

BÖLÜM 16

DEV HÜCRELİ KEMİK TÜMÖRÜNE YAKLAŞIM

Sefa KEY¹

GİRİŞ

Konvansiyonel dev hücreli tümör, tüm primer kemik tümörlerinin %4-5'ini oluşturur. Bu tümör, lokal olarak agresif ve nadiren metastaz yapan bir neoplazm olarak kabul edilir ve yüksek dereceli bir sarkomda malign transformasyona uğrayabilir. Dev hücreli kemik tümörü (DHT), ağırlıklı olarak iskelet maturasyonundan sonra (>20 yıl) uzun tübüler kemiklerin epifiz/metafiz bölgesine yerleşir. En sık tutulan bölgeler distal femur, proksimal tibia ve distal radiusu içerir. Omurgada tutulumu gösterebilir ve kraniyofasiyal kemiklerde son derece nadir görülmektedir (1). Malign transformasyona uğrama potansiyeline sahip, lokal olarak agresif, iyi huylu bir tümördür. Tedavi sonrası nüks oranı %50 kadar çıkabilmektedir. DHT vakalarının %1-3'ünde maligniteye dönüşür ve yaklaşık %5 kadar bir oranında akciğer metastazı yapar (2). Ancak Spinal Dev Hücre Tümörü (SDHT) daha yüksek oranda akciğer metastazı yaptığı bildirilmiştir (2). Morfolojik olarak makrofajlar ve osteoklast benzeri dev hücrelerle içeren bir görünüme sahip neoplastik mononükleer stromal hücrelerden oluşan osteoklastik dev hücreden zengin bir tümördür (3). Sekonder malign DHT'ler, primer malign DHT'lerden daha sıktır ve tipik olarak radyoterapiden sonra veya ameliyattan sonra gelişirler. 2 yıl veya daha uzun bir süre sonra lokal nüks malign transformasyon için prognostik bir faktör olduğu kanıtlanmıştır (4).

Multisentrik DHT son derece nadirdir ve 6 ay içinde birden fazla lezyon ortaya çıktığında senkron veya ilk DHT 'den 6 ay sonra ikinci lezyon ortaya çıktığında metakron olarak adlandırılır. Genellikle daha genç hastaları (yaklaşık 21 yaş) etkiler (5).

Lokal agresif davranışından dolayı, DHT klinik prezentasyonu sıklıkla ilgili eklemde ağrı, şişlik ve hareket bozukluğunu içerir. Ağrı periosteumun genişlemesine neden olan tümör büyümesine bağlıdır. Akut ağrının varlığına genellikle patolojik kırık akla gelmelidir (6).

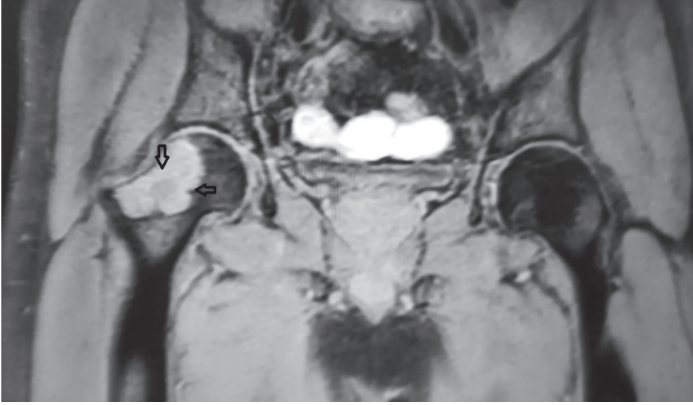
¹ Dr. Öğr. Üyesi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji AD, sefa_key@hotmail.com

DHT için ilk yaklaşım, iyi fonksiyonel sonuçlar amaçlanarak tümörü çıkarmayı ve mümkün olduğu kadar çok kemiği korumayı amaçlayan küretajın yapıldığı eksizyondur (7).

GÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİ

DHT'nin tipik radyolojik özellikleri arasında, kortikal incelleme ve endosteal scalloping oluşumu ile karakterize remodeling izlenmektedir. Periosteal reaksiyon nadir görülmekle birlikte malign transformasyon ve patolojik kırık akılda tutulmalıdır (8). Agresif olmayan tümörler multiloküle ve trabekülasyon sergilerken, agresif tümörler trabekülasyonunu kaybedip korteksi geçerek yumuşak doku uzanımı gösterebilirler (9). Kemik korteksin durumu, radyografilerde görünmeyecek olan kortikal değişikliklerin tanımlanması gibi önemli avantajlara sahip olan ve çok düzlemli bir değerlendirmeye olanak sağlayan bilgisayarlı tomografi (BT) ile daha iyi değerlendirilebilir. İntravenöz kontrast madde sonrasında solid alanlarda tutulum izlenirken, nekrotik ve kistik bölgeler çok az veya hiç kontrastlanma göstermez.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), DHT çoğunlukla T1 ağırlıklı görüntülerde düşük/orta sinyal ve T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal özellikleri gösterir (Resim 1).



Şekil 3. A1: 1. Sütür ankor, A2: 2. Sütür ankor

Resim 1. Koronal yağ baskılanmış T2-W FSE MR görüntüsü, fokal hiperintensite ve hemosiderin birikintileri (ok) ile karakterize edilen kistik bileşenlerle heterojen sinyal yoğunluğunu gösterir

İntravenöz gadolinyum uygulaması genellikle lezyonda heterojen kontrastlanma gösterir ve kistik ve solid bileşenler arasında ayırım yapılmasına izin vererek

primer anevrizmal kemik kisti ile ayırıcı tanı sağlar. MRG aynı zamanda tümörün eklem ve yumuşak uzanımını incelemek için tercih edilen bir yöntemdir. Aynı zamanda biyopsi öncesi değerlendirmede önemli bilgiler verir. Hem T1 hem de T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek miktarda hemosiderin düşük sinyal yoğunluğuna sahip alanlardan sorumludur.

Kemik taramaları multisentrik hastalığın evrelendirilmesine yardımcı olabilir ancak kemik taramasının bulguları, DHT'ye özgü değildir (11).

EVRELEME VE PROGNOZ

DHT ara biyolojik davranışı, doğru teşhis ve terapötik yönetimi sağlama problemini ortaya çıkarmıştır; bu nedenle birkaç evreleme sistemi önerilmiştir. Enneking'in sınıflandırması tümörün dört farklı fazını tanımlayan radyolojik ve histolojik kriterlerin bir kombinasyonuna dayanır; burada ilk üçü iyi huylu bir histolojiyi, dördüncüsü ise sarkomatoz bir lezyonu işaret eder. Campanacci ve ark. sınıflandırmayı konvansiyonel radyografi bulgularına dayalı olarak üç dereceye indirdi: birinci derece (gizli), iyi tanımlanmış bir marjı olan bir lezyona, sklerotik sınırın varlığına ve kortikal tutulumun olmaması, ikinci derecede (aktif), tümör iyi tanımlanmış sınırlara sahipti, ancak incelmış kortikal kemik mevcutken periferik skleroz yoktu; üçüncü derecede, lezyon belirsiz sınırlara sahip, yumuşak doku infiltrasyonu ve korteks erozyonlarını içerir. Bu ve benzeri sınıflandırmaların prognostik önemi, ikinci derece tümörlere kıyasla üçüncü derece tümörlerinde daha yüksek bir lokal nüks oranı gözlemlenmiş olmasına rağmen, net bir prognoz belirlenememiştir (11).

AMELİYAT SONRASI GÖRÜNTÜLEME

Cerrahi prosedüre ve tümörün lokal durumuna göre tedaviden sonra %2.5 ila %45 arasında değişebilen yüksek nüks oranları bildirilmiştir. İntralezyonel küretaj, geniş cerrahi rezeksiyondan daha yüksek nüks oranı ile ilişkilidir. Bu nedenle, tedavi sonrası sıkı radyolojik takip, bölgesel nüksün erken saptanmasında önemli rol oynar. Greft veya polimetilmetakrilat (PMMA) çevresinde kemik rezorpsiyonu, yeni oluşan yumuşak doku kitlesi gibi nüks işaretleri görüntülemeye akılda tutulmalıdır (12). Lokal nüks durumunda, küretaj ve PMMA uygulaması sonrası takip radyografileri tipik olarak, muhtemelen uygun biyopsi planlamasına olanak sağlayan kesitsel BT görüntüleme yapılmalı ve radyolusen alanlara odaklanılmalıdır. MR görüntülemeye, çimento ile küretaj durumunda, T2 ağırlıklı görüntülerde çimentonun komşuluğunda lezyonun yüksek sinyali nüks düşündürür (13).

