

Derleme

# Santral Dev Hücreli Granüloomlarda Geçmişten Günümüze Tedavi Yöntemleri

## *The Current Treatment Methods in Central Giant Cell Granulomas*

İlgin Arı<sup>1</sup> , Arzum Yılmaz<sup>2</sup> , Alper Aktaş<sup>3</sup> 

### ÖZET

Santral dev hücreli granüloomlar (SDHG), çene kemiklerinde oldukça nadir görülen lezyonlardır. Geçmişten günümüze pek çok farklı isimlendirmeleri vardır ve etiyolojileri hala net olarak bilinmemektedir. Radyolojik ve klinik özellikle açısından ameloblastoma, miksona, cherubizm, anevrizmal kemik kisti vs. lezyonlarla ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Ancak tanı koyulduktan sonra dahi uygun tedavi yönteminin seçilmesi her zaman kolay olmayabilir. Literatürde en çok bilinen ve uygulanan tedavi yöntemi küretaj olsa da agresif tipte seyreden lezyonlarda bu tedavi şekli nüks ve çene kemiklerinde ileri düzey defektlerle sonuçlanabilir. Bu sebepten dolayı intralezyonal steroid enjeksiyonu, denasumab, tirozin-kinaz inhibitörü, kalsitonin uygulamaları gibi tedavi seçenekleri geliştirilmiştir. Ancak optimal tedavi algoritması henüz tanımlanmamıştır. Bu derlemenin amacı; mevcut tedavi seçeneklerinin uygulama şekilleri, dozları, güncel literatürdeki vaka raporları ve çalışma sonuçları hakkında bilgi vermektir.

**Anahtar Kelimeler:** Alternatif tedavi seçenekleri; Nüks; Santral dev hücreli granüloom

### ABSTRACT

Central giant cell granulomas (SDHG) are extremely rare lesions in the jaw bones. It has many different identifications from past to present, and their etiology is still not clearly known. In terms of radiological and clinical features, differential diagnosis should be made with lesions such as ameloblastoma, myxoma, cherubism, aneurysmal bone cyst etc. However, even after the diagnosis is made, it is not always easy to choose the appropriate treatment method. Although curettage is the most known and applied treatment method in the literature, this type of treatment may result in recurrence and advanced defects in the jaw bones in aggressive lesions. For this reason, different treatment options such as intralesional steroid injection, denasumab, tyrosine-kinase inhibitor, calcitonin applications have been developed. However, the optimal treatment algorithm has not yet been defined. The aim of this review was to investigate information about the application methods, doses of treatment methods and presented case reports and studies in the current literature.

**Keywords:** Central giant cell granloma; Recurrence; Treatment options

Makale gönderiliş tarihi: 31.07.2023; Yayına kabul tarihi: 31.10.2023

İletişim: Dr. İlgin Arı

Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi ABD

E-Posta: [ariilgin@gmail.com](mailto:ariilgin@gmail.com)

<sup>1</sup> Uzm Dt., Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Ve Çene Cerrahisi ABD, Ankara

<sup>2</sup> Dr. Dt., Özel Klinik, Ankara

<sup>3</sup> Prof Dr., Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Ve Çene Cerrahisi ABD, Ankara

## GİRİŞ

Santral dev hücreli granülomlar (SDHG) non-odontojenik kökenli, neoplastik yapıda olmayan lezyonlardır. Vücutta genelde uzun kemiklerde görülmelerine rağmen çene kemiklerinde de karşımıza çıkabilirler. Popülasyonda kadınlarda erkeklere oranla, mandibulada maksillaya oranla daha fazla görülür ve çoğunlukla anterior bölgede yerleşim gösterirler. Genellikle 2. ve 3. dekatlarda görülme insidansları yüksektir, yine de pek çok farklı yaş grubunda görülebilirler.<sup>1</sup>

İlk defa 1953'te Jaffe tarafından "Reperatif dev hücreli granülom" olarak tanımlanmıştır.<sup>2</sup> 2005 senesinde ise Dünya Sağlık Örgütü tarafından, çok sayıda kanama odağı, çok çekirdekli dev hücre kümeleri ve nadiren lameller kemik trabekülleri içeren, hücreli fibröz dokudan oluşan intraosseöz bir lezyon olarak tanımlanmıştır. Literatürde farklı tanımlamaları ve isimleri mevcut olsa da bu antitenin etiyojisi hala bilinmemektedir.<sup>3</sup> Ancak inflamatuvar lezyon, reaktif lezyon veya gerçek bir tümör olabileceği gibi çeşitli teoriler mevcuttur. Genel görüş ise bir neoplazmadan ziyade özel reaktif bir lezyon olduğudur.<sup>4</sup>

Bu lezyonların etiyojileri ile ilgi daha eski teoriler ise; süt dişlerinin rezorpsiyonundan sorumlu olan odontoklastlardan kaynaklandığını öne sürmektedir. Bunun nedeni ise özellikle süt dişi köklerinin rezorpsiyonu sırasında odontoklastların bu alanlarda aktif rol oynadığı ve SDHG'lerin oluşumuna sebep verdiği düşüncesidir.<sup>4</sup> Etiyojisiyle ilgili teoriler ve çalışmalar olmasına rağmen antitenin doğası literatürdeki önemli tartışma konularından biri olmaya devam etmektedir.

