

Abstract

Medicinske behandlingsmuligheder bør overvejes ved behandling af centralt kæmpecellegranulom

Centralt kæmpecellegranulom (CGCG) er en non-neoplastisk lidelse i kæberne. CGCG ses hyppigere hos kvinder end mænd, og der er en overvægt af læsioner i underkæben. Klinisk manifesterer de sig ofte som hævelser eller optræder som tilfældige radiologiske fund. Aggressive CGCG giver ofte anledning til smerter, paræstesi og rodresorptioner, og de har en høj tendens til recidiv. Radiologisk varierer CGCG fra helt små læsioner til store unilokulære radiolucente områder.

Histologisk består CGCG af et karrigt fibrøst væv, hvori der findes mononukleære stromaceller og flerkernede kæmpeceller. Det er histologisk ikke muligt at differentiere de aggressive og non-aggressive CGCG fra hinanden. I dag har fokus flyttet sig fra kæmpecellerne til stromacellerne som den aktive celle. Dette skyldes, at stromacellerne har vist sig at være positive for RANKL (Faktaboks 1).

Behandling af CGCG har traditionelt været curettage, men denne behandling har medført en høj grad af recidiv på op til 75 %. Derfor har man ved recidiverende læsioner gennem flere år valgt at foretage resektion af den involverede kæbe. Medicinsk lokalterapi har været forsøgt siden slutningen af 1980'erne, og der er i litteraturen beskrevet behandlinger med glukokortikoid, calcitonin og interferon. Fælles for de medicinske behandlinger er, at de sjældent er kurative og derfor skal suppleres med kirurgisk behandling. Dog er der tendens til, at recidivfrekvensen falder ved kombineret medicinsk og kirurgisk behandling. De medicinske behandlingsmuligheder bør derfor i dag kraftigt overvejes ved behandling af CGCG.

Emneord:
Granuloma,
giant cell;
diagnosis;
therapy

Centralt kæmpecellegranulom – diagnostik og behandling

Kristian Thesbjerg, tandlæge, forskningsassistent,
Afdeling for Tand-, Mund- og Kæbekirurgi, Odontologisk Institut,
Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Jesper Reibel, professor, lic. et dr.odont., Afdeling for Oral Medicin
mv., Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet,
Københavns Universitet

Else Marie Pinholt, professor, afdelingsleder, specialtandlæge,
M.Sci., dr.odont., Afdeling for Tand-, Mund- og Kæbekirurgi,
Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet,
Københavns Universitet

Det centrale kæmpecellegranulom (engelsk Central Giant Cell Granuloma) (CGCG) er af WHO klassificeret som en intraossøs affektion indeholdende cellulært fibrøst væv med multiple foci af blødning og ansamlinger af multinukleære kæmpeceller (MGC), hvor der til tider kan ses dannelse af uregelmæssige knogletrabekler (1).

CGCG betragtes som en non-neoplastisk non-inflammatorisk tilstand, selv om nogle tilfælde udviser aggressiv vækst som neoplasmer. CGCG er også blevet kaldt reparativt kæmpecellegranulom, men der findes stadig ingen klare beviser for, hvorfor CGCG skulle være reparativt (2).

I flere studier er det forgæves forsøgt at klassificere de aggressive og non-aggressive CGCG histologisk. I stedet foreslås det, at CGCG ud fra den kliniske udvikling og symptomer klassificeres som aggressivt eller som non-aggressivt. Ifølge Chuong et al. (3) vil en aggressiv tumor udløse smerte og vise hurtig vækst, stor hævelse, rodresorption, perforation af kortikal knogle og/eller recidiv. Andre tilføjer paræstesi som et udtryk for aggressiviteten (4-10).

CGCG rammer hyppigere kvinder end mænd. de Lange et al. (4) opgjorde et materiale omfattende 83 patienter, som var behandlet for CGCG i Holland i perioden 1990-1995. Kvinder udgjorde 47 ud af de 83 personer. Andre studier viser lignende kønsfordeling af CGCG (5-12) (Tabel 1).

