità della vita.

## Follow-up

Non vi sono dati che indichino la lunghezza e la frequenza ottimali per il follow-up del TGCT radicalmente operato. Attualmente, gli schemi di follow-up di routine variano da un istituto all'altro e possono essere determinati dall'insorgenza dei sintomi e/o sulla base del tipo di crescita del tumore, della localizzazione del tumore e delle preferenze del paziente. Nei D-TGCT, la maggior parte dei centri, raccomanda una risonanza magnetica ogni 6-12 mesi per i pazienti con malattia sintomatica. Alcuni istituti effettuano una RM di base 3 mesi dopo

l'operazione per determinare la presenza di malattia residua. Una valutazione più frequente della malattia (ad esempio, ogni 3-4 mesi) viene solitamente applicata ai pazienti che ricevono una terapia farmacologica. Sebbene non ci siano dati a supporto di una durata e frequenza raccomandate di follow-up, in base all'esperienza degli specialisti coinvolti in

questo documento, il follow-up aiuta i pazienti con D-TGCT a riporre fiducia nel team medico e riduce l'ansia causata dalle recidive.

In occasione di questi follow-up, si dovrebbero discutere le future opzioni di trattamento.

---

## SERVIZI DI SUPPORTO AI PAZIENTI CON TGCT

---

Il TGCT, come molte malattie rare, può isolare il paziente e la loro rete di supporto. In base alle esigenze specifiche del paziente, potrebbero essere necessarie risorse aggiuntive per un'assistenza e un sostegno adeguati. Le risorse sono disponibili in molti luoghi, tra cui:

- [Supporto TGCT](#)
- [SPAGN](#)
- Assistenti sociali presso l'ospedale locale/centro oncologico
- Linee telefoniche di supporto alla salute mentale
- Fisioterapisti
- Terapisti occupazionali

---

## PROSPETTIVE FUTURE

---

Sebbene diversi quesiti aperti riguardanti la strategia di trattamento ottimale del TGCT debbano essere affrontati da studi futuri, è necessario uno sforzo globale per mettere i farmaci a disposizione dei pazienti affetti da TGCT in tutto il mondo ed evitare discriminazioni. In figura 5 è rappresentato un algoritmo per la scelta dei trattamenti (Figura 5).

Vi sono diverse domande aperte tra gli esperti e le associazioni pazienti in merito alla strategia di trattamento ottimale del TGCT che devono essere affrontate da studi futuri. Queste le domande ancora aperte:

### **Il paziente deve essere sottoposto a intervento chirurgico dopo la somministrazione di un farmaco?**

Non è ancora chiaro il ruolo di questi medicinali come aggiunta all'intervento chirurgico dopo la completa rimozione per prevenire la recidiva della malattia.

### **Per quanto tempo il paziente deve proseguire i farmaci?**

Sulla base dei dati attualmente disponibili, i pazienti affetti da TGCT inoperabili (dove è improbabile che la malattia venga rimossa con successo senza dolore cronico o ulteriori rischi) anche dopo una risposta ai farmaci probabilmente rimarranno sotto trattamento per tutta la vita, con possibilità di periodi on/off basati sull'impatto funzionale della malattia e sui sintomi. Tuttavia, i dati sull'uso a lungo termine e sulla tossicità dei farmaci nel TGCT sono ancora limitati. Diversi studi prospettici indicano che la recidiva dopo l'interruzione del trattamento non è frequente. Alcuni pazienti che interrompono il trattamento sembrano mostrare una crescita della malattia immediata, mentre altri hanno una risposta ai farmaci duratura anche dopo l'interruzione. In letteratura sono stati riportati dati che descrivono  $\geq 50$  % dei pazienti senza crescita a 2 anni, nonostante l'interruzione del trattamento dopo un anno di terapia. Ovvero, più della metà dei pazienti che hanno interrotto il trattamento dopo un anno mantengono la risposta e non hanno ulteriore crescita. Analogamente, non vi sono quasi dati sulla percentuale di pazienti resistenti a questi inibitori di CSFR1. Non è inoltre noto se

la reintroduzione degli inibitori di CSFR1 a seguito della crescita della malattia dopo l'interruzione della terapia sia un'opzione efficace, in quale proporzione di pazienti, e se sia meglio prendere in considerazione un nuovo inibitore di CSFR1 o riutilizzare il farmaco lo stesso farmaco utilizzato in precedenza.

