

Laboratorinė medicina.
2021, t. 23, Nr. 2(88), p. 114–125.

Gigantinių ląstelių navikų gydymo metodai ir jų pasirinkimo įtaka onkologinėms bei funkcinėms baigtims. Literatūros apžvalga

Dovilė Giršvildaitė¹
Vytautas Tutkus²
Valerija Jablonskienė³

Santrauka

Darbo tikslas. Apibūdinti ir palyginti mokslinėje literatūroje aprašomus gigantinių ląstelių navikų gydymo metodus bei jų įtaką onkologinėms ir funkcinėms baigtims.

Darbo metodika. Publikacijų paieška atlikta naudojant tarptautines duomenų bazines: *NCBI*, *PubMed*, *ResearchGate* ir *ScienceDirect*. Paieškai naudoti reikšminiai žodžiai: *denozumabas*, *gigantinių ląstelių kaulų navikas*, *gigantinių ląstelių navikas*, *kiuretažas*, *rezekcija*. Gigantinių ląstelių navikų gydymo metodai aprašyti ir palyginti remiantis recidyvų rizikos dažniu bei funkcinio įvertinimu pagal Raumenų ir kaulų navikų draugijos skalę.

Rezultatai. Gigantinių ląstelių navikai yra nepiktybiniai mezenchiminės kilmės fibroblastiniai augliai, kurių histologinį pagrindą sudaro didelės, daugiabranduolės, osteoklastus panašios ląstelės. Optimalaus gigantinių ląstelių navikų gydymo metodo pasirinkimas yra individualus, nes trūksta standartinį gydymą reglamentuojančių gairių. Chirurginis gydymas išlieka aukso vertės standartu. Dauguma pacientų gydomi kiuretažu arba rezekcija. Kiuretažas dažniausiai atliekamas žemesnių stadijų navikams, tačiau minkštųjų audinių įtraukimas ir patologiniai kaulų lūžiai nėra kiuretažo kontraindikacija. Rezekcija dažniausiai rekomenduojama aukštesnių stadijų bei anatomiškai sudėtingų lokalizacijų navikams. Siekiant sumažinti recidyvų dažnį, naudojami įvairūs chirurginio gydymo adjuvantai. Visi adjuvantai yra panašiai veiksmingi. Nors rezekcija lemia mažesnį recidyvų dažnį, kiuretažo funkciniai rezultatai yra geresni. Dažniausi operuotos srities rekonstrukciniai metodai po kiuretažo yra cementavimas arba kaulų transplantato įterpimas, o po rezekcijos – sąnario protezavimas arba rekonstrukcija kaulo transplantatu. Optimalus rekonstrukcinės technikos pasirinkimas įvairių autorių vertinamas skirtingai. Rekonstrukcija cementu lemia mažesnį recidyvų dažnį, o kaulo transplantato įterpimas – geresnius funkcinis rezultatus. Alternatyvūs neoperabilių gigantinių ląstelių navikų gydymo metodai yra spindulinė terapija, naviką maitinančių kraujagyslių embolizavimas bei sisteminė terapija denozumabu. Žymenų paieška taikinių terapijai tebėra aktualus mokslinių studijų objektas.

Reikšminiai žodžiai: denozumabas, gigantinių ląstelių kaulų navikas, gigantinių ląstelių navikas, kiuretažas, rezekcija.

¹Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas
El. paštas:
dovile.girsvildaite@mf.stud.vu.lt

²Vilniaus universiteto
Medicinos fakulteto Klinikinės
medicinos instituto Reumatologijos,
traumatologijos-ortopedijos
ir rekonstrukcinės chirurgijos klinika
El. paštas: vytautas_tutkus@yahoo.com

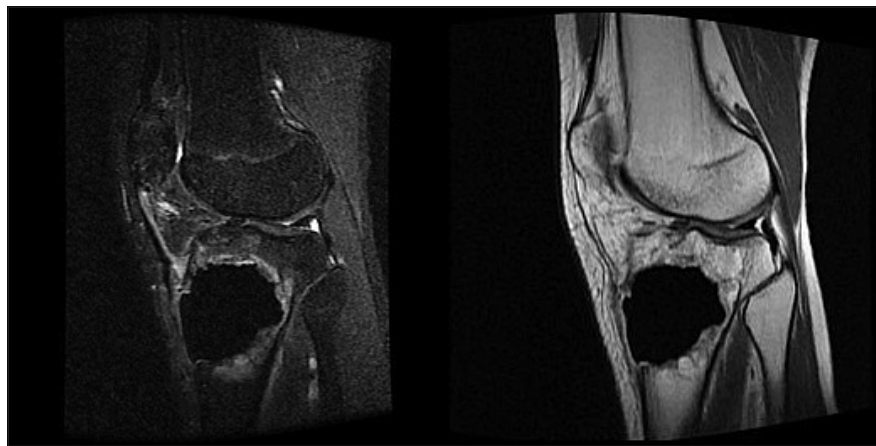
³Vilniaus universiteto Biomedicinos
mokslų instituto Fiziologijos,
biochemijos, mikrobiologijos ir
laboratorinės medicinos katedra

IVADAS

Kaulų gigantinių ląstelių naviką 1818 m. pirmieji aprašė Cooperis ir Traversas. Dėl naviko ląstelių panašumo į osteoklastus anksčiau šis navikas vadintas osteoklastoma [1–4]. Dabar jau žinoma, kad gigantinių ląstelių navikai (GLN) yra mezenchiminės kilmės fibroblastiniai augliai, kurių histologinį pagrindą sudaro didelės, daugiabrandoelės, į osteoklastus panašios ląstelės [1, 3]. Nors GLN yra nepiktybiniai osteolitiniai navikai, jie pasižymi sparčiu augimu ir plitimu, dideliu kaulų struktūros ir sąnarių pažeidimu bei dažniais recidyvais (0–75 %). Retais atvejais šie navikai gali metastazuoti, todėl yra laikomi pusiau piktybiniais [1, 2, 4–17].

Būdingiausia GLN lokalizacija (~85 %) yra subrendusio skeleto ilgųjų kaulų metafizės-epifizės ir epifizės sritys. Yra įrodyta, kad suaugusiems asmenims, kurių epifizinės zonos jau yra sukaulėjusios, navikas iš pradžių atsiranda metafizėje ir plečiasi iki epifizės [1, 3, 4, 6–9, 11–15, 18–23]. Navikas dažnai plečiasi ir iki subchondrinio kaulo ar net apima sąnario kremzlę. Sąnarys ir (ar) jo kapsulė pažeidžiami retai [1, 6, 7, 9, 19, 24, 25]. Nors GLN dažniausiai pažeidžia brandaus skeleto ilguosius kaulus, jis gali atsirasti ir ašiniame skelete bei retkarčiais išsivystyti vaikams [6, 8, 18, 19, 22].

Dažniausiai pažeidžiami distalinis šlaunikaulis (23–30 %), proksimalinis blauzdikaulis (20–25 %), distalinis stipinkaulis (10–12 %), proksimalinis žastikaulis (4–8 %) ir kryžkaulis (4–9 %). Kitos, retesnės lokalizacijos yra proksimalinis šlaunikaulis, distalinis blauzdikaulis ir šėvikaulio galva. Plokščiuosius kaulus GLN pažeidžia ~15 % atvejų, iš jų ~10 % sudaro stuburo / dubens GLN. Plaštakų ir pėdų GLN (kitai dar vadinamas smulkiųjų kaulų GLN) pasitaiko retai (iki 5 %). Paprastai GLN pažeidimai būna pavieniai, tačiau mažiau nei 1 % atvejų (dažniau jaunesniems asmenims) pasitaiko dauginių pažeidimų. Jiems būdingos atipinės lokalizacijos: smulkieji plaštakų ir pėdų kaulai, kulnakaulis ir šokikaulis, slankstelių kūnai, girknelė, ilgųjų kaulų metafizės-diafizės sritys. Yra įvairių teorijų apie dauginių GLN atsiradimo mechanizmą: naviko išplitimas į gretimas struktūras, jatrogeninis naviko pasisklidimas, gerybinės metastazės, piktybinė transformacija ir *de novo* formavimasis. Dauginiai pažeidimai gali atsirasti sinchroniškai arba metachroniškai [1–7, 9, 10, 14, 18–22, 26–31].



1 pav. Blauzdikaulio proksimalinio galo gigantinių ląstelių navikas. Magnetinio rezonanso vaizdas

Fig. 1. A giant cell tumor of proximal tibia. Magnetic resonance image



2 pav. Blauzdikaulio distalinio galo ir šokikaulio gigantinių ląstelių navikas. Magnetinio rezonanso vaizdas

Fig. 2. A giant cell tumor of distal tibia and talus. Magnetic resonance image

GLN metastazavimas nėra dažnas, tačiau 1–9 % pacientų, sergančių GLN, metastazių atsiranda (didesnis dažnis pastebimas po pakartotinių recidyvų (6–15 %)). Jos histologiškai nesiskiria nuo pirminio naviko. GLN dažniausiai metastazuoja į plaučius (2–11 %). Plaučių metastazės skirstomos į tris grupes: stabilios arba spontaniškai regresuojančios, lėtai augančios ir sparčiai augančios. Vidutinis laikotarpis nuo naviko atsiradimo iki metastazių plaučiuose nustatymo yra maždaug 18–48 mėnesiai. Plaučių metastazių rizika didesnė jaunesniems pacientams, taip pat asmenims, turintiems gretutinių ligų, sergan-

3 pav. Stipinkaulio distalinio galo gigantinių ląstelių navikas, neišplitęs už sąnario ribų. Rentgeno vaizdas

Fig. 3. A giant cell tumor of distal radius that has not extended beyond the border of the joint. X-ray image





4 pav. Gigantinių ląstelių navikas apatiniame žandikaulyje. Kompiuterinės tomografijos nuotrauka

Fig. 4. A giant cell tumor of the lower jaw. Computed tomography image

tiems atipinių lokalizacijų, recidyvavusių ar III stadijos GLN. Daug rečiau GLN metastazuoja į kitus kaulus, odą, minkštuosius audinius, krūtis ir endobronchinį medį. Limfmazgiai pažeidžiami itin retai. Metastazės daug dažniau yra gerybinės nei agresyviai invazyvios [1–10, 13–16, 18, 20, 26, 29–32]. Yra nuomonių, kad plaučių metastazių mechanizmas yra embolija naviko audinių ir embolo implantacija dar prieš arba jau atliekant kiuretažą. Plitimą limfiniais takais taip pat galima paaiškinti daugybinėmis operacijomis [3, 8, 26].

Nedidelei daliai pacientų pasitaiko spontaniinė piktybinė GLN transformacija (naviko malignizacija). Ji gali būti pirminė (iki 3 %) arba antrinė (5–10 %). Pirminės piktybinės transformacijos priežastys, deja, nėra žinomos. Paprastai ji atsiranda šalia gerybinio GLN. Antrinė piktybinė transformacija gali būti paskatinta chirurgijos ar radioterapijos. Paprastai ji atsiranda gydymo vietoje. Piktybinei transformacijai išsivystyti dažniausiai prireikia nuo 4 iki 40 metų. Ji yra siejama su bloga prognoze (5 metų išgyvenimas 50 % atvejų) [3, 4, 6–8, 14, 17, 18, 20, 31]. Piktybinę transformaciją atpažinti vien radiologiniais tyrimais yra sunku. Kartais net histologinis tyrimas neduoda rezultatų, nes biopsinėje medžiagoje randama ir gerybinio naviko audinio zonų. Piktybinę transformaciją galima įtarti biopsi-

nėje medžiagoje pastebėjus branduolių atipiją ar piktybinį osteido formavimąsi (primena didelio piktybiškumo laipsnio sarkomą) [3, 7, 17, 20]. Dažniausi piktybinės transformacijos variantai: osteosarkoma, fibrosarkoma, piktybinė fibrozinė histiocitoma [8].

