



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Tenosynovial giant cell tumours

Mastboom, M.J.L.

Citation

Mastboom, M. J. L. (2018, November 13). *Tenosynovial giant cell tumours*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/66888>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/66888>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden

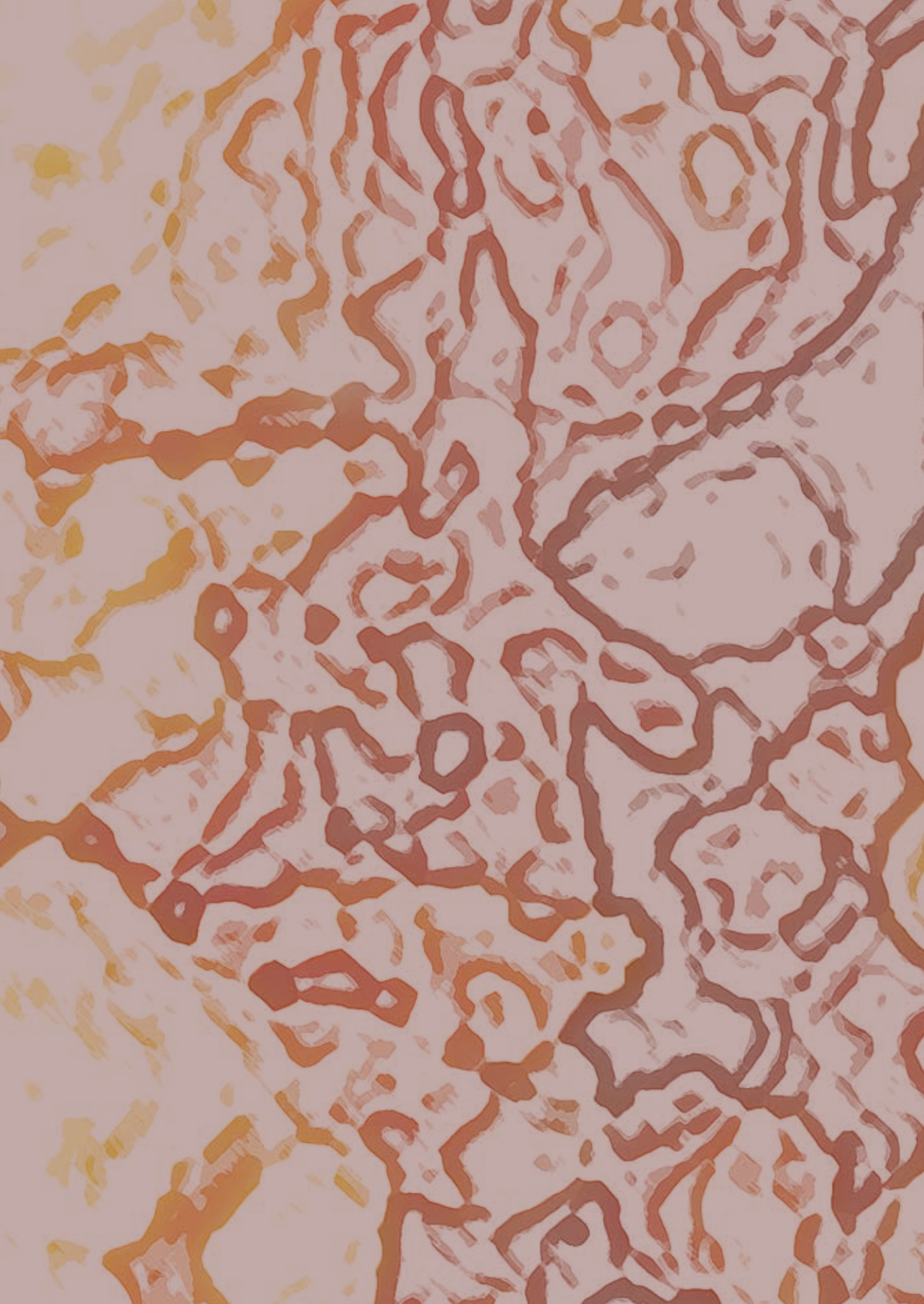


The handle <http://hdl.handle.net/1887/66888> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Mastboom, M.J.L.