### Ayırıcı Tanı

SDHG'lar da ayırıcı tanının anevrizmal kemik kistleri, ameloblastomalar, miksomalar, basit kemik kistleri, fibröz displaziler, Brown tümör (osteitis fibroza sistika) ve cherubizm ile yapılması gerekir.<sup>1,2</sup>

Radyolojik olarak bu lezyonların pek çoğu SDHG'ler gibi sabun köpüğü görüntüsü verebilir. Ancak intraoperatif süreçteki makroskopik görünüm ayırıcı tanı için öngörüleri arttırmaktadır. SDHG'ler vasküler stroması sebebiyle oldukça kanamalı lezyonlardır. Öte yandan fibröz displaziler kanamasız ve portakal kabuğu görünümündedir. Ameloblastomalar frajil

epitele sahip yapıda görülürken, miksomalar ise jel formunda izlenir ve her ikisi de hemorajik kökenli değildir.<sup>5-7</sup>

Histolojik olarak ise dev hücre içerikleri sebebiyle basit kemik kistleri, anevrizmal kemik kistleri, Brown tümör ve cherubizm ile benzerlikleri mevcuttur.<sup>3</sup> Basit kemik kistlerinin içeriği serum benzeri bir sıvıdan oluşur ve kemikten çok kolay bir şekilde sıyrılabilir. Aynı zamanda histolojik olarak stromasında SDHG'ye göre düşük düzeyde dev hücreler bulunur.<sup>8</sup> Cherubizm ise genetik geçişli dev hücrelerin görüldüğü multiloküler bir lezyondur. Ancak görüldüğü yaş aralığı puberte öncesi genç bireylerdir ve sıklıkla maksilla ve mandibula tutulumu beraber görülmektedir.<sup>9</sup> Anevrizmal kemik kistleri hemorajik kökeni sebebiyle SDHG'lerde olduğu gibi kanamalı bir lezyondur. Ancak SDHG gibi pulsatif bir kanama görülmez ve merkezi kanla dolu kavernoöz sinüzoidlerden oluşmaktadır. Bu lezyonlar arasında ayırıcı tanısı en zor yapılan antite Brown tümördür. Çünkü histolojik ve radyolojik bulguları neredeyse aynıdır. Sadece kandaki parathormon seviyesi ile ayırımı yapılabilir.<sup>10</sup> Ancak her ne kadar klinik ve radyolojik bulgular bize ayırıcı tanıda katkı sağlasa da kesin tanı için histopatolojik inceleme şarttır.

### Radyolojik Ve Histolojik Bulgular

SDHG'ler radyolojik olarak iyi ya da kötü sınırlı, multiloküler ya da uniloküler gibi pek çok formda görülebilirler. İlerlemeleri genellikle asemptomatik ve yavaştır. Ancak yaygın olmamakla beraber dişlerde migrasyon, diş köklerinde rezorpsiyon ve kortikal kemikte perforasyonlar da panoramik veya tomografi görüntülerinde karşımıza çıkabilir.<sup>3</sup>

Histolojik olarak bu lezyonlar, ince duvarlı kılcak damarların ve çok çekirdekli dev hücrelerin yer aldığı vasküler bir stromadan oluşurlar. İğsi hücre stromasına sahiptirler. İmmünohistokimyasal olarak da bu dev hücrelerin aslında osteoklastlar olduğu ve iğsi hücrelerin de bu lezyonun orijin hücreleri olduğu düşünülmektedir.<sup>11,12</sup>

### Klinik Bulgular ve Lezyon Sınıflaması

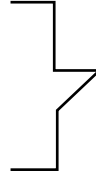
SDHG'ler genellikle asemptomatik ve yavaş ilerleyen bir seyre sahiptir. Ancak bazı vakalarda kök rezorpsiyonu, dişlerde migrasyon ve agresif kemik rezorpsiyonları da görülebilmektedir. (Şekil 1) Lite-

ratürde bu lezyonları klinik seyirlerine göre agresif olan, agresif olmayan veya reperatif, reaktif olarak tanımlayan çalışmalar mevcuttur.<sup>13,14</sup> Ancak bu lezyonların klinik farklılıklarının aynı antitenin farklı formları olmalarından mı yoksa tamamen farklı antiteler olmalarından mı kaynaklandığı gizemini koru-

maktadır<sup>13</sup> SDHG'ların klinik seyirleri ve radyolojik özelliklerini baz alan farklı sınıflamalar da mevcuttur.

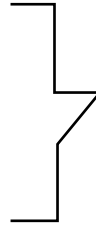
Choung ve ark.<sup>13</sup> yaptıkları sınıflamada SDHG'leri klinik özelliklerine göre ayırmışlardır. Bu sınıflamaya göre;

Minimal semptomlu ya da asemptomatik  
Yavaş ilerleyen  
Dişlerde kök rezorbsiyonu yaratmamış  
Kortikal kemikte rezorbsiyon yaratmamış  
Rekürrens göstermeyen



lezyonlar agresif olmayan gruba dahil edilmiştir.

Semptomatik  
Hızlı ilerleyen  
Kök rezorbsiyonu görülen  
Kortikal kemik rezorbsiyonu görülen  
Birden fazla rekürrens gösteren