Jungtinėse Amerikos valstijose gigantinių ląstelių navikai sudaro iki 3–10 % pirminių kaulų navikų ir apie 20 % gerybinių kaulų auglių [1–8, 10, 11, 13, 14, 17, 19–21, 24–26, 33]. Bendras metinis sergamumas pasaulyje svyruoja nuo 1 iki 6 atvejų 10 milijonų žmonių [8]. GLN osteolitinius kaulų pažeidimus dažniausiai sukelia 20–55 metų asmenims [1–4, 6–10, 13, 14, 17–20, 24, 26–28, 30]. Kelių autorių teigimu, moterims (ypač jaunesnio amžiaus) šie navikai yra kiek dažnesni nei vyrams (1:1,1–1:1,5) [1–4, 6–8, 10, 14, 18–20]. Nors GLN serga visų rasų žmonės, šis navikas daug dažnesnis Kinijos ir Pietų Indijos populiacijose [7].

GLN priežastys nėra žinomos, taip pat nenustatyta su GLN susijusių rizikos veiksnių. Visgi tarp pacientų (ypač turinčių kaukolės, veido kaulų, dubens ar stuburo GLN) giminaičių dažniau aptinkama Pedžeto liga [4, 7, 14, 17]. Genetiškai 80 % GLN sergančių individų turi telomerinių asociacijų anomalijų (telomerinė asociacija yra citogenetinis reiškiny, kurio metu chromosomų galai susilieja sudarydami dicentrinę, daugiacentrę ir žiedinę

chromosomas), kurios aptinkamos 50 % naviko ląstelių [1, 7, 8, 20]. Taip pat yra hipotezė, kad GLN kilmė gali būti siejama su kaulo sužalojimu, nes kai kuriais atvejais GLN atsiranda ankstesnių traumų vietose. Gali būti, kad dėl hemoragijos susitelkę monocitai ir plazmos baltymai inicijuoja stromos ląstelių aktyvaciją, o tai, savo ruožtu, skatina gigantinių daugiabranduolių ląstelių formavimąsi ir virsmą aktyviais osteoklastais [8].

Kadangi GLN yra itin reti, tokioje mažoje populiacijoje kaip Lietuva jie diagnozuojami dar rečiau, nei nurodo bendras metinis sergamumas pasaulyje. Prioritetinės šių navikų gydymo technikos pasirinkimas Lietuvoje skiriasi ne tik tarp klinikinių centrų, bet ir tarp tų pačių klinikinių centrų Ortopedijos-traumatologijos bei Plastinės ir rekonstrukcinės chirurgijos skyrių. Atsižvelgiant į tai, atsiranda poreikis surinkti ir susisteminti daugiau informacijos apie GLN, kartu išanalizuojant optimalius šių navikų gydymo metodus bei jų lemiamas gydymo baigtis. Šio darbo tikslas – apibūdinti ir palyginti mokslinėje literatūroje aprašomus gigantinių ląstelių navikų gydymo metodus bei jų įtaką onkologinėms ir funkcinėms baigtims.

DARBO METODIKA

Publikacijų paieška atlikta naudojant tarptautines duomenų bazes: *NCBI*, *PubMed*, *ResearchGate* ir *ScienceDirect*. Paieškai naudoti reikšminiai žodžiai: denozumabas, gigantinių ląstelių kaulų navikas, gigantinių ląstelių navikas, kiuretažas, rezekcija. Pirminei analizei atrinktos ne senesnės nei 2009 m. publikacijos anglų kalba. Atmesti straipsniai, tiesiogiai nesusiję su gigantinių ląstelių navikais, bei straipsniai, nagrinėjantys kitos histopatologinės kilmės panašius kaulų navikus. Galutinei literatūros analizei atrinkti 35 moksliniai straipsniai. Kaip papildomi literatūros šaltiniai įtraukti 2 aktualius farmacinius preparatus aprašantys straipsniai bei 1 darbo temą atitinkantis straipsnis lietuvių kalba. GLN gydymo metodai aprašyti ir palyginti remiantis recidyvų rizikos dažniu bei funkcinio įvertinimu pagal MSTS skalę.

GLN PATOGENEZĖ

Gerybiniame kaulų GLN randamos trijų tipų ląstelės:

- I tipo ląstelės yra vienbranduolės verpstės formos ląstelės, atrodančios kaip intersticiniai fibroblastai, ga-

minančios kolageną ir galinčios daugintis. Manoma, kad šios ląstelės formuoja GLN stromą. I tipo ląstelės pasižymi kai kuriomis mezenchiminio kaulinio ląstelių ypatybėmis, kurios leidžia manyti, kad jos yra osteoblastinės kilmės ir galėtų anksti diferencijuotis į osteoblastus.

• II tipo ląstelės taip pat yra vienbranduolės intersticinės ląstelės, tačiau jos primena monocitų / makrofagų šeimą, ekspresuoja jai būdingus žymenis, tad, tikėtina, yra atkeliaavusios iš periferinio kraujo srauto. Manoma, kad šios ląstelės yra naviko gigantinių daugiabranduolių ląstelių pirmtakai.

• III tipo ląstelės yra gigantinės daugiabranduolinės ląstelės. Jos yra laikomos reaktyviais makrofagais, kurie igijo osteoklastinį aktyvumą dėl naviko stromos ląstelių stimuliacijos ir kaulinės aplinkos. Gigantinės daugiabranduolinės ląstelės pasižymi osteoklastus panašiomis savybėmis ir turi panašią morfologiją. Joms būdingi fermentai, kurie skatina kaulų rezorbciją, įskaitant rūgštinę fosfatazę ir II tipo karboanhidrazę [1, 3, 8, 13, 17, 22].

Sąveika tarp šių ląstelių populiacijų atlieka pagrindinį vaidmenį GLN patogenezėje [17].

Manoma, kad pagrindinė patogenezės ašis yra susijusi su receptorių aktyvatoriaus NF kapa B ligandais (RANKL) ir jų receptoriais (RANK). Daugiabranduolėms navikinėms ląstelėms būdinga RANK receptoriųraiška. Šiuos receptorius aktyvina navikinių stromos ląstelių išskiriami citokinai – RANK ligandai (RANKL) [1, 3, 7–9, 15, 18, 20, 22, 23, 34]. Svarbų vaidmenį osteoklastogenezėje atlieka ir makrofagų kolonijas stimuliuojantis faktorius (M-CSF) [1, 8, 20].

Navikinės stromos ląstelės ekspresuoja RANKL, SDF-1 (stromos kilmės faktorius 1), MCP-1 (monocitų chemotaksio baltymas 1), M-CSF (makrofagų kolonijas stimuliuojantis faktorius) ir VEGF (kraujagyslių endotelio augimo faktorius), kurie skatina vienbranduolių osteoklastų pirmtakų – monocitų, kuriems būdinga CD68 (diferenciacijos klasterio 68) ir kitų įvairių makrofagų žymenų bei VEGFR1 (kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus receptoriaus 1) ekspresija, – pritraukimą iš kraujo. Veikiami M-CSF, vienbranduoliai osteoklastų pirmtakai proliferuoja, diferencijuojasi ir pradeda ekspresuoti RANK receptorių. Veikiami RANKL, jie susilieja į vieną taip suformuodami į osteoklastus panašias daugiabranduoles gigantines ląsteles. Dėl RANK ir RANKL sąveikos suaktyvinatos gignatinės ląstelės prisideda prie

kaulų rezorbcijos bei remodeliacijos proceso. Jos ekspresuoja katepsiną K ir vakuolinę H⁺ ATPazę, dėl kurių skaido kaulų organinius ir hidroksipatitinius komponentus, taip sukeldamos kaulų osteolizinį pažeidimą. Be to, aktyvuoti osteoklastai, savo ruožtu, atpalaiduoja naviko augimo faktorius į kaulų mikroaplinką ir skatina tolesnį naviko augimą [1, 3, 7–9, 14, 20].

Izoliavus neoplazinės stromos ląsteles *in vitro* (eliminavus gigantines daugiabranduoles ląsteles), jos greitai praranda gebėjimą ekspresuoti RANKL. Tai sukuria prielaidą, kad galbūt RANKL ekspresija yra nuo ląstelės aplinkos priklausomas, bet ne privalomas navikinis požymis [8, 17]. Yra įrodymų, kad egzistuoja ir tirpus RANKL, kuris gali sąlygoti daugiabranduolių gigantinių ląstelių susidarymą per parakrininį mechanizmą, kadangi pacientų, sergančių GLN, kraujo serume pastebėtas padidėjęs RANKL lygis [9].

Taip pat yra keletas nuo RANK ir RANKL nepriklausomų osteoklastogenezės mechanizmų, kuriuose dalyvauja kiti naviko stromos ląstelių ekspresuojami citokinai (interleukinas 6 (IL-6), interleukinas 8 (IL-8), interleukinas 11 (IL-11), interleukinas 17 (IL-17), interleukinas 34 (IL-34), bazinis fibroblastų augimo faktorius (b-FGF), naviko nekrozės faktorius (TNF- α), kraujagyslių endotelio augimo faktorius (VEGF), makrofagų kolonijas stimuliuojantis faktorius (M-CSF), katepsinas K), chemokinai (transformuojantis augimo faktorius beta 1 (TGF- β 1) ir stromos kilmės faktorius 1 (SDF-1)) bei fermentai (matricos metaloproteinazė 9 (MMP-9) ir matricos metaloproteinazė 13 (MMP-13)) [8, 20]. VEGF ekspresija yra tikėtina naviko padidėjusios vaskuliarizacijos ir polinkio kraujuoti priežastis [9]. Katepsinas K yra pagrindinė proteazė, ekspresuojama vien tik į osteoklastus panašiose gigantinėse ląstelėse, kurios aktyviai absorbuoja kaulus, todėl vyksta su GLN susijusi osteolizė. Katepsino K ekspresija gigantinėse ląstelėse gali būti nulemta padidėjusios transkripcijos faktoriaus CCAAT / stipriklį jungiančio baltymo (C/EBP) ekspresijos, tačiau tiksli etiologija vis dar nėra aiški [20]. Neoplazinės mononuklearinės stromos ląstelės taip pat ekspresuoja epidermio augimo faktoriaus receptorių (EGFR), kuris palaiko stromos ląstelių proliferaciją ir, veikiant makrofagų kolonijas stimuliuojančiam faktoriui (M-CSF), skatina osteoklastogenezę [20]. Epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (EGFR) eks-

presija dažniau pastebėta recidyvų ir metastazavusios ligos atveju, kas rodo, kad ji gali būti susijusi su ligos progresavimu [20].

