GIGANTINIŲ LĄSTELIŲ NAVIKAI. KLINIKINIS ATVEJIS

Alvydas Česas¹, Rugilė Česaitė²

¹Klaipėdos universitetinė ligoninė, ²Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: gigantinių ląstelių navikas, denosumabas, kiuretažas, MRT, spindulinė terapija, VAS skausmo skalė, NVNU (nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo), PTH (parathormonas), TTH (tireotropinis hormonas).

Santrauka

Gigantinių ląstelių navikai (toliau GLN) yra gerybiniai navikai, bet turintys agresyvų vietinį kaulų pažeidimą. Liga dažniausiai pasireiškia stiprėjančiu skausmu, vietiniu patinimu ir labai dažnai atraminių funkcijų praradimu ar sutrikimu. Vietinis naviko gydymas yra GLN kertinis gydymas. Naviko kontrolė dažniausiai priklauso nuo to, kaip radikaliai buvo pašalintas navikas. Tačiau galūnių funkcijų išsaugojimas ir geri ilgalaikiai gydymo rezultatai yra įmanomi taikant intranavikinį kiuretažą su pridėtinu vietiniu gydymu. Dažnai pirminiai GLN yra neoperabilūs, todėl tenka taikyti kitus lokalius gydymo metodus – spindulinę terapiją ar sisteminį gydymą denosumabu. Sudėtinga radiologinė ir patologinė diagnostika leidžia daug tiksliau nustatyti naviko agresyvumą, numatomą chirurginės intervencijos apimtį bei prognozę. Retais atvejais GLN gali transformuotis į agresyviausią sarkomą ar metastazuoti į plaučius.

Įvadas

Gigantinių ląstelių navikas (GLN) apibūdinamas kaip keliantis daugiausia iššūkių gerybinis kaulo navikas [1]. Nors ir gerybiniam GLN būdinga žymi (reikšminga) kaulo destrukcija ir retai, tačiau išsivystančios metastazės. Būdingos plačios naviko variacijos: pradedant nuo lokalių kaulo destrukcijos ir lokalių metastazių, taip pat plaučių, limfmazgių metastazės ar piktybinė transformacija [2] 2-3% būdingos tolimosios metastazės, kurios dažniausiai atsiranda plaučiuose, tačiau plaučių metastazėms nebūdingas toks pat reikšmingumas kaip kitiems piktybinėms navikams, tokiems kaip plaučių vėžio ar sarkomos. Dažniausiai šios metastazės būna gerybinės ir neveda prie paciento mirties, dar vadinamos kaip „gerybiniai plaučių implantai“ [3], tačiau

dalį lieka nenusipėjamos: spontaniškai regresuoja, išlieka stabilios, nuolat didėja arba labai greitai progresuoja [4]. GLN metastazės atsiranda vidutiniškai po 3-5 metų po pirminės diagnozės, tačiau gali būti nediagnozuotos 10 metų ir daugiau [5].

Europoje ir JAV GLN sudaro apie 5% visų pirminių kaulų navikų ir 21% visų gerybinių kaulų navikų [6]. Dažniau pasireiškia moterims, santykiu 1,3-1,5:1, trečiajame amžiaus dešimtmetyje [7]. 84% pasireiškia pacientams, vyresniems nei 19 metų [8]. GLN dažniausia lokalizacija yra ilgųjų kaulų epifizės, tačiau dažnai pažeidžiamos ir metafizės. Tik 1,2% GLN apima metafizę ar diafizę be pažeistos epifizės [9-11]. 50% GLN yra lokalizuota aplink kojos kelią. Dažniausios lokalizacijos yra distalinis šlaunikaulis, proksimalinis blauzdikaulis, proksimalinis žastikaulis ir distalinis stipinkaulis.

Dažniausiai GLN yra pavieniai pažeidimai (solitariniai), mažiau nei 1% yra dauginiai (multicentriniai) [12]. Dauginiai yra kliniškai agresyvesni ir, kitaip nei pavieniai turi polinkį pažeisti mažuosius plaštakų ir pėdų kaulus. Pacientai, kuriems pasireiškė dauginiai pažeidimai, dažniau būna jaunesni.

Skausmas yra dažniausiai pasireiškiantis simptomas. Tinimai ir deformacijos dažniausiai yra susiję su didesniais pažeidimais. Minkštųjų audinių išsiplėtimas yra dažnas. Patologiniai lūžiai pasireiškia 11-37% [13].