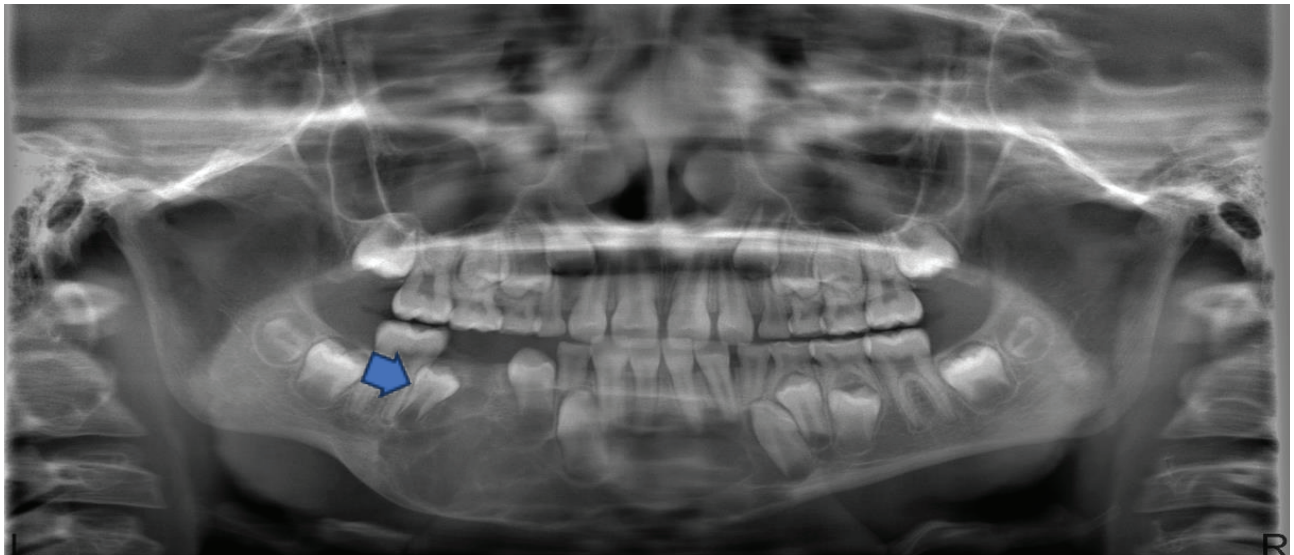


lezyonlar agresif gruba dahil edilmiştir.

Kaban ve ark.<sup>12</sup> yaptıkları başka bir sınıflamada ise;  
Çapı 5 cm' den büyük  
Hızlı ilerleyen  
Kök rezorbsiyonu  
Dişlerde migrasyon  
Kortikal kemikte incelme  
Kortikal kemikte perforasyon  
Rekürrens



Bu semptomlardan en az 3'ünü gösteren lezyonları agresif olarak kabul etmişlerdir.



Şekil 1. Santral dev hücreli granüloomun 45 numaralı dişi 46 numaralı dişe doğru migrasyonunun (mavi ok) gösterildiği radyolojik görüntü

Jan De Lange ve ark.<sup>3</sup>; lezyonun 2 tipinin de ortak yanlarının histolojik özellikleri olduğunu ve klinik seyirlerindeki bu zıtlığın etiyolojik kaynaklı olabileceğini ifade etmişlerdir. Aynı zamanda reaktif özellikteki vakaların daha çok yaşlı hastalarda, diş çekim veya implant çevresinde görülürken, reperatif lezyonların ise dişlerin gelişimi ve dökülmesiyle ilişkili genlerin henüz keşfedilmemiş bir anomalisi sebebiyle oluşabileceğini belirtmişlerdir.

Reperatif ve reaktif lezyon farklılıklarını gen bazında inceleyen çalışmalar mevcuttur. Lezyonun genetik profilinde yapılan incelemelerde şu ana kadar reperatif tip ile ilişkili olabilecek bulunan dört alt grup (TRPV4, KRAS, FGFR1, vahşi tip lezyonlar) mevcuttur. Ancak bu genetik sınıflandırmanın lezyonun klinik davranışında moleküler düzeyde etkisinin olup olmadığı henüz belirlenememiştir.<sup>15</sup>

### Tedavi Yaklaşımları

SDHG'lerin tedavilerinde cerrahi ve medikal yaklaşımlar mevcuttur. Ancak hangi tedavi seçeneğinin bu lezyonlar için optimal olduğu konusunda fikir birliği yoktur. Tedavi yöntemine çoğunlukla hekimin tecrübesi ve lezyonun karakterine göre karar verilmektedir.

### 1- Cerrahi Tedaviler

Santral dev hücreli lezyonların cerrahi tedavileri, basit küretajdan en-blok ya da kompozit rezeksiyona kadar geniş bir yelpazede incelenebilir. Özellikle küçük boyutlardaki lezyonlarda küretaj tedavisi en popüler tedavi yaklaşımıdır. Ancak agresif seyreden tiplerde küretaj tedavileri sonrasında yüksek oranda rekürrens görülebilmektedir. Yüksek rekürrens gözlenen vakalarda marjinal rezeksiyon ya da en blok rezeksiyonlarla beraber sert ve yumuşak doku greftlemeleri uygulanabilir.<sup>16</sup>

Jan De Lange ve arkadaşları<sup>3</sup> yaptıkları klinik bir çalışmada 83 SDHG'yi incelemişlerdir ve 80 lezyonda küretaj işlemi uygulamışlardır. Küretaj işlemi uygulanan 80 hastanın 21'inde ise takip periodunda rekürrens izlenmiştir. 16 lezyon agresif olarak tanımlanmıştır ve bu agresif lezyonlardan 6 tanesinde rekürrens görülmüştür. Yazarlar agresif lezyonlarda agresif olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek nüks oranı gördüklerini belirtmişlerdir. Gençlerde ise rekürrens oranı yetişkinlerden daha yüksek

bulunmuş ve küretajın genç bireylerde tedavi için yetersiz olabileceği ifade edilmiştir.

Chracanovic ve arkadaşlarının<sup>17</sup> yaptığı bir sistematik incelemede ise sadece enükleasyon ve küretaj uygulanan 799 SDHG vakasında lezyonun radyolojik ve klinik karakteristiklerinin rekürrens üzerine etkilerini incelemişlerdir. Çalışma sonuçlarına göre dişlerde migrasyon ve kök rezorbsiyonun rekürrens öngörüsünde bulunmak için önemli değişkenler olduğu vurgulanmıştır. Agresif lezyonların ayırt edimindeki parametrelerden olan kortikal kemik incelmeleri ve ağrı; bu çalışmada rekürrensi etkileyen bir faktör olarak bulunmasa da literatürde sınıflama için kullanımları hala önerilmektedir.