Pastebima, kad osteoklastogenezė ir daugiabranduolių gigantinių ląstelių, galinčių sukelti lakuninę kaulų rezorbciją, formavimąsi skatina ir kiti citokinai bei augimo faktoriai, įskaitant proliferaciją indukuojantį ligandą, B-ląsteles aktyvuojantį faktorių, nervų augimo faktorių bei į insuliną panašų augimo faktorių I ir II (IGF-I ir IGF-II). Nors šie RANKL pakaitalai yra mažiau reikšmingi, jie gali būti alternatyvūs GLN terapiniai taikiniai [20]. Reikšmingas į insuliną panašaus augimo faktoriaus I ir II (IGF-I ir IGF-II) aktyvumas yra II ir III tipo ląstelėse, bet jo nėra I tipo ląstelėse. Manoma, kad šie veiksniai yra svarbūs GLN vystymosi ir reguliaciniams procesams [1]. Nors esminė GLN patogenezė jau žinoma, labai svarbu išsiaiškinti kitus GLN patogenezės veiksnius, kad būtų galima kurti naujus šio lokaliai destruktivaus pirminio kaulinio naviko gydymo būdus [1, 8].

GLN KLINIKA IR DIAGNOSTIKA

Dėl spartaus augimo ir osteolizinio poveikio kaului atsiranda vietinis patinimas, jaučiamas vis stiprėjantis skausmas. Tai dažniausiai pasireiškiantys simptomai. Ilgainiui prarandama pažeistos srities atraminė ir judinamoji funkcija. Retkarčiais gali būti matoma minkštųjų audinių masė arba guzas, atsirandantis dėl kaulo žievės pažeidimo ir naviko progresavimo už kaulo ribų. GLN dažnai aptinkamas arti sąnario, todėl galimas judesių diapazono sumažėjimas ir sinovitas [1, 3, 6–10, 14]. Paraspinaliniai navikai gali lemti neurologinę simptomatiką [3, 7, 8, 17]. Simptomų trukmė svyruoja nuo 2 iki 6 mėnesių [3, 7].

Kai kurie pacientai neturi jokių simptomų, tad navikas dažnai aptinkamas atsitiktinai arba dėl patologinio lūžio [3, 8, 14]. Patologiniai kaulų lūžiai pasitaiko maždaug trečdaliui pacientų. 10–30 % pacientų patologinių kaulų lūžių jau turi dar iki patvirtinant GLN diagnozę. Jie siejami su didesne kaulo destrukcija ir blogesne prognoze. Dalis autorių mano, kad patologiniai kaulų lūžiai rodo didesnę vietinio pasikartojimo ir metastazavimo riziką [1, 3, 7, 17, 20].

Tiksliai diagnostikai reikalinga daugiadisciplinė vertinimo sistema, apimanti radiologinius, histopatologinius ir klinikinius požymius [20]. Įprastos rentgenogramos, kompiuterinė tomografija (KT) ir kontrastinio

magnetinio rezonanso tomografija (MRT) yra svarbiausi radiologiniai tyrimai diagnozuojant GLN, nustatant naviko stadiją, vertinant reakciją į sisteminį gydymą ir nustatant vietinį recidyvą [1, 3, 6, 7, 13, 20].

Rentgenogramose GLN matomas kaip aiškių ribų destruktinė ertmė. Tai permatomas, ekscentriškai išsidėstęs kaulo pažeidimas. Paprastai naviko matricoje nėra matomų osteoblastinio aktyvumo požymių (kaulo mineralizacijos). Pažeidimo pakraštyje matoma siaura pereinamoji zona (angl. *narrow zone of transition*). Jai, priešingai nei daugeliui kitų gerybinių ar senų/ neaktyvių pažeidimų, trūksta sklerozinio krašto. Esant agresyvesniems pažeidimams gali būti pakilęs antkaulis, plati pereinamoji zona su naviko prasiveržimu per kaulo žievę ir išplitimu į aplinkinius minkštuosius audinius. Jei dėl metastazių ar recidyvo GLN aptinkamas minkštuosiuose audiniuose, gali būti matomi periferiniai kalkėjimai [1, 3, 4, 7, 9, 14, 17, 18, 20, 26, 31].

KT diagnostškai svarbi kaulinio pažeidimo apimčiai įvertinti, naviko matricos mineralizacijos nebuvimui, kaulo žievės suplonėjimui, antkaulio reakcijai, patologiniams lūžiams bei tolimosioms metastazėms aptikti [3, 9, 14, 17, 20]. Vietinio naviko stadijai nustatyti atliekamas MRT. Jis informatyvesnis minkštųjų audinių ar neurovaskulinei invazijai aptikti. Prieš planuojant operaciją, tiksliai naviko apimčiai (ir išplitimui į aplinkinius minkštuosius audinius) nustatyti rekomenduojama atlikti kontrastinį MRT. Esminis GLN požymis MRT vaizduose – lokaliai sumažėjęs kaulo tankis. GLN osteolizinis pažeidimas matomas kaip mažo-vidutinio (T1) arba vidutinio-didelio (T2, STIR) intensyvumo, homogeniškos struktūros, aiškių ribų darinys. Mažo signalo intensyvumo zonas galima pastebėti dėl hemosiderino sankaupos (ypač *Gradient echo* sekose). Esant antrinėms aneurizminėms kaulų cistoms bei hemoragijoms tarp cistinių ertmių, MRT vaizduose matomas skystis (angl. *fluid-fluid levels*) [3, 4, 7, 9, 14, 17, 20, 31].

Radionuklidiniai tyrimai, tokie kaip FDG-PET (fluorodeoksigliukozės pozitronų emisijos tomografija) ir Tc-99m MDP scintigrafija (scintigrafija su technecijaus 99m-metil-difosfonatu), atliekami naviko stadijai nustatyti, naviko angiogenezei ir metabolizmui įvertinti. GLN metabolizmo tyrimai pagrįsti tuo, kad šis navikas išskiria didelius kiekius transmembraninių nuo ATP (adenozino trifosfato) priklausančių protonų pompų pernašos

baltymų [6, 9, 14, 17]. Tc-99m MDP scintigrafija rodo padidėjusį radiokatoriaus įsisavinimą pažeidimo periferijoje (reaktyvus arba hipereminis kaulas aplink naviką), tačiau centrinės pažeidimo dalys dažnai būna fotopeinės (dėl osteolizės ar centrinės nekrozės). Deja, šis radiologinis tyrimas nėra specifiškas GLN ir naudingas tik vertinant dauginius navikus ar GLN metastazes [3, 4, 7].

Naviko stadiją reikia žinoti tam, kad būtų galima numatyti operacijos apimtį. GLN stadija apibrėžiama remiantis Jaffe (1940 m.), Enneking (1980 m.) arba Campanacci (1987 m.) klasifikacijomis [1, 3, 7–9, 13, 14, 20]. Analizuojant radiologinius tyrimus dėmesys atkreipiamas į vietiskai agresyvių augimą, pažeidimo ribų aiškumą, kaulo žievės pažeidimą bei plitimą į aplinkinius audinius [17]. Remiantis radiologiniais tyrimais GLN diagnozė dažnai gali būti nustatyta prieš operaciją. Vis dėlto, atsižvelgiant į agresyvių naviko pobūdį ir jo retą piktybinę transformaciją, rekomenduojama atlikti priešoperacinę adatinę biopsiją (kontroliuojamą ultragarsu arba KT) ar intraoperacinę biopsiją diagnozei patvirtinti histologiškai [1, 6, 7, 14, 20].

Makroskopiškai naviko audinys rausvas, pilkas, rusvas ar tamsaus šokolado spalvos, minkštas, purus, gali turėti cistinių komponentą (antrinės aneurizminės kaulų cistos pastebimos 10–14 % GLN). GLN yra gerai vaskuliarizuotas, dideliems GLN būdingas kraujavimas, naviko audinyje galima pastebėti hemoragijų ir trombų [2, 7, 18, 21, 26, 33].

Laboratoriniai tyrimai nėra specifiški GLN, tačiau pastebėta, kad šiems ligoniams aptinkamas padidėjęs šarminės fosfatazės ir matricos metaloproteinazės kiekis. Šių žymenų dinamikos stebėjimas taip pat gali būti naudingas vertinant GLN atsaką į gydymą [1, 3, 8, 14].

Atliekant radiologinį vertinimą ir histologinę analizę GLN gali imituoti kitus auglius ar pažeidimus. Į diferencinę diagnostiką įtraukiami navikai, kuriems būdinga daugiabranduolių ląstelių histologinė struktūra (sausgyslinių makščių GLN (*giant cell tumor of tendon sheath*), gigantinių ląstelių osteosarkoma), cistinis komponentas (10–14 %; pvz. aneurizminė kaulų cista, intrakaulinis ganglionas, subchondrinė cista), taip pat teleangiektazinė ir fibroblastinė osteosarkomos, chondrosarkoma, chondroblastoma, chondroma, įvairios fibromos ir granulomos, pluoštinė histiocitoma, plazmocitoma, su hiperparatiroidizmu asocijuotas rudasis tumor-

ras bei metastaziniai navikai (ypač skydliaukės ir inkstų) [1, 3, 4, 7, 9, 14, 17, 20].

GLN GYDYMAS

Gydymo tikslai yra išnaikinti naviką, išsaugoti galūnių funkciją ir išvengti lokalaus pasikartojimo bei tolimųjų metastazių [1–3, 7, 8, 14]. Kadangi šiuo metu nėra standartinio ar patvirtinto pirmojo pasirinkimo GLN gydymo ir rekomendacijos grindžiamos vieno ar kelių centrų neatsitiktinių imčių serijų retrospektyviaja analize, gydymo metodo pasirinkimas yra labai individualus [1, 3, 8, 18]. Jis priklauso nuo daugelio veiksnių, įskaitant anatominę lokalizaciją, naviko agresyvumą, paciento funkcinis lūkesčius, simptomus, naviko natūralią eigą, nuo gydymo priklausomą mirštamumą bei gydančio gydytojo patirtį [3, 7, 8, 10, 14].

Nors tebeieškoma naujų GLN gydymo strategijų, Georg W. Omlor ir kt. (2019 m.) [35] teigia, kad chirurginis GLN gydymas išlieka aukso vertės standartu. Dauguma pacientų (80 %) gydomi chirurginiu būdu, kartu atliekant pažeistos srities rekonstrukciją. Paprastai navikas pašalinamas atliekant rezekciją arba kiuretažą [1, 3, 7, 9, 13–16, 18, 21]. Ankstyvųjų stadijų GLN dažniau gydomi kiuretažu, o didesni, biologiškai agresyvesni ar pasikartojantys GLN – atliekant rezekciją [9, 10].

Kartais taikomos specializuotos adjuvantinės chirurginio gydymo priemonės – greitaeigis šlifavimas boru, 5 % fenolis, alkoholis, skystasis azotas, ciklofosfamidai, kriobliacija, vandenilio ir argono lazeriai [1, 5–7, 18, 22, 30, 31, 35]. Šie adjuvantai pagerina naviko pašalinimą, tačiau yra toksiški ir gali sukelti papildomų komplikacijų [30]. Likęs pooperacinis defektas užpildomas arba kaulo transplantatu, arba dirbtinių polimerų implantu, arba kaulų cementu.

Defekto atkūrimas po operacijos gali būti gana sudėtingas uždavinys. Jei likęs defektas yra mažas ir nedaro įtakos kaulo struktūriniam vientisumui, galima jo rekonstrukcijos neatlikti. Tuomet likusią ertmę užpildo kraujo krešulys, vėliau jis osifikuojasi ir susiformuoja naujas kaulas. Didiesiems defektams tradiciniai rekonstravimo būdai yra cementavimas arba kaulų transplantato (iš klubakaulio sparno) panaudojimas, kiekvienas metodas turi savo privalumų ir trūkumų [1].