Radiologiškai šie pažeidimai yra permatomi (peršviečiami) ir ekscentriškai išsidėstę kaulo viduje. GLN gali būti agresyvūs ir dažnai yra apibūdinamas kaip plati lokali kaulo destrukcija, kortikalinis prasiveržimas ir minkštųjų audinių išsiplėtimas (1, 2 pav.). Kai GLN yra lokalizuotas epifizėje, plinta į sąvarnį paviršių. Pirminių židinių mineralizacija yra reta, tačiau, kai GLN atsiranda minkštuosiuose audiniuose (metastazės ar recidyvas), yra dažnos periferinės kalcifikacijos.

MRT atliekama norint apibrėžti išplitimo ribas. Tipiška GLN yra homogeniška ir pažeidimas yra gerai apribotas. Pažeidimas turi mažo intensyvumo signalą T1 ir vidutinišką T2 (3 pav.).

KT vaizdžiai matomi kaulų pažeidimai, trūkumas ir mineralizacija.

Tiriant naviko masę, pažeidimai yra šokolado rudos spalvos, minkšti, kempininės struktūros ir purūs. Dėl hemosiderino poveikio galimi geltonai oranžinės spalvos pakitimai. Navike taip pat yra dažnos cistinės ertmės, kurios dažnai būna pripildytos kraujo. Pašalinto mėginio tyrimas parodo kintantį kortikalinio išsiplėtimo ir irimo laipsnį, tačiau net ir esant kortikaliniam irimui, antkaulis lieka nepažeistas [14] (4 pav.).

Histologiškai pažeidimai yra ląsteliniai. Nors ir daugiabranduolė gigantinė ląstelė yra charakteringa šiam naviko tipui, tačiau pažeidimai turi foninį tinklą vienbranduolių ląstelių. Vienbranduolės ląstelės yra putlios, apvalios ir verpstės formos. Jos gali turėti ryškų mitozinį aktyvumą, bet ląstelinės atipijos yra retos. Mitozinis aktyvumas neturi jokios prognostinės reikšmės. Daugiabranduolės gigantinės ląstelės turi daug centre išsidėsčiusių branduolių. Branduoliai būna kompaktiški, ovalūs ir turi gerai matomą branduolėlį (5,6 pav.) [15-16].

Gigantinės ląstelės paprastai yra pasiskirsčiusios per visą pažeidimą. Gigantinių ląstelių koncentracija žymiai varijuoja priklausomai nuo kiekvieno paciento naviko. Kai kurie navikai turi daug daugiabranduolių gigantinių ląstelių, tačiau kiti turi tik kelias, kurios yra susibūrusios į verpstės formos stromos ląstelių verpetus. Gigantinių ląstelių koncentracija nėra susijusi su metastazėmis ar recidyvais. Kai kuriuose navikuose gigantinės ląstelės patenka ir į mažas perforuojančias ląsteles. Ši kraujagyslinė invazija gali būti randama iki 5% atvejų ir ji nekoreliuoja su ligos prognoze [17].

Chirurginis gydymas yra pagrindinis GLN gydymo metodas. Prieš 10-15 metų pagrindinės chirurginės ope-

racijos buvo galūnių amputacija, plačios, luošinančios audinių pašalinimo operacijos ir rekonstrukcija. Žinant, kad GLN yra lokaliai agresyviai plintanti liga, tačiau vis dar gerbybinės eigos, chirurginis gydymas tampa nukreiptas į lokalių naviko pašalinimą net ir sunkiai pasiekiamose vietose siekiant išsaugoti organų funkcijas. Pagrindinės chirurginio gydymo operacijos yra: naviko kiuretažas, naviko kiuretažas ir kaulo transplantato persodinimas, naviko kiuretažas ir dirbtinių polimerų (PMMA polymethylmethacrylate) implantavimas, naviko rezekcija, maitinančių kraujagyslių embolizacija.

Naviko rezekcija yra patikimiausia ir plati en bloc operacija padeda sumažinti naviko atkryčio procentą, tačiau dažnai lydimas neįgalumo. Todėl šios plačios rezekcijos vis dažniau kombinuojamos su auto ar alogeniniu transplantu, kad pacientas galėtų išsaugoti judėjimo bei judesių funkcijas. Naviko kiuretažas su ar be kaulų transplantavimu ar polimerų panaudojimu yra paprastas chirurginis metodas, dažniausiai leidžiantis išsaugoti audinius, galūnių funkcijas, tačiau dažnai šios operacijos yra lydimos naviko atsinaujinimu, kuris sutinkamas nuo 27 iki 55%. Dirbtinių polimerų panaudojimas yra labiau priimtinas nei kaulo defekto užpildymas kaulų cementu. Cemento panaudojimas dažnai lydi ankstyvos artrozės išvystymą [18-21]. Lokalaus GLN atsinaujinimui ir minimalios likutinės ligos sunaikinimui yra naudojamos įvairios chirurginio gydymo technikos, kaip antai 5% fenolis, krioabliacija, skystas azotas, vandenilio ir argono lazeriai. Tačiau visi šie metodai labai panašiai sumažina ligos atsinaujinimo dažnį, kuris siekia 2-12%, tačiau dėl sisteminio toksiškumo (senolis), aplinkinių audinių negrįžtamo pažeidimo galimybės, nau-