Sono necessari ulteriori studi per rispondere a queste domande e individuare l'uso ottimale di questa classe di farmaci, sottolineando l'importanza che i pazienti affetti da TGCT che necessitano di un farmaco siano indirizzati e seguiti nei centri di riferimento.

## **In che modo i ricercatori dovrebbero valutare la qualità della vita e la risposta del tumore per massimizzare la valutazione della risposta della malattia ed il miglioramento della qualità di vita dei pazienti nelle sperimentazioni cliniche?**

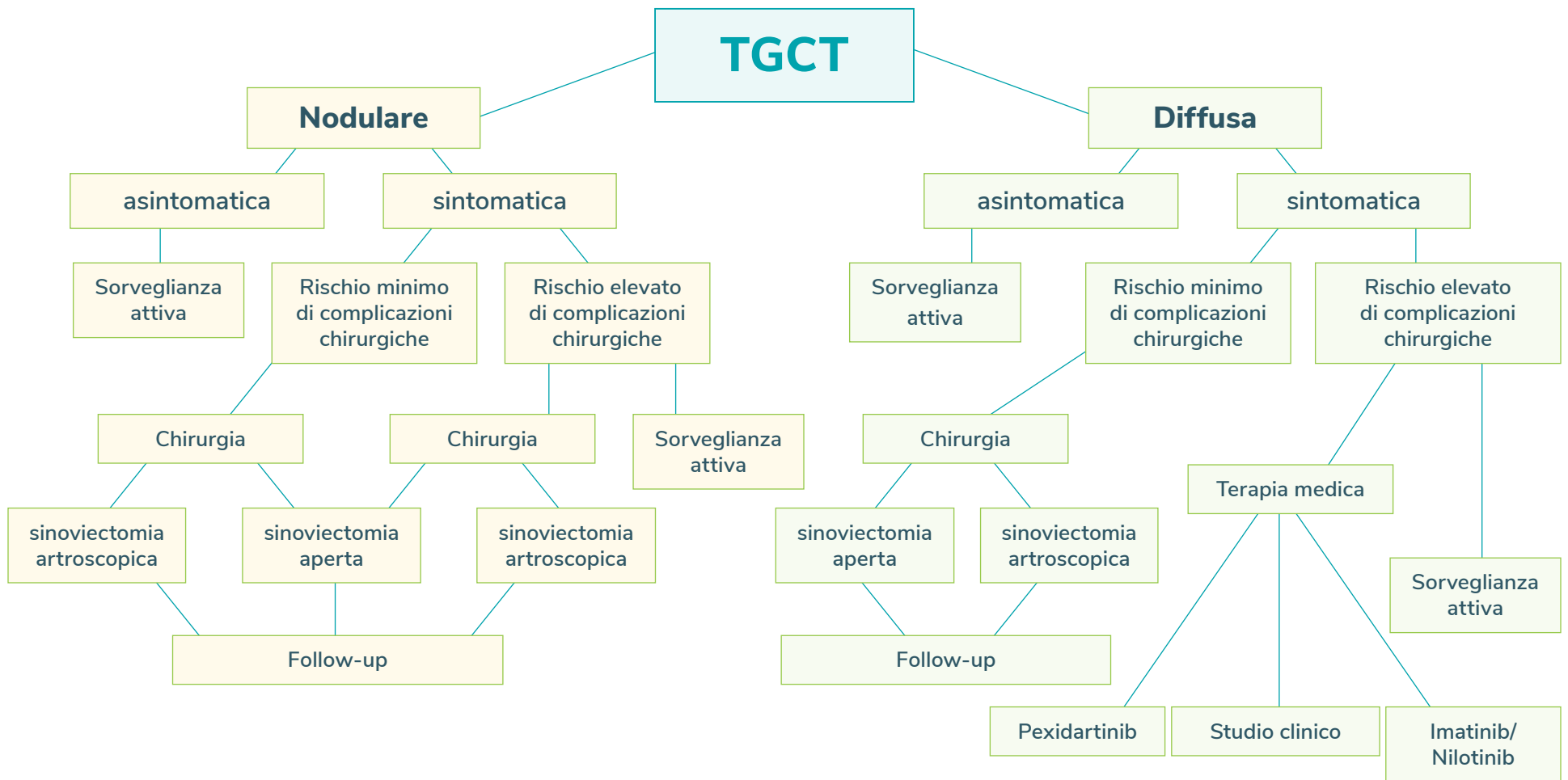
Misurare in che modo un paziente può rispondere ai trattamenti è difficile, come parzialmente discusso in precedenza. È importante distinguere, tuttavia, le valutazioni quantitative e oggettive della risposta, da modifiche soggettive e qualitative che possono essere osservate seguendo il paziente in ambulatorio. Ad esempio, la misurazione con la RMN del tumore è una valutazione oggettiva e quantitativa, mentre il modo in cui un paziente si sente quando cammina, esegue le sue attività quotidiane o si siede per lunghi periodi è una misurazione soggettiva che può essere valutata dal proprio medico di riferimento durante le visite ambulatoriali. Per una malattia che non è pericolosa per la vita, come il TGCT, la riduzione delle dimensioni del tumore da sola rappresenta un esito insufficiente se i sintomi non migliorano. La valutazione degli esiti funzionali, come il modo in cui un paziente si sente e riesce a muoversi, la misurazione del dolore, le limitazioni funzionali, la capacità di movimento e complessivamente la qualità di vita sono esiti fondamentali da valutare nell'ambito degli studi di ricerca.