KLİNİK BULGULAR

Ağrı en sık bulgudur ve kemik yıkımı sonucu meydana gelir. Lezyonun kemik dışına uzanması ve yumuşak dokuda şişlikle beraber ele gelen kitle bulgular arasında olabilir. Ekleme yakın tutulumlarda eklem hareket kısıtlılığı ve hareketle artan ağrı görülür. Eklem efüzyonu ve sinovit de mümkündür. Tanı anında hastaların yaklaşık %12'si patolojik kırıklarla başvurur. Patolojik bir kırıkla başvuru, lokal nüks ve metastatik yayılma riski daha yüksek olan daha agresif lezyonu düşündürür (14).

TEDAVİ / YÖNETİM

Cerrahi tedavi DHT tedavisinde standarttır. Çoğu iyi huylu olduğundan ve genç erişkinlerde ekleme yakın olduğundan, birçok yazar rezeksiyon yerine kemik anatomisini koruyan lezyon içi bir yaklaşımı tercih etmektedir (15). Geniş cerrahi rezeksiyon, intralezyonel küretaj ile karşılaştırıldığında azalmış lokal nüks riski sunar ve nüksüz sağkalım oranını yaklaşık %84'ten %100'e çıkarabilir. Ancak, geniş rezeksiyon, yüksek cerrahi komplikasyon oranları ile ilişkilidir ve rekonstrüksiyon gerektiren fonksiyonel bozukluklar olabilir. İntralezyonel küretajda yüksek hızlı burr ile agresif küretaj önerilir (16). Ayrıca fenol, etanol, sıvı nitrojen ve elektrokoter gibi adjuvanlar lokal adjuvan tedaviler olarak kullanılmıştır, ancak bir lokal adjuvan tedavinin diğerine üstünlüğüne dair bir kanıt yoktur (17). Yüksek hızlı burr ve lokal adjuvan tedavinin kullanımının lokal nüks oranlarını azalttığı bildirilmiştir. Küretaj sırasında kör noktaları azaltmak için tümörün geniş bir kortikal pencereden kürete edilmesi önerilir. Oluşan defektleri doldurmak için polimetilmetakrilat (PMMA), kemik allogreftleri ve hidroksiapatit kullanılabilir. PMMA, ısı etkisine bağlı olarak antitümör etkiye sahip olması, lokal nüksün görüntüleme ile kolayca saptanabilmesi ve erken ağırlık vermenin mümkün olması gibi avantajları vardır. bununla Ancak subkondral kemiği doldurmak için PMMA kullanıldığında, polimerizasyon sırasında üretilen ısı nedeniyle kırıkta hasarı meydana gelebilir. Bu nedenle, subkondral lezyonlar kemik allogreftleri ve PMMA ile doldurulmalıdır (18). Zoledronik asidin DHT'lerin tedavisindeki etkinliği tartışmalıdır. Çeşitli in vitro ve in vivo çalışmalar, zoledronik asidin neoplastik stromal hücreleri, apoptozu ve osteojenik farklılaşmayı inhibe ettiğini göstermiştir (19).