1 pav.

2 pav.

3 pav.

dojami tik labai specializuotose centruose [22-29].

Spindulinė terapija ir embolizacija yra įprastai rezerviniai gydymo metodai tų lokalizacijų navikams, kuriems chirurginis gydymas neindikuotinas ar negalimas [30]. Senesnės kartos autorių spindulinė terapija buvo minima kaip viena iš galimų gigantinių ląstelių naviko piktybinės transformacijos priežasčių, tačiau ši informacija buvo apibendrinama naudojant senosios kartos spindulinę terapiją [31-36]. Paskutinės klinikinės studijos parodė, kad šiuolaikinė didelės galios spindulinė terapija gerai toleruojama ir neasocijuojama su gigantinių ląstelių navikų piktybine transformacija [37]. Didelės galios spindulinės terapijos dozės ir frakcijų skaičius, dozė per frakciją labai varijuoja. Rekomenduojamos dozės svyruoja nuo 35 iki 70 Gy. Ligos atsinaujinimo dažnis po spindulinės terapijos įvairiose sekimo analizėse varijuoja nuo 10 iki 15%, tačiau piktybinės transformacijos dažnis, deja, yra nežinomas. Reikalingas ilgesnis sekimo periodas.

Sisteminis gydymas. 2013 metais JAV FDA registravo denosumabą. Denosumabas yra osteoklastų aktyvumą slopinantis medikamentas, kurio poveikis pasireiškia per RANK ligandus. Gigantinių ląstelių kaulų navikams bū-

dinga tai, kad neoplastinės stromos ląstelės ekspresuoja RANK ligandą ir panašios į osteoklastus gigantinės ląstelės ekspresuoja RANK. Pacientų, sergančių gigantinių ląstelių kaulų navikais, organizme denosumabas prisijungia prie RANK ligando ir reikšmingai sumažina ar visai sunaikina į osteoklastus panašias gigantines ląsteles. Todėl sumažėja osteolizė ir proliferuojanti naviko stroma pakeičiama neproliferuojančia, diferencijuota tankia naujo kaulo stroma (Vaisto SPC). Denosumabas yra vienintelis medikamentas, kuris turi indikaciją gydyti suaugusių ir paauglių neoperabilius gigantinių ląstelių navikus. Vadovaujantis 2 atviro dizaino tyrimais, kuriuose dalyvavo 305 pacientai su neoperabiliu, atsinaujinusiu ar metastazavusiu gigantinių ląstelių naviku, jiems operacinis gydymas galėjo sukelti labai reikšmingą neįgalumą ar mirtinų komplikacijų. Iš 187 pacientų su matuojamo dydžio navikais 47 buvo stebimas naviko sumažėjimas jau po 3 mėnesių denosumabo naudojimo. Iš jų 51% turėjo objektyvų klinikinį atsaką, kuris tęsėsi mažiausiai 8 mėnesius [38-40]. Labai retais GLN atvejais gali išsivystyti plaučių metastazės. Plaučių metastazių atsiradimas, kuris sukėlė mirtį, literatūros duomenimis, gali būti 16-25% atvejų [41-42]. Tokių pacientų gydymas yra metastazių chirurginis šalinimas ar sisteminis gydymas denosumabu. Spontaniinė piktybinė gigantinių ląstelių naviko transformacija pasitaiko ir jos priežastys nėra žino-

4 pav.

5 pav.

6 pav.

7 pav.

8 pav.

9 pav.

mos. Dažniausiai tai būna pirminio naviko vietoje stebimas greitas augimas ar patvirtintos tos pačios navikinės struktūros metastazės plaučiuose ar kituose organuose. Piktybinė transformacija dažniausiai patvirtinama nustačius osteosarkomą, fibrosarkomą ar piktybinę histiocitomą [43]. Patvirtinus piktybinę GLN transformaciją, tolesnis gydymas tęsiamas pagal diagnozuoto naviko histologinę struktūrą. Laikas iki transformacijos iš gerybinio gigantinių ląstelių naviko į piktybinį, literatūros duomenimis, svyruoja nuo 4 iki 40 metų.