CGCG diagnosticeres oftest før det fyldte 30. år (4,6). Motamedi et al. (5) fandt i et studie af 204 tilfælde af CGCG, at der var signifikant flest tilfælde hos personer i alderen 10-30 år. Det eneste epidemiologiske studie, som findes omkring CGCG, er en hollandsk opgørelse fra 2004 (7). Incidensen blev heri opgjort

til 1,1 tilfælde pr. 10⁶ person, mand:kvinde-ratio var 1:2, og der var maksimal forekomst af CGCG hos drenge i 10-14-års-alderen og hos piger i 15-19-års-alderen (7). Andersen et al. (8) fandt tilsvarende resultater.

Kliniske karakteristika

CGCG ses signifikant hyppigere i mandiblen end i maksillen (5) (Tabel 2), og 50 % af de mandibulære tilfælde forekommer i den anteriore del af mandiblen (9).

Oftest er det eneste kliniske fund af CGCG en asymptomatisk hævelse af ansigtsskelettet. Klinisk undersøgelse afslører kun sporadisk tilstedeværelsen af CGCG, som diagnosticeres ved hævelse af ansigtsskelettet og opdrivning af knoglen med krepitation som følge af en meget tynd kortikal knogle bukkalt eller oralt.

Gennembrud af den kortikale knogle vil ofte give slimhinden en blålig eller brunlig farve på grund af den høje vaskularisering eller som følge af nedbrydningsprodukter fra blodet (8). Smerte ses sjældent ved CGCG (4,9), men de aggressive tilfælde kan medføre smerte og paræstesi (10).

Radiologiske karakteristika

Radiologisk fremtræder CGCG sjældent entydigt, da den findes både som små affektioner og store multilokulære affektioner med perifer utydelig afgrænsning (4,8,10). CGCG i mandiblen findes hyppigst anteriort for første molar (8,13). Afgrænsning af CGCG er diskuteret (6), og der er observeret signifikant større tendens til tydelig afgrænsning af tilfældene i mandiblen, mens maksillære tilfælde af CGCG udviste uklar afgrænsning (6). I et hollandsk studie

Tabel 1: Kønsfordeling

Studie	Mænd		Kvinder		Totalt
	Antal	Procent	Antal	Procent	
de Lange et al. 2005 (4)	36	43 %	47	57 %	83
Motamedi et al. 2007 (5)	74	36 %	130	64 %	204
Kaffe et al. 1996 (6)	29	36 %	51	64 %	80
Andersen 1973 (8)	13	41 %	19	59 %	32
Whitaker and Waldron 1993 (9)	53	37 %	89	63 %	142
Flórez-Moreno et al. 2008 (10)	7	35 %	13	65 %	20
O'Malley et al. 1997 (11)	12	43 %	16	57 %	28
Auclair et al. 1988 (12)*	17	41 %	24	59 %	41

Tabel 1. Fordeling af CGCG mellem mænd og kvinder. * tilfælde fra militærforlægninger ikke medregnet.

Table 1. Distribution of CGCG between male and female. *cases from military barracks are not included.

Tabel 2: Forekomst i kæberne

Studie	Mandibel		Maksil		Totalt
	Antal	Procent	Antal	Procent	
Choung et al. 1986 (3)	9	60 %	6	40 %	15 **
de Lange J et al. 2005 (4)	55	67 %	27	33 %	82
Motamedi et al. 2007 (5)	144	70 %	60	30 %	204
Kaffe et al. 1996 (6)	53	66 %	27	34 %	80
Andersen et al. 1973 (8)	23	72 %	9	28 %	32
Whitaker and Waldron 1993 (9)	102	72 %	35	25 %	142 *
Flórez-Moreno et al. 2008 (10)	14	70 %	6	30 %	20
O'Malley et al. 1997 (11)	26	93 %	2	7 %	28
Auclair et al. 1988 (12)	33		15		48 ***

Tabel 2. Fordeling af CGCG mellem mandibel og maksil. *) i fem tilfælde var det ikke angivet i hvilken kæbe.