Title: Tenosynovial giant cell tumours

Issue Date: 2018-11-13





**Summary
in Dutch**
(Nederlandse samenvatting)

SAMENVATTING
chapter fifteen

Nederlandse samenvatting

Tenosynoviale reusceltumoren (*tenosynovial giant cell tumours*, TGCT) zijn zeldzame goedaardige tumoren. Deze aandoening werd voorheen *pigmented villonodular synovitis* (PVNS) genoemd. De tumoren ontstaan vanuit het synoviale membraan van een gewricht – het membraan dat de gewrichtsvloeistof aanmaakt, vanuit de peesschede of de slijmbeurs. Een TGCT kan gewrichtsklachten geven als pijn, zwelling, stijfheid of bewegingsbeperking in verschillende mate van ernst. Hierdoor kan de tumor een hoge morbiditeit veroorzaken in een relatief jonge, werkende populatie. Op grond van klinische en radiologische kenmerken worden twee typen onderscheiden: het gelokaliseerde type dat zich uit als een goed afgrensbare nodus, en het diffuse type dat lokaal invasief is. TGCT kan behandeld worden met een operatie, een medicijn in onderzoeksverband en eventueel aanvullend radiotherapie. Het is nog niet bekend welke behandeling het meest effectief is. Het vaststellen van de meest geschikte behandeling is uitdagend doordat de tumor zo zeldzaam is, patiënten erg van elkaar verschillen en elke behandeling andere nadelen (bijwerkingen, recidieven, complicaties) kent.

Het doel van dit proefschrift was de kennis te verbeteren van de pathofysiologie en het biologisch gedrag van TGCT, van het diagnostisch proces bij deze aandoening en van de kwaliteit van leven bij TGCT-patiënten, om betere behandelmethoden te vinden. Door bewustzijn te creëren en publiciteit te genereren, wordt bijgedragen aan de verbetering van de medische behandeling van TGCT. In dit proefschrift worden verscheidene kennishiaten gedicht op het gebied van de incidentie, histopathologische en hormonale karakteristieken, stratificatie van ziekte-ernst en ziektelast bij kinderen. Daarnaast zijn de langetermijneffecten van systemische doelgerichte therapie en de kwaliteit van leven na chirurgische behandeling onderzocht. Tenslotte wordt in dit proefschrift de grootst bekende, wereldwijde studie gepresenteerd met individuele data van patiënten met gelokaliseerde of diffuse TGCT.

Actuele incidentieberekeningen zijn noodzakelijk voor het diagnostisch proces. In **hoofdstuk 2** is het wereldwijde incidentiecijfer berekend voor TGCT in vingers en/of tenen, gelokaliseerde TGCT van de grote gewrichten, en voor diffuse TGCT. De tot nu toe gehanteerde TGCT-incidentie, gebaseerd op een provinciale Amerikaanse studie uit 1980, is 9,2 voor het gelokaliseerde type (inclusief vingers en tenen), en 1,8 per miljoen persoonsjaren voor het diffuse type (Myers 1980).

Door middel van het Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA) werden alle mogelijke TGCT-patiënten in Nederland geïdentificeerd, die in een periode van vijf jaar waren gediagnosticeerd. De diagnose werd geverifieerd op basis van de klinische data in de lokale ziekenhuizen. De Nederlandse incidentiecijfers zijn op basis van leeftijdsopbouw omgezet naar wereldwijde incidentiecijfers. De hiermee berekende incidentie is voor TGCT van vingers en tenen 29, voor het gelokaliseerde type van grote gewrichten 10, en voor het diffuse type 4 per miljoen persoonsjaren. In alle drie de groepen waren vrouwen oververtegenwoordigd en was de incidentie het hoogst in de leeftijdscategorie 40 tot 59 jaar. De knie was het vaakst aangedaan: bij 65% van de patiënten met gelokaliseerd type TGCT en bij 49% van de patiënten met diffuus type. Het aantal heroperaties vanwege een lokaal recidief was 9% bij gelokaliseerde en 23% bij diffuse TGCT. Vergeleken met de oorspronkelijke incidentiestudie uit Amerika, toont deze studie een 5 keer verhoogde incidentie voor gelokaliseerde type (vingers, tenen en grote gewrichten gecombineerd) en een 2,6 keer zo hoge incidentie voor diffuus type TGCT. Deze hogere incidentie zou verklaard kunnen worden door onze landelijke dekking en vanwege groeiende bekendheid met de ziekte.