Darbo tikslas: nustatyti geriausią GLN gydymo taktiką. Šiame apžvalginiame straipsnyje aprašomas GLN klinikinis atvejis, kuris buvo ir yra gydomas Klaipėdos universitetinės ligoninės onkologijos klinikoje.

Pacientė E.K., 57 metų amžiaus moteris, gimdžiusi 2 kartus, onkologinių ligų anamnezėje neturėjusi, šeimyninės onkologinės ligos nenurodo, be žalingų įpročių, kliniškai reikšmingomis ligomis nesirgusi. 2014 m. 11 mėn. kreipėsi į šeimos gydytoją dėl stiprėjančių skausmų kryžkaulio srityje. Skausmas atsirado prieš 3 mėn. ir nuolat stiprėjo. Paskutiniu metu skausmas pagal VAS skausmo skalę pasiekė 9 balus ir NVNU nesukėlė pagerėjimo. Ligonė siūsta neurochirurgo konsultacijai. Neurochirurgo konsultacija: serga apie 3 mėnesius, skausmas stiprėja ir paskutines 3 savaites pasidarė nepakeliamas. Objektivus neurologinis tyrimas: riboti, skausmingi judesiai stuburo lumbosakralinėje srityje, Lasego, Štrumpelio/Mackevičiaus simptomai neigiami, vaikšto labai sunkiai, reikalinga pagalba, galūnių jėga pakankama, jutimo sutrikimų galūnėse nėra.

Pacientė dėl ryškaus skausminio sindromo, įtariant navikinį procesą kauluose, stacionarizuota į neurochirurgijos stacionarą.

Ligoninėje atlikti radiologiniai MBRT, KT stuburo ir dubens kaulų, VOS, krūtinės ląstos Ro, mamogramos, klinikiniai ir biocheminiai kraujo tyrimai, vėžinių žymenų tyrimai, ginekologinis ištyrimas.

Ginekologas: užpakalinėje gimdos sienoje 1,5 cm mioma, kitų patologinių pakitimų nestebima. Gydymas nerei-

kalingas. Klinikiniai, biocheminiai tyrimai normos ribose, vėžiniai žymenys CEA, CA 125, CA 15-3 buvo normos ribose. Mamogramos be pakitimų. VOS – laisvo skysčio pilvo ir Duglaso ertmėje nestebima, tumorinis darinys kryžkaulio-uodegikaulio srityje, išeinantis už kaulinio audinio ribų.

Juosmens stuburo dalies MBRT: ryški osteochondrozė, hipertrofinė degeneracinė kasetinė artropatija. Os sacrum, sakralinis kanalas nuo S2 peraugęs iki 8,8x6,7x8,8cm dydžio heterogeniškos struktūros osteodestrukcinių masių (aiškiais išoriniais kontūrais) dariniu (žemas T2 signalas, izointensyvus T1 signalas, po intraveninio kontrastavimo aukštas heterogeniškas T1 signalas). Išvada: osteolitiškai augantis tumoras. Diferencijuoti su chordoma, gigantinių ląstelių naviku (7,8 pav.).

Pacientė operuota 2014-12-05 d. Atlikta biopsija iš minkštos navikinės masės auglio bei dviejų kryžkaulio kaulinio audinio fragmentų. Bet kokia radikali operacija šiuo metu nebuvo galima dėl naviko išplitimo ir labai gausaus kraujavimo. Pooperacinis periodas sklandus.

Pooperacinis patologinis tyrimas. Mikroskopija: naviko fragmentai, formuojami gausių daugiabrandolių gigantinių ląstelių, vienabrandolių ir židiniškai verptės formos stromos ląstelių. Matomi hemosiderofagai, smulkūs kaulo fragmentai. Išvada: gigantinių ląstelių tumoras (osteoklastoma). TLK 10 AM: D16.8.

Po operacinės biopsijos buvo atliktas papildomas endokrinologo ištyrimas, kuris leistų diferencijuoti GLN su daugine endokrine neoplazija. Tyrimo eigoje nerasta nei osteoporozės, nei akmenligės. Pacientės ūgis nekito, skydliaukėje jokių patologinių pakitimų nerasta. PTH, TTH, jonizuoto kalcio bei fosforo kiekis normos ribose. Tokiu būdu buvo patvirtintas kryžkaulio gigantinių ląstelių navikas, kuris nėra operabilus.