Po operacijos pradedama funkcinė mobilizacija ir grįžimas prie įprasto fi-

zinio krūvio (sąnario apkrovimo, svorio kėlimo). Jei po kiuretažo kaulų vientisumas yra sumažėjęs dėl patologinio lūžio, didelio ovalaus lango ar artimo sąnariui pažeidimo, per pirmąsias 6–12 savaičių leidžiama tik dalinė gydytos srities apkrova svoriu. Atlikus rezekciją ir endoprotezavimą, įprasta apkrova svoriu galima iš karto. Visgi siekiant atgauti raumenų ir sąnarių funkciją po operacinio gydymo reikalinga reabilitacija [14, 20].

Pooperacinį stebėjimo protokolą, pagrįstą Nacionalinio išsamaus vėžio tinklo (*National Comprehensive Cancer Network*) bei Europos medicinos onkologijos draugijos (*The European Society for Medical Oncology*) gairėmis, sudaro fizinis ištyrimas ir rentgenografija, operuotos srities MRT ir (arba) KT (vietiniams recidyvams ir komplikacijoms aptikti) bei krūtinės ląstos radiologiniai vaizdai (plaučių metastazėms nustatyti) praėjus 3 mėnesiams po operacijos, toliau kas 6 mėnesius per pirmuosius dvejus metus ir vėliau kasmet (mažiausiai 5–10 metų) [14, 20, 25, 31].

CHIRURGINIAI GYDYMO METODAI

Klinicistai nėra vienodos nuomonės dėl idealaus GLN gydymo metodo – yra įvairių chirurginių technikų šalininkų, pradedant kiuretažu, baigiant plačia rezekcija [1]. Tinkamiausios chirurginės technikos pasirinkimas kiekvieno individualiu atveju, manoma, yra svarbiausias gydymo prognozė lemiantis veiksnys [13].

Kiuretažas

Kiuretažas – tai GLN šalinimo metodika, kai navikinės masės yra išgrandomos skirtingo dydžio kiuretėmis. Kiuretažas dažniausiai atliekamas nedideliems, I–II Campanacci stadijos GLN. Tačiau minkštųjų audinių įtraukimas ir patologiniai kaulų lūžiai nėra kontraindikacija kiuretažui atlikti (vietinis recidyvo dažnis yra panašus, o funkciniai rezultatai geresni, palyginti su rezekcija). Teigiama, kad ekstrasanarinių kaulų lūžių atveju prieš operaciją galima laukti konsolidacijos, o esant intrasanarinėms lūžiams rekomenduojamas skubus gydymas kiuretažu [3, 7, 8, 10, 20, 21, 30].

Daugelio autorių duomenimis, kiuretažas kartu su vietiniais adjuvantais yra pirmąjanti technika (aukso vertės standartas) gydant GLN [5–7, 19, 20]. Kiuretažo privalumas yra geresnis audinių išsaugojimas ir mažes-

nis galūnės funkcijos sutrikdymas. Trūkumas yra tas, kad kiuretažas, nors ir labai kruopščiai atliekamas, palieka mikroskopinę liekamąją ligą, kas lemia dažnesnius naviko recidyvus [1–3, 5–7, 10, 13, 15, 18, 20, 23–25, 31, 33, 36].

Adekvatus naviko pašalinimas kiuretažu geriausiai pasiekiamas padarius didelį kaulo žievės langą priešgai, taip pagerinant operacinį matumą ir palengvinant visišką naviko išgrandymą [1, 3, 7, 13, 20, 24]. Greitaeigių šlifavimu patogų pašalinti likusį naviko audinį aplink išgrandytos ertmės kraštus, o elektrokauterizacijos būdu išvalomos išgrandytos ertmės sienos [24]. Pagalbinis endoskopo naudojimas gali būti vertingas šalinant mažus pažeidimus [24]. Po kiuretažo liekančioms navikinėms ląstelėms pašalinti naudojamas pulsacinis lavažas [1].

Taikant agresyvią kiuretažo technologiją, kuriai būdingas greitaeigis šlifavimas boru ir kiti pagalbiniai metodai, GLN recidyvų dažnis tapo gerai kontroliuojamas [1, 7, 8, 10, 12, 18, 21, 25, 33]. Siekiant sumažinti recidyvų dažnį naudojami lokalūs adjuvantai – alkoholis, fenolis, vandenilio peroksidas, skystasis azotas, jodo tirpalas (baltymams denatūruoti ir ląstelių koaguliacinei nekrozei sukelti), lokali chemoterapija ar radioterapija [1, 4–8, 10, 14, 18, 21, 24, 25, 33]. Remiantis įvairių autorių duomenimis manoma, kad vietinis adjuvantinis gydymas gali būti naudingas mažinant recidyvų dažnį. [1, 3–5, 7, 8, 13, 14, 18, 20]. Visgi yra nuomonių, jog adjuvantai nepagerina vietinės ligos kontrolės [1, 3, 8, 13, 18, 25, 33]. Taigi, tinkamas naviko pašalinimas atrodo svarbesnis, operacijos baigtį ir recidyvų dažnį lemiantis veiksnys nei pagalbinių medžiagų naudojimas [1, 5, 18, 24, 33].

Kai kiuretažo technika buvo išbulinta, pagerėjo vietinių recidyvų dažnio kontrolė, todėl kiuretažas tapo rekomenduotinu pasirinkimu dėl gerų funkcinio rezultatų [1, 5, 13, 18, 25, 33]. Skandinavijos sarkomos grupė padarė išvadą, kad vietinį recidyvą po gydymo kiuretažu ir rekonstrukcijos cementu paprastai galima gydyti pakartotine identiшко tipo operacija, sukeliant tik nedidelę padidėjusio sergamumo riziką. Taigi, siekiant išvengti recidyvo, sudėtingos kompleksinės operacijos nėra skatinamos [3, 14, 19].

Rezekcija

Rezekcija – tai GLN šalinimo metodika, kai pašalinama kaulo dalis, paveikta naviko. Rezekcija dažniausiai naudojama agresyvios eigos, į kaulo

žievę ir minkštuosius audinius išplitusiems, Campanacci III stadijos bei anatomiškai sudėtingų lokalizacijų GLN [3, 6–8, 13, 23]. Rezekcijos metodas taikytinas ir tokiems anatomiškiems regionams, kurių nereikia rekonstruoti ir kurie nėra funkciškai svarbūs (pvz. proksimalinis šėvikaulis, distalinis alkūnkaulis, klubakaulio sparnas) [1, 3, 20, 22].

Hongbo He ir kt. (2019 m.) [24] apibendrina kelių skirtingų autorių nuomones dėl rezekcijos metodo tinkamumo GLN gydyti: Benjamin Deheshi ir kt. (2007 m.) segmentinei rezekcijai teikia pirmumą gydant GLN su sunkia sąnario destrukcija ar dislokacija, skeveldriniais ar intraartikuliariniais lūžiais; Maurice Balke ir kt. (2009 m.) segmentinę rezekciją labiau rekomenduoja recidyvavusiems GLN, nes ji lemia gerą onkologinę prognozę. *En bloc* rezekcija (radikalus viso naviko pašalinimas apimant ir sveikus audinius) yra svarstyтина dauginiams recidyvavusiems ar neoperabiliems GLN, esant plačiam kaulo žievės pažeidimui (nepakankamas kaulo žievės likutis kiuretažui atlikti), visiškai sąnario destrukcijai, įtrauktiems minkštiesiems audiniams [3, 20].

Manuel Ricardo Medellin Rincon ir kt. 2018 m. nustatė, kad pacientams, sergantiems Campanacci III stadijos GLN ir gydytiems rezekcija, recidyvo dažnis buvo mažesnis nei gydytiems kiuretažu [24]. Hongbo He (2019 m.), Achmad Fauzi Kamalal ir Almu bei kitų autorių nuomone, segmentinė rezekcija leidžia pasiekti geresnę onkologinę prognozę chirurgiškai gydant aukštesnių stadijų kompleksinius GLN [10, 24]. Visgi dėl GLN gerybinės kilmės ir prastų rezekcijos nulemtų funkcinio baigčių kai kurie autoriai šio metodo pirminiam GLN gydyti nerekomenduoja [3].

Siekiant pagerinti funkcinio rezultatus, naviko rezekcija derinama su kaulo defekto rekonstrukcija. Kadangi paprastai GLN apima ilgųjų kaulų galus ir sukelia didelę sąnarių paviršių disfunkciją, po GLN gydymo plačia ekscizija būtina atkurti ir sąnario paviršių. Galimi variantai: sąnario endoprotezavimas, rekonstrukcija autogeniniu ar alogeniniu kaulo transplantatu su artrodeze ir vidine ar išorine fiksacija, rekonstrukcija vaskuliarizuotu šėvikauliu, Ilizarovo kaulų regeneracijos metodas, rekonstrukcija donorinio kaulo transplantatu [1–4, 6–8, 10, 13, 18, 20, 31]. Tais atvejais, kai GLN yra proksimaliniame šėvikaulyje, distaliniame alkūnkaulyje ar klubakaulio sparne, rekonstrukcija po rezekcijos nebūtina [3, 23].

Adjuvantai

Siekiant sumažinti recidyvų skaičių ir išsaugoti maksimalų pažeistos srities funkcionalumą ieškota įvairių veiksmingų chirurginio gydymo adjuvantų [1, 36]. Adjuvantų naudojimas paremtas po agresyvaus gydymo likusių naviko ląstelių sunaikinimu [35]. Vietinius adjuvantus galima suskirstyti į fizinius (greitai gijantis šlifavimas boru, aukšto slėgio pulsacinis lavažas), terminius (krioterapija skystuoju azotu, kauterizacija) ir toksines chemines medžiagas (ciklofosfamidą, metotrekstatą, deksametazoną, jodą, alkoholį, fenolį, vandenilio peroksidas, cinko chloridą ir kalcio fosfatą) [1, 5–8, 14, 17]. Nepaisant teikiamos naudos, adjuvantus reikia naudoti ypač atsargiai, nes jie gali sukelti įvairių komplikacijų: cheminius nudegimus, odos nekrozę, nervų sužalojimą, kaulų lūžius, osteoartritą ir infekciją [3, 7, 8].

Fenolis pasižymi tuo, kad sukelia baltymų koaguliaciją ir nekrozę bei pažeidžia ląstelių DNR [36]. Nors fenolis yra vienas populiariausių adjuvantų, jo kartais atsisakoma dėl cheminių nudegimų (pavojus aplinkiniams minkštiesiems audiniams ir neurovaskulinėms struktūroms), sisteminio toksiškumo ir kancerogeniškumo (taip pat pavojingas chirurgui dėl inhaliacijos) [7, 14, 35].

Kitas, taip pat dažnai naudojamas adjuvantas yra etanolis/alkoholis. Jis gali būti naudojamas ir kartu su fenoliu: navikinės ertmės sienelės yra fenolizuojamos apsaugant aplinkinius minkštuosius audinius, paskui nuplaunamos alkoholiu ir neutralizuojamos pakartotiniu (greito impulso) plovimu. Tai kartojama du tris kartus [20].