) i to tilfælde (Noonan syndrom) var der CGCG i begge kæber. *) et tilfælde i begge kæber ekskluderet.

Table 2. Distribution of CGCG between lesions in the mandible and maxilla. *) for five cases it were not indicated which jaw. ** for two cases (Noonan syndrome) both jaw had CGCG. *** one case in both jaws excluded.



Faktaboks 1

- RANK er et transmembransignaleringsmolekyle på præosteoklasten, og RANKL binder hertil.
- RANKL findes ofte på osteoblasternes cellemembran. Dette receptor-ligand-system er vist at have en vigtig rolle i differentieringen af makrofager/monocytter til osteoklaster. Dette sker ved, at osteoblasten udviser RANKL på cellemembranen, som aktiverer RANK på præosteoklasten
- Binder osteoprotegrin sig til RANKL, vil dette forhindre uddifferentieringen af osteoklaster (15).

(9) er det vist, at 60 % af CGCG var multilokulære, 81 % manglede kortikal afgrænsning, rodresorption optrådte i forbindelse med 43 % og placering af tandrødder i 36 %. Et dansk studie viste derimod kun sjældent placering af rødderne og rodresorptioner (8), mens man i en sydamerikansk undersøgelse af aggressive CGCG fandt rodresorptioner i 30 % af tilfældene (10).

Histopatologi

Histologisk består CGCG af flerkernede kæmpeceller beliggende i et fibrøst cellerigt stroma. Cellerne består primært af stromaceller (SC), MGC og kar. SC antager en fibroblastlignende form og udviser ofte nogen mitotisk aktivitet. SC fremtræder sjældent identiske i to forskellige CGCG, da de ligesom MGC også varierer i form, størrelse og antal. MGC er ofte at finde overalt i CGCG; dog er totalt fravær i nogle områder ikke abnormt, og MGC findes ofte i områder, hvor der ses blødning. Morfologien af MGC er meget forskellig, dvs. at cellerne varierer i både form og størrelse, samt

at antallet af kerner varierer fra få til op imod 20-25 stk. Farvebarheden af MGC er sjældent entydig, da den varierer fra basofil til eosinofil. Stromaet er rigt på kar, hvorfor der også ses udtrækning af erythrocytter og hæmosiderin. I stromaet kan ses osteoid- og knogledannelse (2,8). CGCG kan ses at være lobulært opbygget, hvor fibrøse bindevævsstrøg danner septae i granulomet.

Nyere undersøgelser understøtter hypotesen om, at MGC stammer fra osteoklaster (2). Immunhistokemiske undersøgelser har vist, at MGC i CGCG bl.a. producerer matrixmetalloprotease-9 (MMP-9) og Cathepsin K, som begge er forbundet med knoglenedbrydning og derved også osteoklastaktivitet. Dette ses ikke hos SC (14). I samme studie fandt man samtidig, at SC også udviste *Receptor Activator NFκβ (RANK)/Receptor Activator NFκβ Ligand (RANKL)* (Faktaboks 1). Derfor foreslås det, at SC kan være forstadier til MGC eller spille en aktiv rolle i rekruttering og aktivering af MGC. *Proliferating Cell Nuclear Antigen*, der giver udtryk for celleproliferation, findes kun i SC. Derfor er det foreslået, at SC er de aktive celler i CGCG. MGC kan som følge heraf mere betragtes som en reaktiv celle (14).

Monocytten nævnes også som en aktiv celle i CGCG, fordi der findes en del CD68+ -reaktive celler, som kan være både makrofager og MGC. Dermed antydes det, at MGC stammer fra makrofagelinjen (10,11).