Pacientė 2015-01-05 stacionarizuota į Klaipėdos universitetinės ligoninės Onkologijos kliniką, kur aptarta multidisciplininės komandos konsiliume, atlikti papildomi KT tyrimai [2] ir pradėtas gydymas. Realizuotas spindulinis gydymas į kryžkaulio naviką bei pradėtas gydymas denosumabu 120 mg vieną kartą per mėnesį su kasdieniu vitamino D3 1000 TV naudojimu ir kalcio 1250 mg per parą. Pacientei skirtas kompleksinis nuskausminamasis medikamentinis gydymas (gliukokortikoidai, narkotiniai analgetikai, fentanylio pleistrai, tricikliniai antidepresantai ir antikonvulsantai). Pacientei realizuota suminė spindulinė dozė 59,4 Gy su vienkartinė 1,8 Gy doze. Gydymas realizuotas per 33 frakcijas. Po spindulinio gydymo atlikta kontrolinė dubens kaulų KT (9,10 pav.), kurioje stebima naviko dydžio mažėjimas nuo 8,8 cm maksimalaus diametro iki 5,9 cm. Pacientės savijauta nežymiai pagerėjo. Skausmai

10 pav.

nuo pradinio 9 balų lygio pagal VAS skalę sumažėjo iki 5-6 balų, pacientė gali gulėti ant šono, savarankiškai atsikelti ir vaikščioti su aukšta vaikštyne be aplinkinių pagalbos.

Pacientei tęsiamas gydymas denosumabu kas 4 savaites, vitaminu D3 bei kalciumu, nuskausminimui vartoja fentanylį TTS 25 mikrog/h, pregabalinalą po 75 mg/p. Realizuoti iš viso 7 gydymo su RANK ligandų inhibitoriumi denosumabu kursai. Biocheminiai ir klinikiniai kraujo tyrimai, normos ribose. Savarankiškai juda namuose be pagalbos kartais naudoja lazdele, už namų ribos naudoja aukštąją vaikštynę. Po 3 mėnesių gydymo periodo pradėjo savarankiškai vairuoti automobilį. Skausminis sindromas dubens srityje pagal VAS skalę iki 4 balų, sustingimas ryškiau pasireiškia rytais, po miego. ECOG 1. Planuojamas kontrolinis MBR tyrimas praėjus 6 mėnesiams po spindulinio gydymo užbaigimo.

Labai svarbu yra pacientų sekimas po pirminio chirurginio gydymo, o jei jis netaikytas, tai po pirminio gydymo. Po paciento pirminio gydymo turi būti užtikrinamas paciento sekimas. Sekimas turi remtis radiologiniais pažeistos vietos tyrimais ir krūtinės ląstos ištyrimu. Ligos atsinaujinimas gali būti asocijuojamas su skausmu, tinimu. GLN gali atsinaujinti ir po daugelio metų nuo pirminio gydymo pabaigos, tačiau yra rekomenduojamas mažiausiai 5 metų

1 diagrama. Išgyvenamumas be ligos atsinaujinimo. Pacientai, kurie sirgo GLN ir buvo atlikta plati naviko rezekcija (A) ir intranavikinė chirurgija (B). Gydymo pogrupiai: intranavikinė chirurgija su PMMA ir senoliu (B1), naudojant kaulo transplantą ir senolį (B2), ir intranavikinė chirurgija be papildomos terapijos (B3). Bendras kumuliacinis išgyvenamumas be ligos atsinaujinimo (95% PI) buvo 0,947 (nuo 0,847 iki 0,999) A grupėje, 0,747 (0,659–0,835) B grupėje, 0,851 (0,741–0,961) B1 grupėje, 0,656 (0,491–0,821) B2 grupėje ir 0,682 (0,488–0,876) B3 grupėje.

nuolatinis sekimas. Dažniausiai navikai atsinaujina po lokalaus naviko kiuretažo, netaikant jokio papildomo intranavikinio gydymo. Geriausi rezultatai gaunami, kai atliekama išplėstinė rezekcija ar intranavikinis kiuretažas su papildoma intranavikine terapija (1 diagrama).