En-blok, marjinal ya da kompozit rezeksiyonlar rekürrensin düşük oranlarda görüldüğü cerrahi yaklaşımlardır. Ancak nüks oranlarını düşürmelerine rağmen geniş defekt alanları oluşturması sebebiyle vakalarda hem sert hem de yumuşak doku grefti ihtiyacına sebebiyet vermektedir. İliak kemik greftleri, serbest fibula ya da tibia greftleri rekonstrüksiyon için kullanılabilir en yaygın ekstraoral sahalardır.

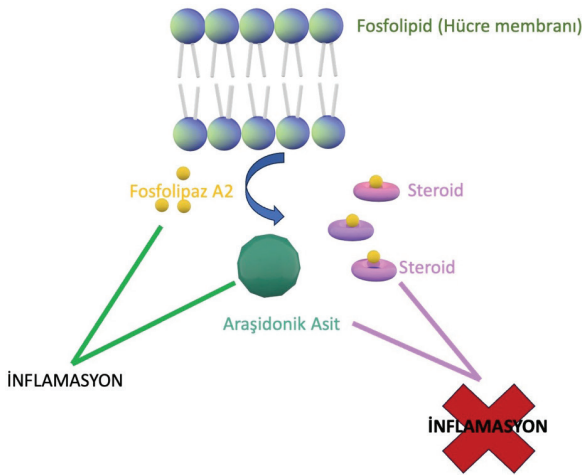
Lee ve ark.<sup>18</sup> yayınladıkları bir olguda 12 yaşında erkek hastada mandibulada geniş yerleşimli ve agresif bir SDHG vakasını sunmuşlardır. Hastada kompozit rezeksiyon planlanmış ve sağ angulustan sol angulasa kadar olan mandibular alan rezeke edilmiştir. Bölge sol bacadan alınan osteomiyokutenöz serbest fibula grefti ve 3x18 cm boyutlarındaki deri grefti ile rekonstrükte edilmiştir. Yazarlar bu vakadaki en büyük endişelerinin hastanın yaşı olduğunu ifade etmişlerdir. Çünkü fizyolojik büyüme ile beraber fibula greftinin ramus ve kondilin büyüme paternine nasıl uyum sağlayacağına öngörülmesi oldukça zordur. Bu sebepten dolayı hasta büyüme gelişim dönemi içerisinde araştırmacılar tarafından yakın takibe alınmış ve yaklaşık 3 ay aralıklarla kontrollere çağırılmıştır. Takiplerde rekürrens izlenmemiş olup oklüzonda herhangi bir problem görülmemiştir.

SDHG'lerin cerrahi tedavisi pek çok konservatif olan ve olmayan seçenekler içerse de optimal yaklaşım için hastanın yaşı, kooperasyonu, lezyonun karakteri ve boyutu tedavi kararı verilmeden önce titizlikle incelenmelidir.<sup>19,20</sup>

## 2- Medikal Tedaviler

### Intralezyonel Steroid Enjeksiyonu (İSE)

Kortikosteroidlerin temel etki mekanizması; vücuttaki inflamasyon mekanizmasını ilk aşamasında durdurmasıdır. Bu özelliğini, fosfolipid içerikli hücre membranından fosfolipaz A2 aracılı araşidonik asit sentezini inhibe ederek sağlamaktadır. (Şekil 2) Ancak kemik metabolizması üzerindeki etkileri hücresel düzeyde hala tam olarak bilinmemektedir. Uzun süreli kronik steroid kullanımının osteoporozu sebebiyet verdiği bilinmektedir. Fakat steroidlerin osteoblast ve osteoklast metabolizması üzerindeki etkileri hala klinik, *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarla araştırılmaktadır.<sup>21-24</sup>



Şekil 2. Kortikosteroid etki mekanizması

Hirayami ve ark.<sup>25</sup> yaptıkları *in vitro* bir çalışmada kortikosteroidlerin, dev hücreli lezyonlardan izole edilen osteoklastlara olan etkisini incelemişlerdir. Çalışma sonuçlarına göre; kortikosteroidlerin dolaşımdaki osteoklast öncüllerinin proliferasyonunu ve farklılaşmasını uyardığını, ancak olgun osteoklastların kemik rezorpsiyon aktivitesini inhibe ettiğini ifade etmişlerdir. Ancak uzun dönemde kortikosteroid kullanımının osteopeniye sebep olması ise olgun osteoklastların ekspresyonunun inhibisyonundan daha baskın olması ile ilgili olabileceğini vurgulamışlardır.

SDHG'lerde intralezyonel steroid enjeksiyon protokolü ilk olarak Jacoway ve ark.<sup>26</sup> tarafından 1988 yılında tanımlanmıştır. Önerilen uygulama Triamsinolon asetonid (Kenacort-A ampül 40mg/ml, Bristol-Myers Squibb) ve 1:100.000 epinefrin içeren

%2'lik lidokainin solüsyonlarının 1:1 oranında karıştırılarak 2ml/1cm olacak şekilde intralezyonel enjeksiyon yapılmasıdır. Uygulamanın 6 hafta boyunca haftada 1 olacak yapılması önerilmektedir. Bu tedavi şeklinin amacı mevcut inflamasyonu durdurarak kemik metabolizmasındaki makrofaj türü (osteoklast vs.) hücreleri inhibe ederek kemik yapımını başlatmaktır. Kortikosteroidlerin SDHG üzerindeki etki mekanizması hala net olarak bilinmese de literatürde başarılı olmuş vakalar mevcuttur.<sup>27-29</sup>

Mukdad ve ark.<sup>28</sup> 56 yaşındaki erkek hastada 46 numaralı diş bölgesinde yerleşimli SDHG'de 6 haftalık süreyle haftada bir olacak şekilde İSE uygulamışlardır. Yapılan radyolojik takiplerde bölgenin sorunsuz bir şekilde iyileştiği izlenmiştir ve 2 yıllık takibinde ise herhangi bir rekürrens görülmemiştir. Yazarlar agresif olmayan SDHG'lerde bu tedavi yönteminin uygulanabilecek ilk tedavi yöntemlerinden biri olduğunu ifade etmişlerdir. Ancak her vakada bu başarıyı elde etmek mümkün olmayabilir. Özellikle SDHG'lerin agresif tiplerinde tek başına İSE tedavisinden ziyade kombine tedaviler önerilmektedir.