Birkaç çalışma, bisfosfonatlarla karıştırılmış PMMA kullanımının küretaj sonrası lokal nüks oranını azalttığını bildirmiştir. Çok sayıda çalışma, küretajdan önce denosumab uygulamasının lokal nüks oranını artırdığını bildirmiştir (20). Küretaj, en blok rezeksiyondan daha iyi postoperatif ekstremitte fonksiyonu ile ilişki-

lendirilmiştir. Fibula ve distal ulnanın en blok rezeksiyonundan sonra ekstremitte fonksiyonu genellikle iyidir; bu nedenle, fibula veya distal ulnadaki Campanacci evre 1 veya 2 DHT, en blok rezeksiyon için bir endikasyondur (16). Patolojik kırık küretaj için bir kontrendikasyon değildir. Basit kırıklarda küretaj ve plak ile tespit yapılabilir; kırığın iyileşmesi için alçı sabitleme ve ardından küretaj yaklaşımı önerilir. Kırık komplike ise ve plakla sabitlenemiyorsa, genellikle rezeksiyon ve protez veya allogreftlerle rekonstrüksiyon önerilmektedir (21). Distal radius, proksimal femur ve el veya ayakta küretaj sonrası nüks oranları, diğer bölgelere kıyasla daha yüksek görünmektedir. Sıvı-sıvı görünümünün varlığı sekonder anevrizmal kemik kistini düşündürürken, sekonder anevrizmal kemik kisti varlığı küretaj sonrası lokal nüks oranını arttırır. En blok rezeksiyon genellikle kemik yıkımı ve yumuşak doku tutulumu olan Campanacci evre 3 DHT için endikedir. Rezeksiyondan önce denosumab uygulaması tümörü sertleştirebilir, tümör yayılmasını azaltabilir ve lokal nüks oranını azaltabilir; bu nedenle cerrahiye kolaylaştırmak için en blok rezeksiyondan önce denosumab önerilir (22,23).

Pelvik bölgenin karmaşık anatomisi ve DHT'lerin yüksek lokal infiltrasyon kapasitesi nedeniyle, standart bir tedavi prosedürü yoktur. Tedavi seçenekleri arasında küretaj, en blok rezeksiyon ve radyoterapi yer alır (24,25). Sakral DHT, pelvik DHT'den daha yüksek postoperatif nüks oranına sahiptir. Tam veya kısmi sakral rezeksiyon sıklıkla sakral sinir kökünün feda edilmesini gerektirir ve ciddi morbidite oranları vardır (26).

AKCİĞER METASTAZI

Akciğer metastazları, DHT'li hastaların yaklaşık %1-9'unda görülür. Distal radius, Campanacci evre 3 ve lokal nüksler akciğer metastazları ile ilişkilidir (27). DHT'lerden akciğer metastazları olan hastaların %4.5'inde spontan gerileme beklenir. Başlangıçta bekle ve gör yaklaşımıyla tedavi edilen akciğer metastazı olan hastaların %45'inin stabil seyrederek. Denosumab hemen hemen tüm akciğer metastazlarının ilerlemesini inhibe edebilir. Denosumab ile ilişkili komplikasyonlar ortaya çıkarsa metastazektomi önerilir. İnoperabl lezyonları olan veya cerrahiye reddeden hastalarda denosumab yüklemesi yapılmalıdır (28).

MALİGN DEV HÜCRELİ KEMİK TÜMÖRÜ

Malign DHT, tüm DHT'lerin %4'ünü oluşturan primer veya sekonder olarak ayrılır. Primer malign DHT, DHT'nin ilk tanısı ile aynı anda sarkom teşhisi konduğunda doğrulanırken, sekonder malign DHT, daha önce cerrahi, radyoterapi veya denosumab ile tedavi edilmiş DHT'nin transformasyonu ile oluşur (29). Yal-

nızca görüntüleme bulgularına dayanarak sekonder malign DHT'den şüphelenmek zordur. Akciğerlere metastaz yapan DHT'lerden malign transformasyon için şüphelenilmelidir. Malign transformasyon süresi <1 yıl olan vakalar, muhtemelen başlangıçta primer malign DHT vakalarıdır. Lokalize malign DHT için geniş rezeksiyon ve (neo-)adjuvan kemoterapi önerilir.