Išvados

GLN yra gerybiniai navikai, bet turintys agresyvių vietinių kaulų pažeidimą. Vietinė naviko kontrolė dažniausiai priklauso nuo to, kaip radikaliai buvo pašalintas navikas. Tačiau galūnių funkcijų išsaugojimas ir geri ilgalaikiai gydymo rezultatai yra įmanomi taikant intranavikinį kiuretažą su pridėtiniais vietiniais gydymais. Šiuo metu yra vienintelis registruotas sisteminio gydymo medikamentas RANK ligandų inhibitorius – denosumabas, kuris padeda sumažinti naviką ir planuoti radikalesnę chirurginį gydymą net ir tais atvejais, kai GLN yra neoperabilus. Aukščiau minėtas klinikinis atvejis gali parodyti, kokia yra denosumabo ir spindulinės terapijos reikšmė neoperabiliems pirminiams navikams kasdienėje klinikinėje praktikoje.

Literatūra

1. McDonald SG. Surgery for Bone and Soft Tissue Sarcomas. NY: Lippincott Williams & Wilkins. 1998:756.
2. Cheng JC, Johnston JO. Giant cell tumor of bone. Prognosis and treatment of pulmonary metastases. Clin Orthop 1997 May (338):205-14.
<http://dx.doi.org/10.1097/00003086-199705000-00027>
3. Baena-Ocampo Ldel C, Ramirez-Perez E, Linares-Gonzalez LM, Delgado-Chavez R. Epidemiology of bone tumors in Mexico City: retrospective clinicopathologic study of 566 patients at a referral institution. Ann Diagn Pathol 2009; 13:16.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2008.07.005>
4. Bertoni F, Present D, Sudanese A. et al. Giant-cell tumor of bone with pulmonary metastases. Six case reports and a review of the literature. Clin Orthop 1988 Dec (237):275-85.
5. Kay RM, Eckardt JJ, Seeger LL. et al. Pulmonary metastasis of benign giant cell tumor of bone. Six histologically confirmed cases, including one of spontaneous regression. Clin Orthop 1994 May (302):219-30.
6. Unni KK. Dahlin's bone tumors: general aspects and data on 11,087 cases. New York, NY: Lippincott-Raven. 1996: 463.
7. Frassica FJ, Sanjay BK, Unni KK. et al. Benign giant cell tumor. Orthopedics. 1993 Oct; 16(10):1179-83.
8. Unni KK. Dahlin's bone tumors: general aspects and data on 11,087 cases. New York, NY: Lippincott-Raven. 1996: 463.
9. Bogumill GS, Johnson LC. Giant cell tumor: a metaphyseal lesion. J Bone Joint Surg Am 1972; 54:1558.