Koranne ve ark. ise bildirdikleri bir vaka raporunda 11 yaşında sistemik olarak tamamen sağlıklı 33-36 nolu diş bölgesinde uniloküler bir SDHG tespit etmişlerdir. Hastaya 6 hafta süreyle 40 mg triamkinolon asetonid 1:1 oranında lidokain ile karıştırılarak uygulanmıştır. 6 ay sonrasında yapılan kontrollerde kemikleşmenin tamamlandığı radyolojik olarak gözlemlenmiştir.<sup>30</sup>

İSE yönteminin etkinliği özellikle SDHG'nin uniloküler tipinde oldukça yüksektir. Multiloküler tiplerinde ilerleyen dönemlerde ossifikasyonla beraber lezyonun merkezine ulaşmakta zorluklar yaşanabilir. Tekniğin önemli noktalarından bir tanesi de doz ayarlamasının iyi yapılmasıdır. Özellikle büyüme gelişim dönemindeki çocuklarda, sistemik hastalığı olan ya da ek ilaç tedavileri alan erişkinlerde dikkatli kullanılmalıdır. Çocuk hastalarda aylık doz 30 mg geçmemelidir.<sup>31</sup> Erişkinlerde özellikle kemik metabolizması ile ilgili ek hastalığı olan hastalarda kullanımı ilgili bölümün onayı alınmadan yapılmamalıdır.

### Kalsitonin

SDHG'lerde kalsitonin uygulaması fikri ilk olarak 1993 yılında Profesör Malcolm Harris tarafından ortaya atılmıştır. Brown tümör ile SDHG'ların histopa-

tolojik benzerlikleri sebebiyle antitenin PTH benzeri bir hormondan kaynaklı olabileceğini düşünmüştür.<sup>32</sup> Kalsitoninin başarı ile kullanıldığı pek çok vaka mevcuttur. Teknik, günde 100 ünite kalsitoninin subkutan enjeksiyonu ile gerçekleştirilir. Aynı zamanda intranasal sprey uygulamaları da mevcuttur. Fakat intranasal sprey uygulamalarında meydana gelen değişken emilim ve kafa içi basınçtaki artış bu tekniğin kullanımını oldukça sınırlamaktadır.<sup>33</sup> Ayrıca radyolojik değişiklikler 6 ila 9 aydan önce görülemez. Maksimum faydanın görülebilmesi için de 24 ay civarı kullanılması gerekebilir.<sup>34</sup>

Bu limitasyonlar tekniğin kullanımını günümüzde oldukça azaltmıştır. Yine de agresif lezyonlarda ana tedaviye ek kullanımları da hala mevcuttur.<sup>35</sup>

### İnterferon alfa

İnterferon alfanın SDHG'lerin medikal tedavilerinde kullanımlarındaki mantık, bu lezyonun vasküler orijinli olduğu düşüncesine dayanmaktadır. İnterferon alfanın anti-anjiyogenik etkisinin kullanılması amaçlanır. Ancak SDHG'lerin etyolojileri hala bilinmezliğini korumaktadır.

İnterferon alfanın dev hücreli lezyonlarda ilk kullanımı Kaban ve ark.<sup>14</sup> tarafından rapor edilmiştir. 5 yaşındaki çocuk hastada 2 kez nüks gösteren agresif bir vakada 1 yıl süre ile değişen dozlarda interferon alfa tedavisi uygulanmıştır ve lezyonun 1 yıllık süreç içerisinde başarılı ve komplikasyonsuz bir şekilde tedavi edildiğini ifade etmişlerdir.

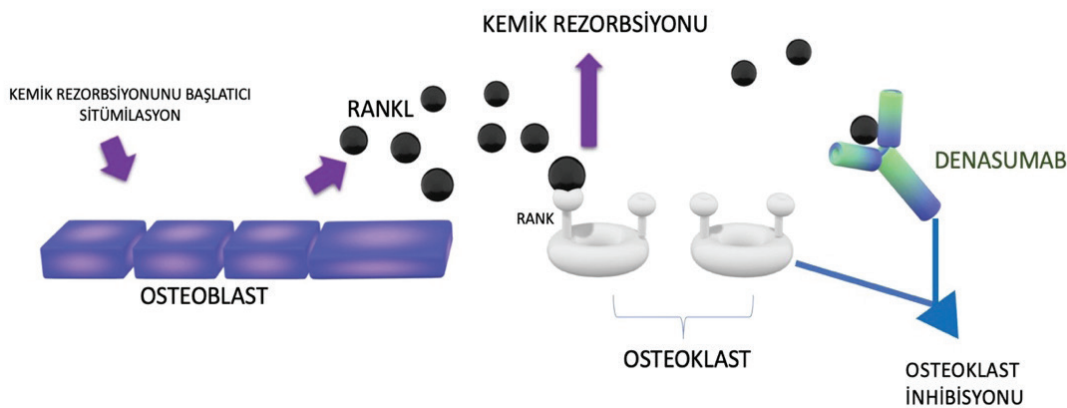
İnterferon alfa ile yapılan tedaviler genellikle küretaj tedavisi ile kombine edilerek yapılmaktadır ve başarılı olunan vakalar literatürde mevcuttur. Ancak baş ağrısı, grip benzeri semptomlar oluşturması ve

vakalarda uygulamalar sırasında hastane yatışı gerekmesi yöntemin başvurulabilirliğini oldukça azaltmıştır.<sup>34</sup>