In alcune circostanze, i valori basali di queste misure possono essere influenzati da precedenti interventi chirurgici o dalla compromissione articolare correlata alla malattia e possono non mostrare un miglioramento significativo, anche se spesso i pazienti sono in grado di distinguere tra "dolore correlato al TGCT" e "dolore artrosico". Per la valutazione clinica di routine, la misurazione quantitativa delle variazioni dell'imaging è meno importante perché il beneficio di un paziente è evidente da come il paziente riferisce di sentirsi. È importante valutare i cambiamenti nel dolore, nella possibilità di movimento dell'articolazione interessata e nella limitazione delle attività quotidiane attraverso domande qualitative e aperte o l'uso di questionari più formali sulla qualità della vita.

La maggior parte dei pazienti con TGCT trattati con pexidartinib ha mostrato miglioramenti oggettivi e soggettivi con il trattamento. L'eventuale miglioramento clinico di un paziente, può essere caratterizzato da una diminuzione del dolore e del gonfiore, da un miglioramento della funzionalità articolare e del movimento, non sempre però è correlato al grado di riduzione del volume del tumore. Ciò significa che alcuni pazienti traggono beneficio dal trattamento senza che si verifichi una riduzione significativa o completa delle dimensioni del tumore.

## **Esiste un ruolo per le terapie alternative nel TGCT?**

Le terapie alternative sono spesso classificate come integratori, erbe e modifiche della dieta. Resta da determinare il ruolo che questi svolgono nel TGCT, non è chiaro se siano uno strumento utile per agevolare la gestione dei sintomi. Non vi sono dati sufficienti per sostenere l'uso di terapie alternative come trattamento per la malattia, tuttavia, possono essere utilizzate in aggiunta agli approcci medici tradizionali. Si raccomanda di parlare sempre con i propri medici di riferimento riguardo il miglior uso di terapie alternative.



\* L'accessibilità e la disponibilità di farmaci dipendono dall'area geografica

**Figura 5. Algoritmo dei possibili trattamenti**

Notare: Questo algoritmo non figura nel testo originale ed è stato elaborato dal TGCT Support utilizzando il documento di consenso originale e sulla base delle discussioni tra esperti durante la riunione di consenso.

Versione per i pazienti sulla gestione clinica del tumore tenosinoviale delle cellule giganti (TGCT):  
documento consenso della comunità di esperti | fino ad oggi a partire da marzo 2023