10. Campanacci M, Giunti A, Olmi R. [Metaphyseal and diaphyseal localization of giant cell tumors]. *Chir Organi Mov* 1975; 62(1):29-34.
11. Fain JS, Unni KK, Beabout JW. et al. Nonepiphyseal giant cell tumor of the long bones. Clinical, radiologic, and pathologic study. *Cancer* 1993 Jun 1; 71(11):3514-9
[http://dx.doi.org/10.1002/1097-142\(19930601\)71:11<3514::AID-CNCR2820711109>3.0.CO;2-A](http://dx.doi.org/10.1002/1097-142(19930601)71:11<3514::AID-CNCR2820711109>3.0.CO;2-A)
12. Cummins CA, Scarborough MT, Enneking WF. Multicentric giant cell tumor of bone. *Clin Orthop* 1996 Jan; (322):245-52.
<http://dx.doi.org/10.1097/00003086-199601000-00029>
13. Hoch B, Inwards C, Sundaram M, Rosenberg AE. Multicentric giant cell tumor of bone. Clinicopathologic analysis of thirty cases. *J Bone Joint Surg Am* 2006 Sep; 88(9):1998-2008.
<http://dx.doi.org/10.2106/JBJS.E.01111>
14. Unni KK. Dahlin's bone tumors: general aspects and data on 11,087 cases. New York, NY: Lippincott-Raven. 1996: 463.
15. Matsubayashi S, Nakashima M, Kumagai K, Egashira M, Naruke Y, Kondo H. et al. Immunohistochemical analyses of beta-catenin and cyclin D1 expression in giant cell tumor of bone (GCTB): A possible role of Wnt pathway in GCTB tumorigenesis. *Pathol Res Pract* 2009 Mar 24.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.prp.2009.02.011>
16. Salerno M, Avnet S, Alberghini M, Giunti A, Baldini N. Histogenetic characterization of giant cell tumor of bone. *Clin Orthop Relat Res* 2008 Sep; 466(9):2081-91.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11999-008-0327-z>
17. Sanerkin NG. Malignancy, aggressiveness, and recurrence in giant cell tumor of bone. *Cancer* 1980 Oct 1; 46(7):1641-9.
[http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19801001\)46:7<1641::AID-CNCR2820460725>3.0.CO;2-Z](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19801001)46:7<1641::AID-CNCR2820460725>3.0.CO;2-Z)
18. Dahlin DC, Cupps RE, Johnson EW Jr. Giant-cell tumor: a study of 195 cases. *Cancer* 1970 May; 25(5):1061-70.
[http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(197005\)25:5<1061::AID-CNCR2820250509>3.0.CO;2-E](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(197005)25:5<1061::AID-CNCR2820250509>3.0.CO;2-E)
19. Goldenberg RR, Campbell CJ, Bonfiglio M. et al. Giant-cell tumor of bone. An analysis of two hundred and eighteen cases. *J Bone Joint Surg Am* 1970 Jun; 52(4):619-64.
20. McDonald DJ, Sim FH, McLeod RA. et al. Giant-cell tumor of bone. *J Bone Joint Surg Am*. 1986 Feb. 68(2):235-42.
21. Turcotte RE. Giant cell tumor of bone. *Orthop Clin North Am* 2006 Jan; 37(1):35-51.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ocl.2005.08.005>
22. O'Donnell RJ, Springfield DS, Motwani HK. et al. Recurrence of giant-cell tumors of the long bones after curettage and packing with cement. *J Bone Joint Surg Am* 1994 Dec; 76(12):1827-33.
23. Aboulafia AJ, Rosenbaum DH, Sicard-Rosenbaum L. et al. Treatment of large subchondral tumors of the knee with cryosurgery and composite reconstruction. *Clin Orthop* 1994 Oct; (307):189-99.
24. Malawer MM, Bickels J, Meller I. et al. Cryosurgery in the treatment of giant cell tumor. A long-term followup study. *Clin Orthop* 1999 Feb; (359):176-88.
<http://dx.doi.org/10.1097/00003086-199902000-00019>
25. Malawer MM, Dunham W. Cryosurgery and acrylic cementation as surgical adjuncts in the treatment of aggressive (benign) bone tumors. Analysis of 25 patients below the age of 21. *Clin Orthop* 1991 Jan; (262):42-57.
<http://dx.doi.org/10.1097/00003086-198203000-00035>
26. Marcove RC. A 17-year review of cryosurgery in the treatment of bone tumors. *Clin Orthop* 1982 Mar; (163):231-4.
<http://dx.doi.org/10.1097/00003086-198203000-00035>
27. Marcove RC, Weis LD, Vaghaiwalla MR. et al. Cryosurgery in the treatment of giant cell tumors of bone. A report of 52 consecutive cases. *Cancer* 1978 Mar; 41(3):957-69.
[http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(197803\)41:3<957::AID-CNCR2820410325>3.0.CO;2-Y](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(197803)41:3<957::AID-CNCR2820410325>3.0.CO;2-Y)
28. Pogrel MA. The management of lesions of the jaws with liquid nitrogen cryotherapy. *J Calif Dent Assoc* 1995 Dec; 23(12):54-7.
29. Grogan TJ, Eckardt J. Phenol cauterization versus liquid nitrogen cryosurgery: extent of cellular necrosis in a dog model. *Trans Orthop Res Soc* 1984; 9(291):184.]
30. Schwartz LH, Okunieff PG, Rosenberg A. Radiation therapy in the treatment of difficult giant cell tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989 Nov; 17(5):1085-8.
[http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(89\)90160-0](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(89)90160-0)
31. Campanacci M, Baldini N, Boriani S. Giant-cell tumor of bone. *J Bone Joint Surg Am* 1987 Jan; 69(1):106-14.
32. Dahlin DC, Cupps RE, Johnson EW Jr. Giant-cell tumor: a study of 195 cases. *Cancer* 1970 May; 25(5):1061-70.
[http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(197005\)25:5<1061::AID-CNCR2820250509>3.0.CO;2-E](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(197005)25:5<1061::AID-CNCR2820250509>3.0.CO;2-E)
33. Goldenberg RR, Campbell CJ, Bonfiglio M. et al. Giant-cell tumor of bone. An analysis of two hundred and eighteen cases. *J Bone Joint Surg Am* 1970 Jun; 52(4):619-64.
34. Hefti FL, Gachter A, Remagen W. Recurrent giant-cell tumor with metaplasia and malignant change, not associated with radiotherapy. A case report. *J Bone Joint Surg Am* 1992 Jul; 74(6):930-4.
35. Mori Y, Tsuchiya H, Karita M. Malignant transformation of a giant cell tumor 25 years after initial treatment. *Clin Orthop* 2000 Dec; (381):185-91.
<http://dx.doi.org/10.1097/00003086-200012000-00022>
36. Rock MG, Sim FH, Unni KK. Secondary malignant giant-cell tumor of bone. Clinicopathological assessment of nineteen patients. *J Bone Joint Surg Am* 1986 Sep; 68(7):1073-9.
37. Unni KK. Dahlin's bone tumors: general aspects and data on 11,087 cases. New York, NY: Lippincott-Raven 1996: 463.
38. Nair MK, Jyothirmayi R. Radiation therapy in the treatment of giant cell tumor of bone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Mar 15. 43(5):1065-9.