Het onderzoek beschreven in **hoofdstuk 3** is gericht op de tegenstrijdigheid dat gelokaliseerd en diffuus type TGCT klinisch en radiologisch verschillend zijn, maar histopathologisch niet te onderscheiden zouden zijn. De belangrijkste stimulans voor tumorformatie in TGCT is een overvloedige expressie van de *Colony Stimulating Factor 1* (CSF1), veroorzaakt door een genetische translocatie. Deze studie onderzocht of er een correlatie bestond tussen de expressie en genetische herstructurering van CSF-1, en het biologisch gedrag en klinische uitkomst van beide TGCT-subtypes – waarbij klinische uitkomst werd gedefinieerd als lokaal recidief. Langs een continuüm van uitersten werden patiënten geselecteerd die niet eerder behandeld waren voor TGCT van hun knie en een follow-up van minstens 3 jaar hadden. Negen patiënten met gelokaliseerde (2 recidieven), 15 met diffuse TGCT (9 recidieven) en 4 patiënten met synovitis (als controle) werden geïnccludeerd. De gemiddelde leeftijd was 43 (spreiding 6-71) jaar en 56% was vrouw. De combinatie van de technieken *CSF1-split apart-FISH* (*fluorescence in situ hybridization*) na *mRNA-in situ hybridization* bleek een diagnostisch hulpmiddel. Hiermee werd in 76% van de tumoren genetische herstructurering van CSF-1 gedetecteerd. Concluderend, er werd geen duidelijk verband gevonden tussen CSF1-expressie en CSF1-herstructurering met biologisch gedrag en klinische uitkomst.

Binnen het gelokaliseerde en diffuse type TGCT bestaat een grote verscheidenheid in ziekte-ernst. Daarom is in **hoofdstuk 4** een classificatie ontwikkeld gebaseerd op ziekte-uitgebreidheid, om te kunnen stratificeren tussen verschillende ziektestadia. Als eerste hebben experts parameters gedefinieerd om de uitgebreidheid van ziekte te beschrijven op basis van een MRI scan. Vier parameters kwamen vaker dan 20% voor op MRI, toonden goede overeenkomst binnen en tussen beoordelaars ($\kappa \geq 0.66$) en toonden een positieve correlatie met een lokaal recidief: 1. het TGCT-type, 2. betrokkenheid van het gewricht, 3. betrokkenheid van spier- of pees-weefsel; en 4. betrokkenheid van ligament(en). Vervolgens werd de *TGCT severity classificatie* voor grote gewrichten geconstrueerd. Op basis van hazard ratio's van de vier genoemde parameters, aflopend van hoog naar laag, werd een classificatie met vier onderscheidende ziektestadia gemaakt. De recidiefvrije overleving na 4 jaar (log rank $p < 0.0001$) was 94% voor het *mild localized*-stadium, 88% voor *severe localized*, 59% voor *moderate diffuse* en 36% voor het *severe diffuse*-stadium. Met deze *TGCT severity classificatie* wordt zowel de arts als de patiënt geïnformeerd over ziekte-uitgebreidheid en het risico op een eerste, lokaal recidief na chirurgische behandeling. Deze classificatie kan bijdragen aan de identificatie van geschikte patiënten voor systemische doelgerichte therapie of voor trials met nieuwe medicijnen. Daarnaast kan het toepassen van deze classificatie, door de data meer objectieverbaar te maken, de uitkomsten van wetenschappelijk onderzoek naar TGCT vergelijkbaarder maken.