### Denasumab

Denosumab, osteoklast farklılaşmasını uyararak RANK ligandını inhibe eden, Çin hamsteri yumurtalık hücrelerinde üretilen bir insan monoklonal antikorudur. (Şekil 3) Bisfosfonatlardan daha güçlü bir osteoklast inhibitörüdür, yarı ömrü daha kısadır ve 6 aydan biraz daha uzun bir süre sonra vücuttan atılır. Nispeten kısa etki süresi nedeniyle, büyümekte olan çocuklarda, özellikle uzun kemiklerde görülen dev hücreli tümörlerinin tedavisinde kullanılmıştır. Epifiz veya metafiz kemik büyümesine herhangi bir etkisi henüz bildirilmemiştir. Ancak uzun vadeli etkileri bilinmemektedir.<sup>36</sup>

SDHG'ler için ilk kullanımı ise 2014 yılında Thomas ve ark. tarafından yayınlanmıştır.<sup>37</sup> Teknik, haftalık aralıklarla üç enjeksiyonu takiben 6 aylık bir süre boyunca aylık aralıklarla beş enjeksiyondan oluşan bir rejimde subkutan olarak enjekte edilen 120 mg denosumab ile uygulanmaktadır.<sup>38</sup> Ancak literatürde daha düşük dozlarda uzun süreli kullanımlarını da raporlamış vakalar mevcuttur.<sup>39</sup> 2021 senesinde yayınlanan bir vaka serisinde 8 adet SDHG vakasında subkutanöz denasumab tedavisi uygulanmıştır. Uygulama daha öncesinde Gupta ve ark.<sup>38</sup> tanımladığı gibi yapılmıştır ve hastalar yaklaşık 5 yıl süre ile takip edilmiştir. Yapılan radyolojik incelemelerde tüm hastalarda ek tedaviye gerek kalmadan komplikasyonsuz bir iyileşme gördükleri yazarlar tarafından ifade edilmiştir. Sadece hastalardan bir tanesinde post-operatif dönemde kontur düzeltmesi yapılmıştır.<sup>40</sup>



Şekil 3. Denasumabların kemik metabolizması üzerindeki etkileri

Amaros ve arkadaşlarının bildirdikleri başka bir vaka raporunda ise 19 yaşında hem maksilla hem de mandibulada SDHG saptanan Noonan Sendromlu bir erkek hastayı sunmuşlardır. Cerrahi küretaj uygulanan hastada 2 yıl sonrasında nüks izlenmiştir. Hastaya 6 ay boyunca ayda 1, 120 mg denasumab enjeksiyonu yapılmıştır. 3, 7 ve 12. aylarda alınan radyolojik görüntülemelerle hasta takibe alınmıştır ve 12. Ayda lezyonun tamamen ossifiye olduğu görülmüştür.<sup>41</sup>

Choe ve ark. 6 hastalık bir vaka serisinde hastalara 4 hafta boyunca haftada 1 ve 8 doz ayda 1 olacak şekilde subkütanöz denasumab enjeksiyonu uygulamışlardır. Radyolojik takiplerde hastaların yarısında 3. ayda radyolojik düzeyde kemikleşme gözlenirken diğer yarısında 6. ayda izlenmiştir. 4 hastada asemptomatik hipokalsemi tablosu izlenirken kalsiyum takviyesi ile durum çözülmüştür. Yazarlar tüm hastalarda yönetilebilir yan etkilerle birlikte olumlu yanıt aldıklarını ve denosumabın artan morbidite olmaksızın etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini belirtmişlerdir.<sup>42</sup>

Mevcut yayınlara bakıldığında denasumab kısa vadede etkili bir tedavi yöntemi olarak görülmektedir. Ancak uzun dönem etkileri hala bilinmemektedir ve düşüğe olsa ileri düzey hiperkalsemi gelişme riski mevcuttur. Bununla beraber doz ve tedavi süresi açısından bir görüş birliğine henüz varılamamıştır.<sup>43</sup>

### Tirozin-kinaz İnhibitörleri

Tirozin-kinazlar, büyüme faktörleri, sitokinler ve hormonlar ile hücrel cevapta rol oynayan hücre membran reseptörleridir. Bu reseptörler hücre proliferasyonu, büyümesi, stromal büyüme ve anjiogenez gibi pek çok mekanizmadan sorumludur. Tümörlerde sıklıkla bu yolların patolojik olarak aktivasyonu sonucu oluşurlar. Tirozin-kinaz inhibitörleri ise bu yolların aktivasyonunu inhibe ederek tümörlerin büyümesini engellemek amacıyla kullanılır.<sup>44,45</sup>

Tirozin-kinaz inhibitörleri içerisinde SDHG tedavilerinde en çok kullanılan ilaç imitinib (Glivec, Novartis Pharma, Basel, Switzerland) dir. Tirozin-kinaz inhibitörleri primer tedavi seçeneği olmaktan ziyade agresif formdaki SDHG vakalarında ek tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Bazı durumlarda denasumablara alternatif olabileceği gibi diğer tedavi teknikleriyle kombine şekillerde de uygulamaları mevcuttur.<sup>43,44</sup>