Dažnai literatūroje minimas adjuvantas vandenilio peroksidas yra pigus ir lengvai prieinamas, turi įrodytą *in vitro* poveikį GLN ląstelėms [35]. Nustatyta, kad vandenilio peroksidas padidina fenolio išsiskverbimą į aplinkinius audinius [8]. Georg W. Omlor ir kt. (2019 m.) [35] nagrinėjo adjuvantinio vandenilio peroksido naudą ir nustatė, kad vandenilio peroksidas sukelia GLN ląstelių apoptozę *in vitro*. Autoriai taip pat išanalizavo 51 klinikinio atvejo retrospektyvius duomenis ir padarė išvadą, kad kaulo defekto ertmės valymas vandenilio peroksidu lėmė geresnį operacinio lauko matomumą po kiuretažo. Naudojant šį adjuvantą labai sumažėjo recidyvų procentas ir padidėjo bendras išgyvenimas be recidyvų, palyginti su kontroline grupe (74 % vs. 31 %), kuriai vietoje 3 % vandenilio peroksido buvo naudotas 0,9 %

NaCl izotoninis tirpalas. Vis dėlto vandenilio peroksido naudojimas neturėjo reikšmingos įtakos pooperaciniams funkciniais rezultatais.

Daug rečiau naudojamas adjuvantas – krioterapija skystuoju azotu. Krioterapijos metu skystojo azoto purškimas leidžia tolygiau užšalti išgrandytos ertmės sienelėms ir geriau išsiskverbti į kaulą, palyginti su jo pyliu tiesiai į išgrandytą ertmę. Šaldymas stebimas specialiais termometrais. Minkštieji audiniai drėkinami šiltais skysčiais, kad būtų apsaugoti nuo terminio sužalojimo. Atliekami trys greito užšaldymo (–50 °C) ir lėto atšildymo (20 °C) ciklai. Nors krioterapija yra vertinama kaip efektyvus metodas, tačiau ji siejama su dažnomis vietinėmis komplikacijomis. Komplikacijų, įskaitant pooperacinį lūžį, odos nekrozę, (trumpalaikį) nervų paralyžių ir infekciją, dažnis po krioterapijos siekia apie 12–50 %. Visgi užšalimo temperatūros stebėjimas ir profilaktinė osteosintezė dramatiškai sumažino pooperacinių kaulų lūžių tikimybę (nuo 25–50 % iki 0–7 %) [7, 20, 33].

Kadangi chirurginio gydymo adjuvantų yra daug, netrūksta ir skirtingų juos derinančių metodikų. Tačiau įvairūs naudojami adjuvantai vis dar vertinami nevienareikšmiškai ir nėra aiškaus sutarimo, kokie adjuvantiniai preparatai yra veiksmingiausi [21, 33].

REKONSTRUKCINIO METODO PASIRINKIMAS

Siekiant pagerinti GLN gydymo baigtis, tebeieškoma atsakymo į klausimą, kaip užpildyti ertmę, likusią po chirurginio naviko pašalinimo. Yra keletas ertmės pildymo variantų. Ertmė gali būti palikta tuščia, taikant imobilizaciją ir tikintis, kad susiformuos naujas kaulas, arba ją galima užpildyti trabekulinio kaulo transplantatu (autotransplantatai, alotransplantatai) ar polimetilmetakrilatu/kaulų cementu ir (arba) hidroksiapatitu [20, 36].

Cementavimas

Kaulų cementas plačiai naudojamas kaulo defektui užpildyti ir struktūrai rekonstruoti gydant agresyvius ir kai kuriuos mažo laipsnio piktybinius kaulų auglius [25]. Rekonstrukcinė technika cementu po GLN išgrandymo kiuretažu yra viena plačiausiai naudojamų ir daugiausiai minimų literatūroje. Citotoksiniai vaistai metotrekstatas ir adriamicinas buvo įtraukti į

kaulų cementą ir kitas vaistų tiekimo sistemas, siekiant sumažinti recidyvų dažnį [1].

Defekto rekonstravimas naudojant cementą (PMMA) turi dvejopą teigiamą efektą: polimerizacijos metu išsikiama šiluma sukelia audinių nekrozę (sunaikina likusias naviko ląsteles), o PMMA citotoksinis poveikis indukuoja navikinių ląstelių hipoksiją. Dėl tokių savo savybių cementas yra laikomas ne tik rekonstrukciniu metodu bet ir chirurginio gydymo adjuvantu. 2017 m. atlikta metaanalizė rodo, kad pacientams po akrilo cementavimo vietinis recidyvas yra minimalus [1, 3, 7, 8, 14, 17, 25, 33, 36]. Cementavimas taip pat yra palyginti pigus rekonstrukcinis metodas, jis leidžia anksti pradėti taikyti operuotos galūnės fizinę apkrovą, yra tinkamas visų formų ir dydžių kaulų defektams bei leidžia anksti aptikti recidyvą rentgeno vaizdais (osteolizė, nėra sklerozinio krašto tarp cemento ir kaulo) [3, 7, 9, 24].

Cementavimo komplikacijos svyruoja nuo 13 % iki 25 %. Jos dažniausiai siejamos su cemento nutekėjimu į sąnarius ar aplinkinius minkštuosius audinius [1, 7]. Kai kurie autoriai nerimauja, kad akrilo cemento naudojimas gali padidinti subchondrinio kaulo standumą, pažeisti gretimą sąnario kremzlę, sukelti degeneracinius sąnario pokyčius ir osteoartritą. Ilgalais cemento, pakeičiančio pagrindinių sąnarių subchondrinį regioną, poveikis nežinomas. Santykinai maža osteoartrito rizika padidėtų pakartotinai kiuretažo būdu šalinant recidyvavusį GLN arti sąnario kremzlės, taip pat esant dideliems subchondriniais defektams [1, 7, 14, 20, 24, 25, 31]. 2009 m. Boyko Radev ir kt. nustatė, kad bent 3 mm trabekulinio kaulo sluoksnis virš cemento apsaugo sąnarinę kremzlę ir subchondrinį kaulą nuo terminio cemento poveikio. Taigi, siekiant išvengti žalingo kaulų cemento poveikio, kaip buferinė zona dažnai naudojamas subchondrinio kaulo transplantatas [24]. Kitas cementavimo trūkumas yra dėl terminio pažeidimo susidaręs sklerozinis kraštas kaulų ir cemento riboje. Nors sklerozinis kraštas vertinamas kaip neturintis įtakos fiksacijai, kai kurie autoriai mano, kad jis gali lemti mikrojudešius tarp kaulo ir cemento. Šie mikrojudešiai gali sukelti lūžius, todėl dažnai kartu reikia naudoti vidinę fiksaciją [14, 24, 25].

Kaulo transplantato įterpimas

Nepiktybiniais augliams po kiuretažo rekomenduojamas kaulo transplantato užpildas [25]. Rekonstrukcija

kaulo transplantatu taip pat indikuojama nedideliems, žemesnės nei Campanacci II stadijos [30]. Į kiuretažu išgrandytą ertmę įterpus kaulo transplantatą ir jam prigijus (suaugus šeiminko ir transplantuojamam kaului), pažeistas kaulas sėkmingai rekonstruojamas [25, 36]. Tokios rekonstrukcijos privalumas yra kaulinio audinio ir normalios sąnario biomechanikos atkūrimas bei mažesnė sąnarių degeneracijos ir osteoartrito rizika [3, 36].

Kauliniam defektui rekonstruoti naudojami tiek auto-, tiek alotransplantatai. Tyrimai parodė autogeninių kaulo transplantatų pranašumą atkuriant subchondrinio kaulo anatomiją [1]. Rekonstrukcijai gali būti naudojamas vientisas ar susmulkintas kaulas. Trijų sienų klubakaulio sparno transplantatas gerai užtikrina rekonstruotos srities stabilumą ir lemia mažą sąnarinio paviršiaus kolapso tikimybę [36]. Rekonstrukcijai naudojami ir šėvikaulio transplantatai. Pagrindinis tokių transplantatų pranašumas yra proksimalinio šėvikaulio anatomijos panašumas į distalinį stipinkaulį, kuriame dažnai lokalizuojasi GLN. Vaskuliarizuoto šėvikaulio transplantatas užtikrina mechaninę ir struktūrinę transplantuojamo kaulo integraciją į paciento organizmą, tačiau rekonstrukcija nevaskuliarizuotu šėvikaulio transplantatu yra paprastesnė, pigesnė ir trumpesnė procedūra [10].

Metodo trūkumai apima ilgalaikį galūnės apsaugos poreikį (yra patologinio lūžio rizika), sunkumus aptinkant recidyvą (sunku atskirti atsinaujinantį naviką nuo transplantato rezorbcijos) ir galimą alografto atmetimo reakciją. Alotransplantatams gauti yra reikalingas kaulų bankas [3, 25]. Taip pat yra autorių, manančių, kad GLN, gydyti kiuretažu ir rekonstrukcija kauliniu transplantatu, gali tapti piktybiniai per kelis dešimtmečius po operacijos. Ši nuomonė grindžiama tuo, kad reparaciniai ir proliferaciniai procesai, vykstantys kaulo transplantate, gali būti tinkama terpė piktybinei transformacijai [3].

Sudėtinės technikos

Siekiant sumažinti galimą sąnario degeneraciją, kai po kiuretažo likusio subchondrinio kaulo storis yra mažesnis nei 1 cm, rekomenduojama daugiasluoksnė rekonstrukcinė technika. Susmulkinto auto- ir alotransplantato mišinys (maždaug 1 cm storio) yra naudojamas padengti defektui greta subartikulinio paviršiaus. Ant viršaus yra klojamas hemostazinės želatinos

kempinės „Gelfoam“ sluoksnis, o likusi ertmė užpildoma cementu. Tokia technika padeda sumažinti šiluminę žalą sąnariui ir sutvirtina susilpnėjusią subchondrinę sritį. Kitas technikos pranašumas yra tas, kad įvykus recidyvui sumažėja rizika pažeisti sąnarinę kremzlę šalinant cementą [1, 36].

Kiti metodai

Literatūroje taip pat minima, kad operuotos srities stabilumui užtikrinti rekonstruojant didelius subchondrinus defektus po kiuretažo naudojamos Steinmano vinys [1]. Vidinė fiksacija suteikia užpildu rekonstruotam kaului stabilumo, sumažina kolapso tikimybę ir užtikrina ankstyvą paciento mobilumą (stovėjimą ar judėjimą) [36].

Tuščio kaulo defekto ertmės palikimas

2005 m. Gareth Prosser ir kt. pasiūlė idėją, kad kaulo defekto rekonstrukcija nėra reikalinga. Autoriai teigė, jog nenaudojant adjuvantų bei kaulinio defekto užpildo recidyvų dažnis yra ne didesnis nei 19 % [33]. 2013 m. paskelbtame François Gouin ir kt. tyrime [33] rekonstrukcija kaulo transplantatu priskirta recidyvo rizikos veiksniais. Tai paskatino autorius prieti išvadą, jog kaulo defekto rekonstravimas nėra rekomenduojamas. Vis dėlto naujesnių tyrimų duomenys rodo, kad ši strategija nepasiteisino.

Endoprotezavimas

Dirbtiniai sąnarių protezai naudojami rekonstruoti sąnariams po atliktos rezekcinės operacijos. Endoprotezavimas leidžia anksti atgauti sąnario funkciją be poveikio išvaizdai ir suteikia sąnariui gerą stabilumą bei didelę judesio amplitudę [24].