Patiënten rapporteren een toename van TGCT-gerelateerde klachten tijdens zwangerschap, zowel bij polikliniekbezoeken als op online TGCT-patiëntenfora. Onze hypothese was dat dit veroorzaakt wordt door veranderingen in vrouwelijke geslachtshormonen. Geslachtshormonen (oestrogeen en progesteron) stijgen tijdens de zwangerschap. **Hoofdstuk 5** beschrijft het eerste onderzoek naar de invloed van vrouwelijke geslachtshormonen op symptomen van TGCT. Vijfenzestig procent van de onderzochte zwangeren rapporteerden middels een vragenlijst een toename van TGCT-gerelateerde symptomen, voornamelijk zwelling van het aangedane gewricht. De invloed van geslachtspecifieke hormonen en van de vrouwelijke vruchtbare leeftijdsfasen werden beoordeeld door het vergelijken van de recidiefvrije overleving tussen mannen en vrouwen, en tussen pre- en postmenopauzale vrouwen. Er werd geen verschil gevonden in recidiefvrije overleving voor geslacht (gelokaliseerd type TGCT ($p = 0.206 \leq 50$ jaar, $p = 0.935 > 50$ jaar; diffuse type ($p = 0.664 \leq 50$ jaar, $p = 0.140 > 50$ jaar)) en ook niet tussen pre- versus postmenopauzale vrouwen (gelokaliseerde

type ($p=0.106$); diffuse type ($p=0.666$)). Dit resultaat maakt een causale relatie tussen vrouwelijke geslachtshormonen en lokaal recidief erg onwaarschijnlijk. Daarnaast werd de oestrogeen- en progesteronreceptor status onderzocht in TGCT-weefsel van zowel het diffuse als gelokaliseerde type. Deze receptoren bleken afwezig. Dus ook op histopathologisch niveau werd geen verband gevonden tussen toename van vrouwelijke hormonen en de toename van de TGCT-gerelateerde klachten tijdens zwangerschap.

Medische publicaties over TGCT bij kinderen zijn zeldzaam: na onze systematische review blijkt slechts over 76 kinderen met TGCT gepubliceerd te zijn. In **hoofdstuk 6** worden de klinische kenmerken en beloop van TGCT bij kinderen vergeleken met die bij volwassenen. Daarnaast wordt de incidentie op de kinderleeftijd berekend. De gestandaardiseerde pediatrie TGCT-incidentie van grote gewrichten was 2,42 en 1,09 per miljoen persoonsjaren in respectievelijk gelokaliseerde en diffuse TGCT. In vier tertiaire sarcoom-centra in Nederland zijn 57 kinderen gediagnosticeerd en behandeld tussen 1995 en 2001. Gerapporteerde symptomen waren pijn, zwelling en beperkte bewegingsuitslag met een mediane duur van symptomen van 12 (range 1-72) maanden. Er was geen verschil tussen kinderen en volwassenen ten aanzien van geslacht, symptomen voor diagnose, gelokaliseerde of diffuse type, eerste behandeling, percentage lokaal recidief, follow-upstatus of follow-upduur. De 2.5 jaar recidiefvrije overleving na open resectie was vergelijkbaar tussen kinderen en volwassenen: respectievelijk 85% (95%CI 67%-100%) versus 89% (95%CI 83%-96%) bij het gelokaliseerde type ($p=0.527$) en respectievelijk 53% (95%CI 35%-79%) versus 56% (95%CI 49%-64%) bij het diffuse type ($p=0.691$). Ondanks de lage pediatrie incidentie zou TGCT in de differentiaaldiagnose moeten staan bij kinderen met langdurige zwelling van één gewricht. De kans op recidief-ziekte na chirurgische behandeling van deze aandoening is vergelijkbaar voor kinderen en volwassenen.

In **hoofdstuk 7** en **hoofdstuk 8** wordt de tot nu toe grootste serie patiënten beschreven met gelokaliseerd of diffuus type TGCT. Er werden 2169 patiënten geïncludeerd (941 gelokaliseerd, 1192 diffuus en 36 onbekend type) met histologisch bewezen TGCT van grote gewrichten, behandeld tussen 1990 en 2017 in één van de 31 deelnemende internationale sarcoomcentra. Van de patiënten met gelokaliseerd type TGCT (**hoofdstuk 7**) was 62% vrouw, met een mediane leeftijd tijdens eerste behandeling van 39 jaar, en een mediane follow-up van 37 maanden. De