Tallent ve arkadaşları yayınladıkları bir vaka raporunda 7 yaşından beri mandibular alandaki SDHG sebebiyle tedavi gören bir hastayı sunmuşlardır. Vakaya dış merkezde 2 ay boyunca İSE ve 5 hafta boyunca haftada 1, 5 ay boyunca ayda 1 denasumab enjeksiyonu yapılmış ve lezyon kürete edilmiştir. Ancak 6 ay sonra yapılan radyolojik incelemede rekürrens gözlenmiştir. Bunu üzerine 6 hafta haftada 1, 9 ay boyunca ise ayda 1 denasumab enjeksiyonu uygulamıştır. Ancak herhangi bir kemikleşme gözlenememiştir. Yazarlar bu tedavilerden fayda elde edemeyip taraflarına başvuran hastaya 8 ay süreyle imitinib başlamışlardır ve 8 ay sonunda cerrahi tedaviye gerek kalmadan lezyonun kemikleştiğini izlemişlerdir.<sup>43</sup>

Camarani ve ark. SDHG cerrahi olmayan tedavilerini araştırdıkları bir sistematik incelemede 145 hastayı değerlendirmişlerdir. 61 hastada nasal kalsitonin, 68 hastada intralezyonel steroid enjeksiyonu, 4 hastada subkütanöz denasumab enjeksiyonu ve 29 hastada ise kombine tedaviler (İmitinib ve interferon uygulanan çalışmalarda dahil edilmiştir.) uygulandığını ifade etmişlerdir. En yüksek yan etki interferon uygulamalarında görülürken en düşük yan etkiler ise İSE de görülmüştür. Vakaların %40'ında ise cerrahi olmayan tedavilerin cerrahi tedavilerle desteklenmesi gerektiği belirtilmiştir. Yazarlar yan etkilere ve ek ameliyat ihtiyacına rağmen tüm cerrahi olmayan tedavilerin, özellikle lezyonun boyutunun küçültülmesi açısından, SDHG'nın tedavisinde pozitif etkilerinin olduğunu belirtmişlerdir.<sup>24</sup>

### SONUÇ

Çenelerin SDHG'ları etyolojileri tam olarak bilinmeyen iyi huylu non-odontojenik antitelere dir. Klinik ve radyolojik özelliklerine göre agresif ve agresif olmayan tipleri vardır. Ancak histolojik alt grup varlığı hala literatürdeki tartışma konuları arasında yerini korumaktadır. Cerrahi ve medikal pek çok tedavi tekniği olmasına rağmen optimal bir tedavi yöntemi daha tanımlanmamıştır. Agresif tiplerinin tedavisi oldukça zordur ve sıklıkla nüks ile karşılaşılır. Histolojik alt tiplerinin netleşmesi tedavi alternatiflerinin değerlendirilmesinde önemlidir.

Literatürde, histolojik alt tiplerinin belirlenmesi üzerine çalışmalara rastlanmaktadır ancak kesin bir yarıya varılamamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Neville B, Damm D, Chi A, Allen C. Oral and maxillofacial pathology 4th edition. St Louis, MO, Westline Industrial Dr: Elsevier Health Sciences 2015.
2. Jaffe HL. Giant-cell reparative granuloma, traumatic bone cyst, and fibrous (fibro-osseous) dysplasia of the jawbones. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1953;6:159-75.
3. De Lange J, Van den Akker HP. Clinical and radiological features of central giant-cell lesions of the jaw. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2005;99:464-70.
4. Miloro M, Ghali G, Larsen PE, Waite PD. Peterson's principles of oral and maxillofacial surgery: Springer; 2004.
5. Kransdorf M, Moser Jr R, Gilkey F. Fibrous dysplasia. Radiographics 1990;10:519-37.
6. Mendenhall WM, Werning JW, Fernandes R, Malyapa RS, Mendenhall NP. Ameloblastoma. Am J Clin Oncol 2007;30:645-8.
7. Barros RE, Dominguez FV, Cabrini RL. Myxoma of the jaws. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1969;27:225-36.
8. Hansen LS, Sapone J, Sproat RC. Traumatic bone cysts of jaws: report of sixty-six cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1974;37:899-910.
9. Papadaki ME, Lietman SA, Levine MA, Olsen BR, Kaban LB, Reichenberger EJ. Cherubism: best clinical practice. Orphanet J Rare Dis 2012;7:1-14.
10. Chew FS, Huang-Hellinger F. Brown tumor. AJR Am J Roentgenol 1993;160:752.
11. Flanagan AM, Tinkler SM, Horton M, Williams D, Chambers T. The multinucleate cells in giant cell granulomas of the jaw are osteoclasts. Cancer 1988;62:1139-45.
12. Kaban LB, Troulis MJ, Ebb D, August M, Hornicek FJ, Dodson TB. Antiangiogenic therapy with interferon alpha for giant cell lesions of the jaws. J Oral Maxillofac Surg 2002;60:1103-11.
13. Chuong R, Kaban LB, Kozakewich H, Perez-Atayde A. Central giant cell lesions of the jaws: a clinicopathologic study. J Oral Maxillofac Surg 1986;44:708-13.
14. Kaban LB, Mulliken JB, Ezekowitz RA, Phil D, Ebb D, Smith PS, *et al.* Antiangiogenic therapy of a recurrent giant cell tumor of the mandible with interferon alfa-2a. Pediatrics 1999;103:1145-9.
15. Gomes CC, Gayden T, Bajic A, Harraz OF, Pratt J, Nikbakht H, *et al.* TRPV4 and KRAS and FGFR1 gain-of-function mutations drive giant cell lesions of the jaw. Nat Commun 2018;9:4572.
16. Kudva A, Cariappa K, Dhara V, Solomon M. Central giant cell granuloma: An uncommon presentation. Oral and Maxillofacial Surgery Cases 2018;4:135-40.
17. Chrcanovic BR, Gomes CC, Dos Santos TR, Abreu MHNG, Gomez RS. Clinical factors associated with the recurrence of central giant cell lesions. J Oral Pathol Med 2019;48:799-802.
18. Lee H, Ercoli C, Fantuzzo JJ, Giroto JA, Coniglio JU, Palermo M. Oral rehabilitation of a 12-year-old patient diagnosed with a central giant cell granuloma using a fibula graft and an implant-supported prosthesis: a clinical report. J Prosthet Dent 2008;99:257-62.
19. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC. Oral and maxillofacial pathology: Elsevier Health Sciences; 2015.
20. Bredell M, Rordorf T, Kroiss S, Rucker M, Zweifel DF, Rostetter C. Denosumab as a treatment alternative for central giant cell granuloma: a long-term retrospective cohort study. J Oral Maxillofac Surg 2018;76:775-84.
21. de Mendonça RP, Mitre GP, Real FH, da Silva Kataoka MS, de Melo Alves Júnior S, Vianna P, *et al.* Central giant cell granuloma treated with intralesional corticosteroid injections and bisphosphonates: a long-term follow-up case study. Head Neck Pathol 2020;14:497-502.
22. Cavalcante IL, Barros CCS, Rodrigues KA, Osterne RL, Cavalcante RB, Nogueira RM, *et al.* Quantification of bone gain in central giant cell granuloma of the jaws submitted to intralesional corticotherapy. J Bras Patol Med Lab 2018;54:183-8.
23. Miguita L, de Souza JC, Bastos VC, Pereira NB, de Freitas RAB, Guimarães LM, *et al.* Central giant cell granulomas of the jaws stromal cells harbour mutations and have osteogenic differentiation capacity, *in vivo* and *in vitro*. J Oral Pathol Med 2022;51:206-16.
24. Camarini C, de Souza Tolentino E. Non-surgical treatment as an alternative for the management of central giant cell granuloma: A systematic review. Clin Oral Investig 2022;1-22.
25. Hirayama T, Sabokbar A, Athanasou N. Effect of corticosteroids on human osteoclast formation and activity. J Endocrinol 2002;175:155-64.
26. Jacoway J. Central giant cell granuloma-an alternative to surgical therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1988;66:572.
27. Dolanmaz D, Esen A, Mihmanlı A, Işık K. Management of central giant cell granuloma of the jaws with intralesional steroid injection and review of the literature. Oral Maxillofac Surg 2016;20:203-9.
28. Mukdad M, Barut O, Sjöström M. Intralesional corticosteroid injections as first option for management of giant cell lesion of the lower jaw in a 56-year-old patient: A case report and brief literature review. Oral and Maxillofacial Surgery Cases 2022;8:100283.
29. Carlos R, Sedano HO. Intralesional corticosteroids as an alternative treatment for central giant cell granuloma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002;93:161-6.
30. Joshi S, Koranne V, Pawar S, Pawar P, Lakhani K, Salema H. Conservative Management of Central Giant Cell Granuloma-A Case Report. Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology 2023;35:141-3.
31. El Hadidi YN, Ghanem AA, Helmy I. Injection of steroids intralesional in central giant cell granuloma cases (giant cell