SONUÇ

2020 yılında Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasına göre, DHT orta derecede malignite olarak sınıflanmıştır. H3F3A mutasyonunun DHT için spesifik bir belirteç olduğu bulundu. Küretaj, DHT için standart tedavidir. Küretaj, iyi fonksiyonel sonuçlar elde etmek için lokal nüks göz önüne alınarak uygulanmalıdır. Patolojik kırıkların varlığı küretaj için bir kontrendikasyon değildir. Pelvis ve omurgadaki DHT için en blok rezeksiyon ile birlikte preoperatif olarak denosumab uygulanmalıdır. Akciğer metastazları için bekle ve gör yaklaşımının benimsenmesi ve ardından büyüyen lezyonları kontrol etmek için denosumab uygulanması önerilir. Geç lokal nüks malign transformasyon olarak düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Hartmann W, Harder D, Baumhoer D. Giant Cell-Rich Tumors of Bone. *Surg Pathol Clin.* 2021;14(4):695-706. doi:10.1016/j.path.2021.06.010
2. Donthineni R., Boriani L., Ofluoglu O., Bandiera S. Metastatic behaviour of giant cell tumour of the spine. *Int. Orthop.* 2009;33:497-501. doi: 10.1007/s00264-008-0560-9.
3. Siegal G.P.H.M., Bloem J.L., Cates J.M.M. WHO Classification of Tumors 5th Edition Soft Tissue and Bone Tumors. 5th ed. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2020.
4. Tsukamoto S., Righi A., Mavrogenis A.F., Akahane M., Honoki K., Tanaka Y., Donati D.M., Errani C. Late local recurrence of bone giant cell tumors associated with an increased risk for malignant transformation. *Cancers.* 2021;13:3644. doi: 10.3390/cancers13143644.
5. Amanatullah D.F., Clark T.R., Lopez M.J., Borys D., Tamurian R.M. Giant cell tumor of bone. *Orthopedics.* 2014;37:112-120. doi: 10.3928/01477447-20140124-08.
6. Lucas D.R. Giant Cell Tumor of Bone. *Surg. Pathol. Clin.* 2012;5:183-200. doi: 10.1016/j.path.2011.07.012.
7. Montgomery C, Couch C, Emory CL, Nicholas R. Giant Cell Tumor of Bone: Review of Current Literature, Evaluation, and Treatment Options. *J Knee Surg.* 2019;32(4):331-336. doi:10.1055/s-0038-1675815
8. Turcotte R.E. Giant cell tumor of bone. *Orthop. Clin. North Am.* 2006;37:35-51. doi: 10.1016/j.ocl.2005.08.005.
9. Chakarun C.J., Forrester D.M., Gottsegen C.J., Patel D.B., White E.A., Matcuk G.R. Giant cell tumor of bone: Review, mimics, and new developments in treatment. *Radiographics.* 2013;33:197-211. doi: 10.1148/rg.331125089.
10. Zhou Z, Li Y, Wang X, Hu J, Kuang M, Wang Z, Li S, Xu W, Xiao J. ALCAM+ stromal cells: role in giant cell tumor of bone progression. *Cell Death Dis.* 2018 Feb 20;9(3):299.
11. Mavrogenis A.F., Igoumenou V.G., Megaloikononimos P.D., Panagopoulos G.N., Papagelopoulos P.J., Soucacos P.N. Giant cell tumor of bone revisited. *Sicot-J.* 2017;3:54. doi: 10.1051/sicotj/2017041.