knies was aangedaan in 67% en de initiële behandeling in een tertiair centrum was open resectie in 71% van de patiënten. In totaal kreeg 13% van de patiënten een recidief, met een recidiefvrije overleving op 3, 5 en 10 jaar van respectievelijk 88%, 83% en 79%. De grootste risicofactor voor een lokaal recidief was het hebben van een eerder recidief ($p < 0.001$). In 4% van alle chirurgisch behandelde patiënten met gelokaliseerde TGCT werd een complicatie geregistreerd. Initiële symptomen van pijn en zwelling verbeterden na chirurgische behandeling bij respectievelijk 71% en 85% van de patiënten. Wanneer alleen niet eerder behandelde patiënten werden geïnccludeerd, werd een positieve associatie gevonden met een lokaal recidief bij een tumor grootte ≥ 5 cm (versus < 5 cm [HR 2.50(95%CI 1.32-4.74; $p = 0.005$)] en na behandeling met arthroscopie (versus open [HR 2.18(95%CI 0.98-4.84; $p = 0.056$)]). Deze associatie bleek zowel uit univariate als multivariate analyses. Het relatief lage complicatierisico en de goede functionele uitkomsten ondersteunen de keuze voor een open, complete resectie bij patiënten met een gelokaliseerde TGCT en een hoog risico op recidieven, met als doel recidiefpercentages verder te verlagen.

Van de patiënten met een diffuus type TGCT (**hoofdstuk 8**) was 58% vrouw, met een mediane leeftijd van 35 jaar en een mediane follow-up van 54 maanden. Het kniegewricht was aangedaan in 64%; en 53% van de patiënten onderging als initiële behandeling een *one-staged* open synovectomie in een tertiair centrum. In totaal kreeg 45% van de patiënten een lokaal recidief, met een recidiefvrije overleving op 3, 5 en 10 jaar van respectievelijk 62%, 55% en 40%. Het eerder hebben gehad van een recidief bleek de grootste risicofactor voor recidief van de ziekte (HR 3.5 95%CI 2.8-4.4, $p < 0.001$), met een 5 jaar recidiefvrije overleving van 64% in niet eerder behandelde patiënten, vergeleken met 25% bij patiënten die elders behandeld waren en met een recidief naar een tertiair centrum werden verwezen. 12% van de patiënten had een complicatie als gevolg van de chirurgische behandeling. Initiële symptomen van pijn en zwelling verbeterden na operatie bij respectievelijk 59% en 72% van de patiënten. In een subgroepanalyse van niet eerder behandelde patiënten met TGCT in de knie, behandeld in een tertiair centrum, werd geen verband gevonden tussen het optreden van een lokaal recidief en de volgende factoren: geslacht, leeftijd (jonger dan 35 jaar of 35 en ouder) bot-betrokkenheid (wel of niet), chirurgische techniek (open of arthroscopisch) en tumor grootte (kleiner dan 5cm of 5cm en groter). Onze conclusie is dat een op zichzelf staande chirurgische behandeling niet langer de gouden standaard moet zijn, gezien het relatief hoge complicatierisico en het zeer hoge recidiefrisico, zeker in dit tijdperk

van multimodale therapieën. De onmogelijkheid van het uitvoeren van een radicale resectie van diffuse TGCT, verklaart waarschijnlijk het onacceptabel hoge recidief percentage na zowel open als arthroscopische resectie, zelfs in gespecialiseerde centra.

Hoofdstuk 9 beschrijft de lange termijneffecten van het gebruik van imatinib mesylaat, een niet-selectieve CSF1-remmer, bij patiënten met diffuus type TGCT. In totaal 62 patiënten uit 12 centra in Europa, Australië en de Verenigde Staten van Amerika gebruikten imatinib als behandeling. In deze groep waren 39 patiënten vrouw (63%), met een mediane leeftijd van 45 jaar ten tijde van de start van de behandeling en een mediane duur vanaf diagnose tot start van de behandeling van 3,5 jaar. De mediane follow-up vanaf start van de behandeling was 52 maanden. Vier patiënten met metastasen van TGCT werden geëxcludeerd uit de analyses wegens ernstige ziekteprogressie, ondanks behandeling met imatinib. Van de overgebleven 58 patiënten bereikten 17 gehele of gedeeltelijke respons (29%). De progressievrije overleving van de gehele groep na 1 en 5 jaar waren respectievelijk 71% en 48%. 38 patiënten stopten met gebruik van imatinib na 7 maanden (66%). Gerapporteerde bijwerkingen in 45 (78%) patiënten waren voornamelijk graad 1-2 (89%) (zoals oedeem (48%) en moeheid (50%)). Vijf patiënten ervaarden graad 3-4 toxiciteit, inclusief neutropenie, acute hepatitis, gezichtsoedeem, huidtoxiciteit en moeheid.