Tačiau kartais pasitaiko komplikacijų, kurios lemia prastesnes funkcines baigtis. Michaël Bus ir kt. autoriai (2017 m.) nustatė, kad dirbtiniai kelio sąnario protezai ilgainiui lemia dideles mechanines ir struktūrines komplikacijas, pamažu didėja ir implantų susidėvėjimo laipsnis [24]. Franklin Sim ir kt. (2016 m.) duomenys rodo, kad sąnarių protezavimas taip pat siejamas su didele pakartotinės revizijos, pakartotinio operavimo ir infekcijų rizika [24]. Achmad Fauzi Kamal ir Almu Muhamad (2020 m.) [10] teigia, kad tinkamas minkštųjų audinių uždengimas ir tinkama cementavimo technika gali sumažinti implantų atsi-

palaidavimo greitį, o dvilypio blauzdos raumens (*m. gastrocnemius*) medialinės galvos lopo naudojimas rekonstruojant proksimalinį blauzdikaulį gali sumažinti infekcijos dažnį.

3D implantai

2020 m. Zhaorui Lv ir kt. [37] tyrė 3D spausdintuvu atspausdinto titaninio kryžkaulio implanto naudojimo dubens rekonstrukcijai (po kryžkaulio GLN rezekcijos, abipus išsaugant 1–3 kryžmeninių nugarinių nervų (S1–S3) nervines šakneles) efektyvumą ir saugumą. Po operacijos visiems pacientams labai sumažėjo skausmas, o vaikščioti jie vėl pradėjo jau po dviejų savaičių. Nė vienam pacientui nepasireiškė neurogeninė šlapimo pūslės disfunkcija ar išmatų nelaikymas. Taip pat nenustatyta eisenos sutrikimų. Vienam pacientui sunkiai gijo žaizdos. Nė vienam pacientui nebuvo vietinio recidyvo, implanto susidėvėjimo ar su implantais susijusių klinikinių simptomų. Kaulas sėkmingai integravosi į poringas 3D implanto struktūras kaulo ir implanto sandūrose. Nors techniniu požiūriu dubens rekonstrukcija 3D implantais yra sudėtingas metodas, tačiau galima daryti išvadą, kad jis yra saugus. Manoma, kad šis implantas taip pat gali būti naudojamas kryžkaulio rekonstrukcijai sergant kitomis ligomis.

CHIRURGINIO GYDYMO BAIGTYS

Įvairių autorių duomenimis, GLN recidyvų dažnis po gydymo kiuretažu be adjuvantų yra 10–65 %, po kiuretažo su adjuvantais ir rekonstrukcija – 2–28 %, o po rezekcijos – 0–16 % [1–8, 10, 13, 14, 17, 18, 20]. Khodamorad Jamshidi ir kt. [2] teigia, kad nors plati rezekcija lemia geresnius onkologinius rezultatus, jos klinikiniai rezultatai yra prastesni, palyginus su radikaliu kiuretažu. Tam pritaria ir Costantino Errani ir kt. [21]. Daugelio autorių nuomone, radikalus kiuretažas su adjuvantais yra efektyviausia technika vietinių recidyvų prevencijai užtikrinti, todėl turėtų būti taikomas kaip pirminis GLN gydymo metodas visiems pacientams, kuriems šie navikai yra neišplitę. Rezekcija lieka kaip atsarginis variantas GLN recidyvo atveju, nors yra teigiama, kad kiuretažas yra priimtinas metodas net ir recidyvavusiems GLN gydyti [20, 21, 33].

Viena plačiausiai naudojamų ir daugiausiai literatūroje minimų chirurginių GLN gydymo technikų yra

kuretažas, naudojant vietinį adjuvantą fenolį ir polimetilmetakrilatą. Lizz van der Heijden ir kt. duomenimis (2014 m.) [20], GLN recidyvų dažnis po gydymo tokia chirurgine metodika siekia 3–33 %. Naudojant vien tik fenolį, recidyvai pastebimi 9–34 % atvejų [7, 20], o naudojant vien tik polimetilmetakrilatą, recidyvų dažnis siekia 0–29 % [20, 33]. Skystojo azoto naudojimas lemia 8–42 % recidyvų dažnį, o kartu atliekant rekonstrukciją polimetilmetakrilatu recidyvų dažnis siekia 0–20 % [20]. Tokios skirtingų chirurginių technikų nulemtos onkologinės baigtys autorių įvertintos kaip panašios. Nors tokie rezultatai leistų daryti išvadą, kad fenolis yra mažiausiai efektyvus adjuvantas, jis išlieka dažniausiai pasirenkama adjuvantine chirurginio gydymo priemone. Daugelis studijų, aprašiusių adjuvantinio gydymo naudą, rėmėsi būtent fenolio nulemta geresne gydymo prognoze.

François Gouin ir kt. duomenimis (2013 m.) [33], etanolio pagrindo (ar absoliutaus alkoholio pagrindo) tirpalų naudojimas siejamas su mažesniu nei 15 % recidyvų dažniu. Costantino Errani ir kt. (2019 m.) [21] teigia, kad recidyvų dažnis tarp pacientų, gydomų kiuretažu ir fenoliu, bei tarp pacientų, gydomų kiuretažu ir etanoliumi, yra panašus. 2016 m. Dongqi Li ir kt. [13] alkoholį įvertino kaip efektyvesnį adjuvantą, palyginus su jodu ir vandenilio peroksidu.

Costantino Errani ir kt. duomenimis (2019 m.) [21], skirtingų autorių nuomonės dėl kaulo defekto užpildų po kiuretažo nesutampa. Dongqi Li ir kt. [13] teigia, kad kaulo defekto rekonstrukcija PMMA lemia mažesnę recidyvų dažnį, palyginti su rekonstrukcija kaulo transplantatu. Tai patvirtino ir Khodamorad Jamshidi ir kt. [2]. Visgi geresni funkciniai rezultatai gauti pacientams, kuriems kaulo defekto rekonstrukcijai panaudotas kaulo transplantatas [2]. Manoma, kad tai susiję su PMMA lemiamomis dažnesnėmis pooperacinėmis komplikacijomis [21]. Dr. Anand Mohan Meena ir kt. duomenimis (2017 m.) [36], vidutiniai pacientų funkciniai rezultatai po GLN gydymo pagal Raumenų ir kaulų navikų draugijos (MSTS) skalę siekia 24,59–27,7 balo.

SISTEMINĖ TERAPIJA IR KITI ALTERNATYVŲ GLN GYDymo METODAI

Klinikinės diagnozės nustatymo momentu maždaug 80 % GLN sergančių pacientų pirminiai navikai yra loka-

liai išplitę ir jiems gydyti radikali chirurgija nebegalima. Tokių pacientų operavimas nulemtų tokias grėsmingas komplikacijas, kaip galūnės amputacija ar didelis mirštamumas [15]. Siekiant pagerinti komplikuoatų atvejų baigtį, kaip alternatyvus ar pagalbinis gydymas taikytina sisteminė terapija ir dažnai tik dėl šios terapijos išplitę navikai tampa tinkami radikaliai chirurgijai [20].

Spindulinė terapija (40–55 Gy), naviką maitinančių kraujagyslių embolizavimas ir fotoabliacija argono lazeriu yra rezerviniai gydymo metodai, indikuojami tais atvejais, kai navikas yra neoperabilus, agresyviai invazyvus, lokalizuojasi anatomicškai sudėtingose srityse arba kai dėl tam tikrų medicininių ar funkcinų priežasčių chirurginis gydymas nerekomenduojamas [1, 6, 8, 9, 14, 20, 31].

Radioterapija indikuojama, kai naviko chirurginis pašalinimas siejamas su dideliu sergamumu ir mirtingumu (dažna situacija esant stuburo kryžkaulio ir dubens GLN) ir kai neoperabilus, liekamojo ar recidyvavusio GLN negalima gydyti receptorių aktyvatoriaus NF kapa B ligandų (RANKL) inhibitoriais (denosumabu) arba kai toks gydymas nėra efektyvus [20]. Navikų recidyvavimo dažnis po spindulinės terapijos, įvairių analizių duomenimis, yra nuo 40 iki 15 % (5 metai be vietinio recidyvo siekia ~ 80 %) [9, 20, 31]. Didelis navikas (> 8,5 cm) ir recidyvavęs navikas laikomi vietinio recidyvo ar liekamosios ligos po spindulinio gydymo rizikos veiksniais [20]. Taip pat yra žinoma, kad radioterapija gali sukelti antrinę piktybinę transformaciją. Piktybinės transformacijos rizika svyruoja nuo 0 % iki 5 % [1, 3, 8, 9, 20]. Naudojant trimatę konforminę radioterapiją (3DCRT) ir moduluoto intensyvumo radioterapiją (IMRT), sumažėja piktybinės transformacijos rizika ir pasiekiamas ilgesnis bei geresnis vietinių recidyvų kontrolė [1, 3, 8].

Embolizacija atliekama hiperselektyviai kateterizuojant ir embolizuojant naviką maitinančias arterijas. Paprastai embolizavimui naudojama hemostazinė želatinos kempinė „Gel-foam“, polivinilo alkoholio dalelės ir koilai, taip pat audinių klijai, etanolis ir mikrofibrilinis kolagenas. Kraujagyslių okliuzija sumažina naviko tūrį. Priešoperacinis embolizavimas (prieš 24–48 val.) gali būti naudingas bandant sumažinti operacinį kraujotaką. Ši procedūra palengvina pacientų jaučiamą skausmą ir padeda išsaugoti naviko pažeistos srities funkcijas. Arterijų embolizaciją taikant kartu su radioterapija ir intraoperaciniais ad-

juvantais – fenoliu bei skystuoju azotu, vietinių recidyvų dažnis gali sumažėti ir sudaryti mažiau nei 10 % [1, 6, 8].

Įvairios studijos tyrinėjo chemoterapijos galimybes GLN gydyti, bet chemoterapija netapo šio naviko gydymo standartu. Šiuo metu nėra žinomų veiksmingų chemoterapinių agentų, tinkančių gydyti GLN [1, 6, 9, 17].

Išplitę (kai yra dideli kaulo žievės defektai, į navikinį procesą įtraukta daug minkštųjų audinių), recidyvavę ar metastazavę, taip pat anatomicškai sudėtingų lokalizacijų (stuburo, dubens ir kryžkaulio) ir dauginiai GLN arba tokie GLN, kuriems radikalus chirurginis gydymas negalimas ar yra siejamas su didele rizika sveikatai, gali būti gydomi denosumabu [4, 6–9, 12, 14, 18, 20, 22, 35]. Denosumabas yra žmogaus monokloninis antikūnas. Šio vaisto taikiniai yra RANK ligandai (RANKL), ekspresuojami naviko stromos ląstelių. Gydymas paremtas tuo, kad denosumabas, patekęs į paciento organizmą, prisijungia prie RANK ligando ir sustabdo RANK receptorių aktyvaciją. Taip inhibuojamas vienbranduolių osteoklastų pirmųjų pritraukimas iš kraujo bei diferencijavimasis į gigantines naviko ląsteles, dėl to šių ląstelių skaičius sumažėja arba jos visai sunaikinamos. Tai slopina osteolizę ir proliferuojanti naviko stroma pakeičiama neproliferuojančia, diferencijuota, tankia naujo kaulo stroma [1, 3, 4, 7–9, 14, 18, 20, 34].

Denosumabas Europos komisijos patvirtintas prekybai nuo 2010 metų [38]. Iš pradžių šis vaistas buvo vartotas osteoporozę gydyti pacientams, turintiems vėžio sukeltą hiperkalcemiją ar metastazes kauluose, taip pat prostatos ar krūtų vėžiu sergantiems pacientams, siekiant padidinti kaulų masę, po androgenų deprivacijos ar aromatazės inhibitorių terapijos [9, 20, 30]. Dažniausi denosumabo sukeliami nepageidaujami reiškiniai: galvos skausmas ir kaulų skausmas (1–10 %), žandikaulio osteonekrozė (1–2 %), hipokalcemija ir hipofosfatemija (< 0,01 %) [7–9, 20].