12. Wang C.S., Lou J.H., Liao J.S., Ding X.Y., Du L.J., Lu Y., Yan L., Chen K.M. Tumore osseo a cellule giganti recidivante: Caratteristiche radiologiche e fattori di rischio. *Radiol. Med.* 2013;118:456–464. doi: 10.1007/s11547-012-0860-4.
13. Parmeggiani A, Miceli M, Errani C, Facchini G. State of the Art and New Concepts in Giant Cell Tumor of Bone: Imaging Features and Tumor Characteristics. *Cancers (Basel)*. 2021;13(24):6298.
14. Hoeffel JC, Galloy MA, Grignon Y, Chastagner P, Floquet J, Mainard L, Kadiri R. Giant cell tumor of bone in children and adolescents. *Rev Rhum Engl Ed.* 1996 Oct;63(9):618-23.
15. Rock M. Curettage of giant cell tumor of bone. Factors influencing local recurrences and metastasis. *Chir Organi Mov.* 1990;75(1 Suppl):204-205.
16. Errani C., Ruggieri P, Asenzio M.A.N., Toscano A., Colangeli S., Rimondi E., Rossi G., Longhi A., Mercuri M. Giant cell tumor of the extremity: A review of 349 cases from a single institution. *Cancer Treat. Rev.* 2010;36:1–7. doi: 10.1016/j.ctrv.2009.09.002.
17. Errani C., Tsukamoto S., Ciani G., Donati D.M. Present day controversies and consensus in curettage for giant cell tumor of bone. *J. Clin. Orthop. Trauma.* 2019;10:1015–1020. doi: 10.1016/j.jcot.2019.09.017.
18. Benevenia J, Rivero S.M., Moore J, Ippolito J.A., Siegeman D.A., Beebe K.S., Patterson F.R. Supplemental bone grafting in giant cell tumor of the extremity reduces nononcologic complications. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2017;475:776–783. doi: 10.1007/s11999-016-4755-x.
19. Yang T, Zheng X.F, Li M., Lin X., Yin Q.S. Stimulation of osteogenic differentiation in stromal cells of giant cell tumour of bone by zoledronic acid. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2013;14:5379–5383. doi: 10.7314/APJCP.2013.14.9.5379.
20. Errani C, Tsukamoto S, Leone G, et al. Denosumab May Increase the Risk of Local Recurrence in Patients with Giant-Cell Tumor of Bone Treated with Curettage. *J Bone Joint Surg Am.* 2018;100(6):496-504. doi:10.2106/JBJS.17.00057
21. Tsukamoto S, Mavrogenis AF, Tanzi P, et al. Similar local recurrence but better function with curettage versus resection for bone giant cell tumor and pathological fracture at presentation. *J Surg Oncol.* 2019;119(7):864-872. doi:10.1002/jso.25391
22. Medellin MR, Fujiwara T, Tillman RM, et al. Prognostic factors for local recurrence in extremity-located giant cell tumours of bone with pathological fracture. *Bone Joint J.* 2018;100-B(12):1626-1632. doi:10.1302/0301-620X.100B12.BJJ-2018-0189.R2
23. Boriani S, Cecchinato R, Cuzzocrea F, Bandiera S, Gambarotti M, Gasbarrini A. Denosumab in the treatment of giant cell tumor of the spine. Preliminary report, review of the literature and protocol proposal. *Eur Spine J.* 2020;29(2):257-271. doi:10.1007/s00586-019-05997-0
24. Sanjay BK, Frassica FJ, Frassica DA, Unni KK, McLeod RA, Sim FH. Treatment of giant-cell tumor of the pelvis. *J Bone Joint Surg Am.* 1993;75(10):1466-1475. doi:10.2106/00004623-199310000-00007
25. Chakravarti A, Spiro IJ, Hug EB, Mankin HJ, Efird JT, Suit HD. Megavoltage radiation therapy for axial and inoperable giant-cell tumor of bone. *J Bone Joint Surg Am.* 1999;81(11):1566-1573. doi:10.2106/00004623-199911000-00008
26. Li D, Guo W, Tang X, Ji T, Zhang Y. Surgical classification of different types of en bloc resection for primary malignant sacral tumors. *Eur Spine J.* 2011;20(12):2275-2281. doi:10.1007/s00586-011-1883-6
27. Wang J, Liu X, Yang Y, et al. Pulmonary metastasis of giant cell tumour: a retrospective study of three hundred and ten cases. *Int Orthop.* 2021;45(3):769-778. doi:10.1007/s00264-020-04907-0
28. Tsukamoto S, Ciani G, Mavrogenis AF, et al. Outcome of lung metastases due to bone giant cell tumor initially managed with observation. *J Orthop Surg Res.* 2020;15(1):510. Published 2020 Nov 7. doi:10.1186/s13018-020-02038-1
29. Liu W, Chan C.M., Gong L., Bui M.M., Han G., Letson G.D., Yang Y., Niu X. Malignancy in giant cell tumor of bone in the extremities. *J. Bone Oncol.* 2021;26:100334. doi: 10.1016/j.jbo.2020.100334.