Deze studie bevestigt de werkzaamheid van een tyrosinekinaseremmer zoals imatinib in TGCT. Zelfs na staking van de behandeling werd effect gezien, echter met hoge percentages behandelonderbrekingen en additionele behandelingen (zoals operaties). Deze resultaten geven richting aan het effect van imatinib, met als beperking het retrospectieve studie karakter, het ontbreken van een controlegroep en het ontbreken van patiëntgerapporteerde uitkomstmaten.

Hoofdstuk 10 beschrijft een prospectieve cohortstudie naar gewrichtsfunctie en gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven-uitkomsten na chirurgische behandeling, om de patiëntgerapporteerde uitkomstmaten te evalueren. In totaal 206 opeenvolgende patiënten met gelokaliseerd (N=108) en diffuus type (N=98) TGCT van grote gewrichten, behandeld met arthroscopische of open synovectomie in het Leids Universitair Medisch Centrum of Radboud Universitair Medisch Centrum, werden geïncludeerd. Patiënten rapporteerden middels het Short Form 36 (SF-36), de Visual Analogue Scale (VAS) en de Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC). Bij zowel gelokaliseerde als diffuse TGCT scoorden

de patiënten vooral op de fysieke component van de SF-36-subschalen significant en klinisch relevant slechter pre-operatief en direct postoperatief vergeleken met de algemene bevolking. Zes maanden na chirurgische behandeling verbeterden de SF-36 scores naar de gemiddelden van de algemene populatie; deze bleven de volgende jaren tamelijk stabiel. Mediane pijnscores, gemeten middels de VAS, vertoonden geen klinisch relevant verschil pre- of postoperatief, in geen van beide subtypes. Pijnbeleving verschilde enorm tussen patiënten en in de tijd. Gemiddelde functiescores (WOMAC) vertoonden in beide subtypes geen klinisch relevant verschil (effect size < MCID 20) pre- versus postoperatief. Echter, bij diffuse TGCT-patiënten toonden pijnscores en fysieke functiescores uit de WOMAC een trend richting verbetering pre- versus postoperatieve scores. Op alle drie de onderzochte schalen rapporteerden patiënten een significant betere gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven na chirurgie voor hun TGCT, en een trend richting verbetering van gewrichtsfunctie.

In de grootst bekende TGCT-patiënten groep werd in **hoofdstuk 11** de impact van TGCT op het dagelijks leven onderzocht. De volgende aspecten werden geëvalueerd: fysieke functie, dagelijkse activiteiten, sociale participatie (werk, sport en hobby's) en gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven. Een tweede doel was het definiëren van risicofactoren voor verslechterde uitkomsten bij TGCT, door middel van vier gevalideerde vragenlijsten: VAS worst pain and stiffness; Patient Reported Outcomes Measurement Information System for Physical Function (PROMIS-PF); SF-12 en EuroQoL (EQ-5D-5L). Gedurende zes maanden werden TGCT-patiënten uitgenodigd om de online vragenlijsten in te vullen. Patiënten werden verzocht om histologisch of radiologisch bewijs van TGCT te delen om ziekteaanwezigheid en TGCT-subtype te bevestigen. In totaal werden 337 vragenlijsten volledig ingevuld (32% met ziektebevestiging), door patiënten afkomstig uit 30 landen. De mediane leeftijd tijdens de diagnose was 33 (IQR 25-42) jaar, en de meerderheid was vrouw (80%) en had een tumor van het diffuse type (70%) in een van de onderste ledematen: knie (71%) en heup (10%). Het recidiefpercentage was 36% bij gelokaliseerde en 70% bij diffuse TGCT, van in totaal 299 patiënten met TGCT in een onderste extremiteit. Ruim 1 op de 10 patiënten was door de TGCT niet in staat om zijn of haar werk (volledig) uit te voeren (gelokaliseerde 13%, diffuse type 11%). Meer dan de helft van de patiënten was niet in staat om sportactiviteiten te beoefenen (gelokaliseerde type 58%; diffuse type 64%). In beide subtypes verminderden pijn en zwelling na een chirurgische behandeling, maar stijfheid en bewegingsbeperking namen toe. Littekenweefsel,