GLN gydymas denosumabu pradėtas taikyti nuo tada, kai atsirado duomenų, kad šis vaistas gali sustabdyti GLN progresavimą, palengvinti simptomus bei skatinti kaulų formavimąsi pažeidimo viduje ir aplink jį. Tokiu būdu neoadjuvantinė denosumabo terapija gali padėti palengvinti operaciją (mažesnės apimties operacija, radikali chirurgijos galimybė) arba sumažinti chirurginės procedūros sąlygojamą riziką ir mirštamumą [3, 4, 6–8, 18, 20, 22]. Po gydymo denosumabu

susiformavęs kaulinis kraštas padeda sumažinti gretimų struktūrų sužalojimo galimybę ir palengvina intraoperacines manipuliacijas [23].

Atsakas į gydymą denosumabu matomas radiologiniuose vaizduose. Įprastinėse rentgenogramos bei KT rodo kaulo žievės atsinaujinimą ir sklerozę. Gydymo kontrolei taip pat naudingi kontrastinis MRT (kontrasto dinamikai stebėti) bei FDG-PET tyrimai. Histopatologiniu požiūriu geras atsakas po gydymo denosumabu yra stiprus reaktyviųjų gigantiškų ir osteoklastus panašių ląstelių sumažėjimas (90 %) ir sumažėjęs neoplazinių stromos ląstelių skaičius [20].

Remiantis *Rxed.eu* informacijos apie receptinius vaistus Europoje 2017 m. duomenimis [34], buvo atlikti du antros fazės klinikiniai tyrimai denosumabo preparato *Xgeva* saugumui ir veiksmingumui įvertinti. Tyrimuose dalyvavo pacientai, sergantys kaulų GLN, kurių negalima rezekuoti arba kai chirurginis gydymas neindikuojamas. Objektivus tirtų pacientų atsakas į gydymą *Xgeva* preparatu buvo nustatytas 85,7 % ir 71,6 % tiriamųjų. Gavus šiuos sėkmingus antros fazės tyrimų rezultatus, denosumabą GLN gydymui 2013 m. patvirtino Jungtinių Valstijų maisto ir vaistų administracija (FDA), o 2014 m. ir Europos vaistų agentūra. Oficialios vaisto indikacijos – brandaus skeleto GLN gydymas tokiais atvejais, kai navikas yra neoperabilus ar kai operacinis gydymas nulemtų didelį sergamumą. Nors yra žinoma sėkmingo vaikų GLN gydymo denosumabu atvejų, šis preparatas nėra oficialiai indikuojamas nebrandaus skeleto GLN gydyti. Patvirtinto vaisto dozė – 120 mg poodinė injekcija kas savaitę 3–4 savaites, su papildomomis 120 mg dozėmis pirmojo gydymo mėnesio 8 ir 15 dienomis, po to – kas mėnesį. Pastovi vaisto koncentracija (~20,5 g/ml) kraujo serume pasiekiamas per 6 mėnesius; pusinės eliminacijos periodas – 28 dienos [1, 7–9, 15, 18, 20, 37].

Kelių nedidelių retrospektyviųjų atvejų serijos studijų tyrinėtas bifosfonatų poveikis GLN gydymui (vietinis ar sisteminis pamidronato ar zoledronato vartojimas). Bifosfonatai veikia ir osteoklastus panašias gigantiškas ląsteles, taip ribodami naviko progresavimą. Jie jungiasi su kaulų mineralinėmis medžiagomis ir slopina nuo GLN priklausomą osteoklastų susidarymą, migraciją, osteolizinį aktyvumą kaulų rezorbcijos vietose bei skatina osteoklastų ir GLN stromos ląstelių apoptozę. Manoma, kad bifosfonatai turi teigiamą simptominių poveikį, stabdo GLN progresavimą (ligos progresavi-

mas stabilizavosi recidyvavusiais ir metastazavusiais GLN segantiems 25 pacientams, kurie buvo gydomi bifosfonatais) ir yra siejami su retesniais recidyvais (jų buvo 4,2 % preparatą vartojusių ir 30 % kontrolinės grupės pacientų). Be to, yra pranešimų apie sėkmingą vietinį zoledrono rūgšties kaip adjuvanto naudojimą atliekant kiuretažą [1, 3, 6–9, 17, 20].

Dėl GLN būdingos padidėjusios keletų angiogenezės faktorių (bazinio fibroblastų augimo faktoriaus (b-FGF) ir interleukino 8 (IL-8)) ekspresijos tirtas agresyvios eigos GLN gydymas angiogenezę slopinančiais preparatais: interferonu alfa (IFN- α) ir kalcitoninu. Keletas autorių pranešė apie interferono ir pegiliuoto interferono efektyvumą gydant GLN. Visgi interferono vartojimas pasireiškė daugeliu šalutinių poveikių [7–9, 17].

ATEITIES PERSPEKTYVOS

Tolesnė žymenų paieška neoperabiliems GLN gydyti taikinių terapijos būdu tebėra aktualus mokslinių tyrimų objektas. Galimi taikinių terapijos būdai yra siejami su osteoklastų diferenciacija, monocitų raida, hipoksijos-angiogenezės ašimi (GLN stromos ląstelės ekspresuoja hipoksijos sukeltą faktorių 1- (HIF1- α) ir kraujagyslių endotelio augimo faktorių (VEGF)) bei su pirmuoju kolonijas stimuliuojančiu faktoriu (CSF1) [17, 31]. GLN ląstelių linijų auginimo modelis *in vivo* ant viščiuko embriono chorioallantojinės membranos gali būti perspektyvus naujų terapinių agentų bandymams ir jų poveikio stebėjimui [20].

Naujieji terapiniai agentai galėtų būti monokloniniai antikūnai, nukreipti prieš GLN patogenezėje dalyvaujančius citokinus ar fermentus, pavyzdžiui interleukino 6 inhibitorius (anti-IL6), katepsino inhibitoriai, makrofagų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus inhibitorius (anti-M-CSF) ar specifiniai matricos metaloproteinazių inhibitoriai (anti-MMP) [8]. Antikūnų ir vaistų konjugatai (ADC), nauja labai stiprių vaistų klasė, kurią sudaro antikūnai (visas antikūnas arba antikūno fragmentas), sujungti su citotoksiniu vaistu, galėtų pradėti GLN gydymo revoliuciją. Šiuo metu yra žinoma efektyvių ADC kitų lokalizacijų vėžiui gydyti [8].

GLN gigantinės ląstelės turi ir osteoklastus panašų fenotipą (CD45⁺, CD68⁺, CD33⁺, CD14⁺, CD51⁺, CD163⁺, HLA-DR⁺). Manoma, kad GLN būdingas diferenciacijos klastoris 33 (CD33) gali būti naujas terapi-

nis taikinyss, analogiškas ūminei mieloidinei leukemijai, gydomai gemtuzumabu, antikūnu prieš CD33 [20]. Taip pat manoma, kad GLN veiksmingai gydytų terapiniai agentai, tiesiogiai nukreipti į neoplazinės stromos ląsteles. Tai galėtų būti stromos ląstelių dauginimosi ciklą blokuojantys ir telomerezų aktyvumą slopinantys vaistai. Norint sukurti tokius vaistus, pirmiausia reikėtų nustatyti specifinius stromos ląstelių žymenis / terapinius taikinius [8].

VAIKŲ GLN

Vaikų kaulų gigantinių ląstelių navikai yra ypač reti (0,5–10,6 %), todėl trūksta literatūros, nagrinėjančios ne-subrendusio skeleto GLN. Tačiau yra žinoma, kad GLN kiek dažniau diagnozuojamas mergaitėms [19]. Kaip ir suaugusiųjų, vaikų GLN dažniausia lokalizacija yra ilgieji kaulai (90 %), ypač kelio sąnario sritis. Dažniausiai pažeidžiamos ilgujų kaulų metafizės ir epifizės. Visgi jauniems pacientams iki sukaulėjant epifizinėms zonoms grynai metafiziniai GLN yra dažnesni. Epifizinių pažeidimai dažnėja su amžiumi. Sąnarių apimantys GLN vaikams pasitaiko retai [1, 19]. Nors dažniausiai GLN sudaro mažiau nei 1 % atvejų, vaikams jie diagnozuojami dažniau nei suaugusiesiems. Vaikų GLN klinika ir gydymas su kaulinio defekto rekonstrukcija iš esmės nesiskiria nuo suaugusiųjų. Bendras recidyvo procentas po GLN gydymo kiuretažu yra apie 14–25 %, o jaunesniems pacientams jis siekia 8–20 % [19].

PROGNOZĖ

Apskritai, GLN prognozė yra gera, tačiau GLN yra nedažnas ir nenusipėjamas navikas [10, 14]. Nors yra atlikta keletas GLN eigos numatymo tyrimų, tačiau iki šiol nėra be išlygų apibrėžtų veiksnų, kurie leistų nustatyti šio naviko prognozė [10]. Prie recidyvų rizikos veiksnių priskiriami šie: paciento amžius (jaunas amžius siejamas su didesne recidyvų rizika dėl greitesnės kaulų medžiagų apykaitos), lytis, naviko lokalizacija (su didesne rizika siejami proksimalinio šlaunikaulio ir distalinio stipinkaulio bei kai kurių anatomiškai sudėtingų lokalizacijų GLN), dydis ir Campanacci stadija (išplitimas į kaulinę žievę ir minkštuosius audinius), pakartotinai recidyvavę navikai, patologinių lūžių buvimas (sunkina chirurginį gydymą), chirurginė technika (operacijos radikalumas) ir gydymui taikyti adjuvantai.

Dėl klinikinių pataloginių veiksmų įtakos recidyvų, metastazavimo bei piktybinės transformacijos rizikai daugelis autorių nesutaria [1–3, 5–8, 10, 13, 20, 26, 27, 33], todėl ligos prognozė kiekvienu atveju vertinama individualiai [14].

IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Išvados

1. Radikalus kiuretažas su adjuvantais yra optimalus neišplitusių gigantinių ląstelių navikų gydymo metodas. Nors gigantinių ląstelių navikų recidyvų dažnis po kiuretažo yra didesnis nei po rezekcijos, kiuretažas lemia daug geresnius funkcinis rezultatus pagal MSTS skalę. Kiuretažo technika taip pat užtikrina galimybę gigantinių lą-

telių naviko recidyvo atveju atlikti pakartotinę chirurginę operaciją rezekcijos metodu.

2. Rezekcija pirminiam gigantinių ląstelių navikų gydymui rekomenduojama tik esant išplitusiems, aukštesnių stadijų bei anatomicškai sudėtingų lokalizacijų gigantinių ląstelių navikams. Nors rezekcija lemia mažesnių gigantinių ląstelių navikų recidyvų dažnį, jos metu pašalinama daug audinių, todėl ji siejama su prastesniais funkciniais rezultatais.
3. Visi adjuvantai yra panašiai veiksmingi mažinant gigantinių ląstelių navikų recidyvų dažnį. Nors fenolis įvertintas kaip mažiausiai efektyvus adjuvantas, jis išlieka dažniausiai pasirenkama adjuvantine chirurginio gydymo priemone.
4. Optimalus rekonstrukcinės technikos pasirinkimas įvairių autorių

vertinamas skirtingai. Rekonstrukcija cementu lemia mažesnių recidyvų dažnį, o kaulo transplantato įterpimas lemia geresnius funkcinis rezultatus.