- tumor): Is it free of systemic complications or not? A case report. *Int J Surg Case Rep* 2015;8:166-70.
32. Harris M. Central giant cell granulomas of the jaws regress with calcitonin therapy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1993;31:89-94.
33. Allon DM, Anavi Y, Calderon S. Central giant cell lesion of the jaw: nonsurgical treatment with calcitonin nasal spray. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107:811-8.
34. Pogrel AM. The diagnosis and management of giant cell lesions of the jaws. *Ann Maxillofac Surg* 2012;2:102.
35. de Lange J, van den Akker HP, Veldhuijzen van Zanten GO, Engelshove HA, van den Berg H, Klip H. Calcitonin therapy in central giant cell granuloma of the jaw: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35:791-5.
36. Pageau SC, editor *Denosumab*. MAbs; 2009: Taylor & Francis.
37. Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, Chawla S, Staddon A, Blay J-Y, *et al*. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2010;11:275-80.
38. Gupta B, Stanton N, Coleman H, White C, Singh J. A novel approach to the management of a central giant cell granuloma with denosumab: a case report and review of current treatments. *J Craniomaxillofac Surg* 2015;43:1127-32.
39. Schreuder WH, Coumou AW, Kessler PA, de Lange J. Alternative pharmacologic therapy for aggressive central giant cell granuloma: denosumab. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72:1301-9.
40. Pogrel M, Hossaini-Zadeh M. Denosumab for the management of central giant cell granuloma of the jaws—a case series. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2021;50:1019-22.
41. Amorós CM, Bascones AE, Leone RC, De la Sen Corcuera Ó, Barone S, Marina MDP. Central giant cell granuloma: off-label treatment with Denosumab in a patient with Noonan syndrome. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 2023:101640.
42. Choe M, Smith V, Okcu MF, Wulff J, Gruner S, Huisman TA, *et al*. Treatment of central giant cell granuloma in children with denosumab. *Pediatr Blood Cancer* 2021;68:e28778.
43. Tallent B, Padilla RJ, McKay C, Foreman AKM, Fan Z, Blatt J. Response of central giant cell granuloma of the jaw to imatinib. *J Pediatr Hematol Oncol* 2023;45:278-80.
44. de Lange J, van Rijn RR, van den Berg H, van den Akker HP. Regression of central giant cell granuloma by a combination of imatinib and interferon: a case report. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2009;47:59-61.
45. Posner I, Engel M, Gazit A, Levitzki A. Kinetics of inhibition by tyrphostins of the tyrosine kinase activity of the epidermal growth factor receptor and analysis by a new computer program. *Mol Pharmacol* 1994;45:673-83.