kraakbeenslijtage en verklevingen, veroorzaakt door (meerdere) chirurgische behandelingen, kunnen de toegenomen stijfheid en bewegingsbeperking verklaren. Vergeleken met de algemene Amerikaanse bevolking toonden alle patiënten een klinisch relevant lagere PROMIS-PF-scores, fysieke en mentale scores op de SF-12 en EQ-5D-5L-uitlijtscores. Wanneer het gelokaliseerde en het diffuse type met elkaar vergeleken worden, scoorden patiënten met het diffuse type bijna 0,5 standaarddeviatie lager op de PROMIS-PF ($p < 0,001$), en 5% lager op de EQ-5D-5L ($p = 0,03$). Bij patiënten met het gelokaliseerde type had de aanwezigheid van een recidief en 2 of meer operaties een negatieve invloed op de pijn- en stijfheidscores op de VAS, fysieke scores op SF-12 en EQ-5D-5L-scores ($p < 0,05$). In diffuse-type resulteerde recidief ziekte in lagere VAS-pijn/stijfheid, PROMIS-PF, SF12 mentaal en EQ-5D-5L scores ($p < 0,05$). In beide types scoorden patiënten met behandeling korter dan 1 jaar geleden significant lager op de fysieke component van de SF-12. Deze studie toont aan dat TGCT een grote impact heeft op het dagelijks leven in een relatief jonge werkende patiëntenpopulatie. Artsen en andere betrokken zorgverleners, bijvoorbeeld fysiotherapeuten, dienen zich ervan bewust te zijn dat TGCT-patiënten frequent een verminderde kwaliteit van leven en beperkingen in hun fysiek functioneren ervaren en dat ze gehinderd blijven in dagelijkse activiteiten zoals werk en sportactiviteiten, zelfs na behandeling(en).

Hoofdstuk 12 beschrijft een extreme, definitieve behandelingsmaatregel bij TGCT: een bovenbeenamputatie. Bij diffuse TGCT is er zeer vaak sprake van recidieven (tot wel 92% beschreven), die heroperaties en aanvullende behandelingen noodzakelijk maken. Als alle behandelingen falen of ernstige complicaties optreden, kan amputatie onvermijdelijk zijn. Dit hoofdstuk beschrijft vier ziektegeschiedenissen waarin een amputatie van het bovenbeen het laatste redmiddel bleek.

Concluderend, TGCT is een chronische ziekte met een grote impact op het dagelijks leven. Voor artsen is het uitdagend om de optimale gepersonaliseerde behandeling te bewerkstelligen, omdat TGCT patiënten erg van elkaar verschillen, trials met doelgerichte therapie nog gaande zijn en er geen gestandaardiseerd behandel algoritme bestaat. Als fundament en om verder te ontwikkelen wordt een behandel algoritme voorgesteld voor TGCT van alle grote gewrichten in **hoofdstuk 14**. Dit algoritme is gebaseerd op onze ervaring, de literatuur en de *TGCT severity classificatie* op MRI scans (**hoofdstuk 4**). Naast de fysieke en financiële last voor de patiënt zorgt TGCT ook voor

stijgende medische kosten na diagnose. Huidige ontwikkelingen zijn veelbelovend: groeiend bewustzijn, centralisatie van zorg, verscheidene doelgerichte therapie trials, evaluatie van gepersonaliseerde follow-up vragenlijsten en lopende prospectieve internationale samenwerking studies. Deze initiatieven moeten uitgebreid worden om nieuwe inzichten te krijgen in TGCT.

De discussie, klinische implicaties en toekomstperspectieven over het onderwerp van dit proefschrift worden besproken in **hoofdstuk 14**.