5. Chirurginių metodikų bei sisteminių terapijų derinimas yra puiki alternatyva neoperabiliems gigantinių ląstelių navikams gydyti.
6. Žymenų paieška taikinių terapijai tebėra aktualus mokslinių tyrimų objektas.

Pasiūlymai

Norint padaryti statistiškai ir kliniškai reikšmingas išvadas dėl optimalaus adjuvantų ir rekonstrukcinės technikos pasirinkimo, tikslinga atlikti tolimesnius klinikinius tyrimus ir sisteminę literatūros apžvalgą. ♦

Gauta: 2021 03 21
Priimta spaudai: 2021 06 29

Summary

TREATMENT METHODS OF GIANT CELL TUMOR AND THE INFLUENCE OF THEIR CHOICE ON ONCOLOGICAL AND FUNCTIONAL OUTCOMES. LITERATURE REVIEW

Dovilė Giršvildaitė, Vytautas Tutkus, Valerija Jablonskienė

Purpose. To describe and compare the methods of treatment of giant cell tumors overviewed in the scientific literature and their influence on oncological and functional outcomes.

Methods. The literature review was done by using international databases: NCBI, PubMed, ResearchGate, and ScienceDirect. The following keywords were used: *curettage, denosumab, giant cell tumor, giant cell tumor of bone, resection*. The methods methods of treatment of giant cell tumors were described and compared based on recurrence risk and functional assessment, according to the scale of Musculoskeletal Tumor Society.

Results. Giant cell tumors are non malignant fibroblast tumors of mesenchymal origin, which are mostly made up of large, multinucleated osteoclast-like cells. The selection of optimal treatment method for giant cell tumors is individualized due to the lack of guidelines for standard treatment. Surgical treatment remains the “gold standard”. The majority of patients are treated by curettage or resection. Curettage is usually performed for early-stage tumors, but soft tissue involvement and pathological fractures are not contraindications for curettage. Resection is usually recommended for late-stage and anatomically complex tumors. Various surgical ad-

juvants are used to reduce recurrence rates. All adjuvants are considered to be similarly effective. Despite lower recurrence rates after resection, functional outcomes after curettage are better. The most common reconstructive methods after curettage are cementation or bone graft insertion, and after resection – joint prosthesis or bone graft reconstruction. The optimal choice of reconstructive technique was viewed differently by various authors. Cement reconstruction results in lower recurrence rates, whilst bone graft insertion leads to better functional outcomes. Alternative methods of treatment of inoperable giant cell tumors are radiotherapy, embolization of tumor-feeding blood vessels and systemic therapy with denosumab. The search for targeted therapeutic markers remains a relevant object of scientific study.

Keywords: curettage, denosumab, giant cell tumor, giant cell tumor of bone, resection.

LITERATŪRA

1. Sobti A. Giant cell tumor of bone – an overview. Arch BONE Jt Surg 2016; 4(1): 2–9.
2. Jamshidi K, Karimi A, Mirzaei A. Epidemiologic characteristics, clinical behavior, and outcome of the giant cell tumor of the bone: a retrospective single-center study. Arch BONE Jt Surg 2019; 7(6): 538–44.
3. Georgiev GP, Slavchev S, Dimitrova I, Landzhov B. Giant cell tumor of bone: current review of morphological, clinical, radiological, and therapeutic characteristics. J Clin Exp Investig 2014; 5(3): 475–85.
4. Chakarun CJ, Forrester DM, Gottsegen CJ, Patel DB, White EA, Matcuk GR. Giant cell tumor of bone: review, mimics, and new developments in Treatment. RadioGraphics 2013; 33(1): 197–211.
5. Hasan O, Ali M, Mustafa M, Ali A, Umer M. Treatment and recurrence of giant cell tumors of bone – a retrospective cohort from a developing country. Ann Med Surg 2019; 48: 29–34.
6. Mohaidat ZM, Al-Jamal HZ, Bany-Khalaf AM, Radaideh AM, Audat ZA. Giant cell tumor of bone: unusual features of a rare tumor. Rare Tumors 2019; 11: 2036361319878894.
7. Mavrogenis AF, Igoumenou VG, Megaloiakonomos PD, Panagopoulos GN, Papagelopoulos PJ, Soucacos PN. Giant cell tumor of bone revisited. SICOT J 2017; 3: 54.
8. López-Pousa A, Broto JM, Garrido T, Vázquez J. Giant cell tumour of bone: new treatments in development. Clin Transl Oncol 2015; 17(6): 419–30.
9. Chawla SP, Singh A, Chawla N. Giant-cell tumor of bone: treatment options and role of denosumab. Biol Targets Ther 2015; 9: 69–74.
10. Kamal AF, Muhamad A. Outcomes of En bloc resection followed by reconstruction of giant cell tumor around knee and distal radius. A case series. Ann Med Surg 2020; 49: 61–6.
11. Xu L, Jin J, Hu A, Xiong J, Wang D, Sun Q, et al. Soft tissue recurrence of giant cell tumor of the bone: prevalence and radiographic features. J Bone Oncol 2017; 9: 10–4.
12. Panzica M, Lüke U, Omar M, Länger F, Falck C, Krettek C. New therapy ap-

- proaches for giant cell tumors. *Unfallchirurg* 2014; 117(10): 883–91.
13. Li D, Zhang J, Li Y, Xia J, Yang Y, Ren M, et al. Surgery methods and soft tissue extension are the potential risk factors of local recurrence in giant cell tumor of bone. *World J Surg Oncol* 2016; 14(1): 114.
 14. Kuhn J, Sapra A. Osteoclastoma. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
 15. Abu-Zaid A, Alaqaili SI, Ahmad SO, Hazzaa IB, Alharbi H. Preoperative denosumab plus surgery in the management of giant cell tumor of bone: a comprehensive narrative literature review. *Gulf J Oncolog* 2019; 1(30): 67–75.
 16. Wang G, Jiang S, Li Z, Dong Y. Denosumab and Sunitinib in the treatment of giant-cell tumor of bone with pulmonary and bone metastases in an adolescent: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(46): e17778.
 17. Thomas DM, Skubitz KM. Giant cell tumor of bone. *Curr Opin Oncol* 2009; 21(4): 338–44.
 18. Poll A, Nimigeon VR, Virlan MJR, Sirbu VD, Costache M, Iva RV, et al. A rare tumor in a rare location: giant cell tumor of the sacrum and ilium – case report and current perspectives. *Rom J Morphol Embryol* 2019; 60(3): 985–92.
 19. Strøm TMA, Skeie AT, Lobmaier IK, Zaikova O. Giant cell tumor: a rare condition in the immature skeleton – a retrospective study of symptoms, treatment, and outcome in 16 children. *Sarcoma* 2016; 2016: 3079835.
 20. Heijden L, Dijkstra PDS, Sande MAJ, Kroep JR, Nout RA, Rijswijk CSP, et al. The clinical approach toward giant cell tumor of bone. *The Oncologist* 2014; 19(5): 550–61.
 21. Errani C, Tsukamoto S, Ciani G, Donati DM. Present day controversies and consensus in curettage for giant cell tumor of bone. *J Clin Orthop Trauma* 2019; 10(6): 1015–20.
 22. Zhang R, Ma T, Qi D, Zhao M, Hu T, Zhang G. Short-term preoperative denosumab with surgery in unresectable or recurrent giant cell tumor of bone. *Orthop Surg* 2019; 11(6): 1101–8.
 23. Tsukamoto S, Tanaka Y, Mavrogenis AF, Kido A, Kawaguchi M, Errani C. Is treatment with denosumab associated with local recurrence in patients with giant cell tumor of bone treated with curettage? A systematic review. *Clin Orthop* 2020; 478(5): 1076–85.
 24. He H, Zeng H, Luo W, Liu Y, Zhang C, Liu Q. Surgical treatment options for giant cell tumors of bone around the knee joint: extended curettage or segmental resection? *Front Oncol* 2019; 9: 946.
 25. Zheng K, Yu X-C, Hu Y-C, Wang Z, Wu S-J, Ye Z-M. How to fill the cavity after curettage of giant cell tumors around the knee? A multicenter analysis. *Chin Med J (Engl)* 2017; 130(21): 2541–6.
 26. Malik K, Raja A, Shirley S. Isolated regional nodal metastasis in giant cell tumor of the bone: case report and review of literature. *South Asian J Cancer* 2020; 9(1): 58–67.
 27. Zou C, Lin T, Wang B, Zhao Z, Li B, Xie X, et al. Managements of giant cell tumor within the distal radius: a retrospective study of 58 cases from a single center. *J Bone Oncol* 2019; 14: 100211.
 28. Jones NF, Graham DJ. Radical resection of a recurrent giant cell tumor of the distal ulna and immediate reconstruction with a distal radio-ulnar joint implant arthroplasty. *HAND* 2020; 15(5): 727–31.
 29. Qi D, Wang P, Ye Z, Yu X, Hu Y, Zhang G, et al. Clinical and radiographic results of reconstruction with fibular autograft for distal radius giant cell tumor: fibular autograft for distal radius gct. *Orthop Surg* 2016; 8(2): 196–204.
 30. Park MJ, Ganjoo KN, Ladd AL. Denosumab, a potential alternative to the surgical treatment of distal radius giant cell tumor of bone: case report. *J Hand Surg* 2015; 40(8): 1620–4.
 31. Česas A, Česaitė R. Gigantinių ląstelių navikai. *Klinikinis atvejis. Sveikatos mokslai* 2015; 25(4): 33–9.
 32. Elshenawy M, Badran A, Elshentenawy A, Eldali A, Memon M. Outcome of treatment of giant-cell tumor of bone: a single-institutional retrospective study. *Res Oncol* 2019; 15(1): 9–14.
 33. Gouin F, Dumaine V. Local recurrence after curettage treatment of giant cell tumors in peripheral bones: retrospective study by the GSF-GETO (French Sarcoma and Bone Tumor Study Groups). *Orthop Traumatol Surg Res* 2013; 99(6): S313–8.
 34. Xgeva: EPAR – Product Information [Internet]. European Medicines Agency; 2020. Internetinė prieiga: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xgeva-epar-product-information_lt.pdf
 35. Omlor GW, Lange J, Streit M, Gantz S, Merle C, Germann T, et al. Retrospective analysis of 51 intralesionally treated cases with progressed giant cell tumor of the bone: local adjuvant use of hydrogen peroxide reduces the risk for tumor recurrence. *World J Surg Oncol* 2019; 17(1): 73.
 36. Meena AM, Jain P, Dayma R. Retrospective study of function outcome in giant cell tumor treated by sandwich technique with internal fixation. *Int J Orthop Sci* 2017; 3(2): 817–22.
 37. Lv Z, Li Z, Yang Z, Li X, Yang Q, Li K, et al. One-step reconstruction with a novel suspended, modular, and 3D-printed total sacral implant resection of sacral giant cell tumor with preservation of bilateral S 1–3 nerve roots via a posterior-only approach. *Orthop Surg* 2020; 12(1): 58–66.
 38. Peck P. FDA approves denosumab for osteoporosis. *MedPage Today*. 2010. <https://www.medpagetoday.com/endocrinology/osteoporosis/20432>