- [http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016\(98\)00526-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(98)00526-4)
39. Malone S, O'Sullivan B, Catton C. et al. Long-term follow-up of efficacy and safety of megavoltage radiotherapy in high-risk giant cell tumors of bone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 Oct 15; 33(3):689-94.
[http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)00159-V](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(95)00159-V)
 40. Chen ZX, Gu DZ, Yu ZH. Radiation therapy of giant cell tumor of bone: analysis of 35 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986 Mar; 12(3):329-34.
[http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(86\)90346-9](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(86)90346-9)
 41. Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, Chawla S, Staddon A, Blay JY. et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2010 Mar. 11(3):275-80.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70010-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70010-3)
 42. Branstetter DG, Nelson SD, Manivel JC, Blay JY, Chawla S, Thomas DM. et al. Denosumab induces tumor reduction and bone formation in patients with giant-cell tumor of bone. *Clin Cancer Res* 2012 Aug 15; 18(16):4415-24.
<http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0578>
 43. Szyfelbein WM, Schiller AL. Cytologic diagnosis of giant cell tumor of bone metastatic to lung. A case report. *Acta Cytol* 1979 Nov-Dec; 23(6):460-4.
 44. Benjamin RS. Interferon $\alpha 2b$ as anti-angiogenesis therapy of giant cell tumors of bone: implications for the study of newer angiogenesis-inhibitors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18:548a
 45. Gitelis S, Mallin BA, Piasecki P. Intralesional excision compared with en bloc resection for giant-cell tumors of bone. *J Bone Joint Surg Am* 1993 Nov; 75(11):1648-55.
 46. Balke M, Schremper L, Gebert C, Ahrens H, Streitbueger A, Koehler G. et al. Giant cell tumor of bone: treatment and outcome of 214 cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008 Sep; 134(9):969-78.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00432-008-0370-x>
 47. Mori Y, Tsuchiya H, Karita M. Malignant transformation of a giant cell tumor 25 years after initial treatment. *Clin Orthop* 2000 Dec; (381):185-91.
<http://dx.doi.org/10.1097/00003086-200012000-00022>
 48. Kay RM, Eckardt JJ, Seeger LL. et al. Pulmonary metastasis of benign giant cell tumor of bone. Six histologically confirmed cases, including one of spontaneous regression. *Clin Orthop*. 1994 May. (302):219-30.
 49. Maloney WJ, Vaughan LM, Jones HH. et al. Benign metastasizing giant-cell tumor of bone. Report of three cases and review of the literature. *Clin Orthop* 1989 Jun; (243):208-15.
 50. Klenke FM, Wenger DE, Inwards CY, Rose PS, Sim FH. Giant cell tumor of bone: risk factors for recurrence. *Clin Orthop Relat Res* 2011 Feb; 469(2):591-9.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11999-010-1501-7>

GIANT CELL TUMORS. CLINICAL CASE

A. Česas, R. Česaitė

Key words: giant cell tumor, denosumab, curettage, Magnetic resonance imaging, radiotherapy, VAS pain scale, NSAIDs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs), PTH (parathormon), TTH (thyrotropic hormone).

Summary

Giant cell tumor (GCT) is a rare, benign tumor, however shows a tendency for significant bone destruction, local recurrence and occasionally metastasis. Most patients present with slowly progressive pain, local swelling and pathologic bone fractures. Local treatment is the most effective treatment for giant cell tumors. Wide local excision is associated with a lower recurrence rate, although classically, treatment is with curettage and local adjuvant treatment. In surgically unsalvageable cases other local treatment options should be considered: radiotherapy or systemic treatment with denosumab. In rare cases GCT may transform to aggressive sarcomas or spread to the lungs. In case of sarcomas, patients should be treated by standart sarcomas protocols.

Correspondence to: cesasalvydas@gmail.com

Gauta 2015-07-16