Vered et al. (16) publicerede i 2006 et studie, hvor man undersøgte, om CGCG skulle være en vaskulær læsion. Undersøgelsen inkluderede bl.a. analyser for *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)* og *Basic Fibroblast Growth Factor*. Studiet viste, at der sker en kartilvækst i CGCG-vævet, men at kapillærerne i tumorbævet ikke er mere aktive end i kontrolvæv. Samtidig viste studiet, at både SC og MGC var positive for VEGF. VEGF har indflydelse på udvikling af monocytter til osteoklaster, hvilket giver anledning

Faktaboks 2 Differentialdiagnostik

	Debutalder (år)	Radiologi	Histologi
CGCG	<30	Uni- og multilokulær radiolucens	Stromaceller, karrigt, blødning, MGC
Ameloblastom	>30	Uni- og multilokulær radiolucens	Typiske epitelformationer. Fravær af MGC
Aneurysmal knoglecyste	<30	Unilokulær radiolucens. Der kan ses radiopacitet i læsionen	Stromaceller og MGC, større blodfyldte kaverner
Ossificerende fibrom	-	Radiolucens med radiopacitet centralt	Fibrøst væv med knogle-/cementlignende hårdtvævsdannelse. Fravær af MGC i stroma.
Odontogent myksom	25-30	Multilokulær radiolucens, ofte bivokslignende	Cellerigt væv med stellate stromaceller. Stromaet består primært af glycosaminglycaner. Fravær af MGC
Keratocyste	10-40	Unilokulær radiolucens. Oftest posterioert i mandiblen	Cystisk læsion. Fravær af MGC

til hypotesen, ”at antiangiogenetiske og anti-VEGF-medikamenter kan påvirke CGCG til at regrediere” (16).

Undersøgelse af glukokortikoid- og calcitoninreceptorer på MGC og SC viser, at en stor andel af MGC er positive for calcitoninreceptorer, hvilket ikke er tilfældet hos SC (17). Glukokortikoidreceptorer er til stede både hos SC og MGC, men ikke i samme mængde og systematiske fordeling som calcitoninreceptorerne (17).

Der findes ikke nogen sikker korrelation mellem histologi og klinik ved aggressive CGCG. Der er dog indikation for, at de aggressive CGCG histologisk ofte udviser et celleholdigt stroma og ofte indeholder større og mere jævnt fordelte MGC end den non-aggressive CGCG (2). Choung et al. (3) fandt flere mitoser i de aggressive tilfælde end i de non-aggressive. Whitaker & Waldron (9) fandt signifikante forskelle, idet der oftere hos de aggressive CGCG end de non-aggressive ses små og regulære MGC, samt at tilstedeværelse af CGCG posterior i mandiblen kan indikere aggressiv adfærd af CGCG.

Differentialdiagnostiske overvejelser inkluderer klinisk og radiologisk andre knogleopdrivende og andre radiolucente kæbelidelser som ameloblastom, aneurysmal knoglecyste, ossificerende fibrom, odontogent myksom og keratocyste (18) (Faktaboks 2).

De tre genetiske sygdomme kerubisme (19), Noonan syndrom (20,21) og neurofibromatosis type 1 (22,23) udviser forøget hyppighed af CGCG, som det histologisk ikke er muligt at differentiere fra CGCG hos ”raske” individer. Patienter med kerubisme har ofte bilaterale CGCG-lignende lidelser, som er selvbegrænsende og regredierende uden behandling, efter at væksten er afsluttet. Hos kerubismepatienten ses en mutation i SH3BP2. Det er dog ikke muligt at finde samme mutation hos patienter kun med CGCG (19).

KLINISK RELEVANS

Det centrale kæmpecellegranulom (CGCC), der er en non-neoplastisk kæbelidelse, som ofte rammer unge mennesker, er traditionelt blevet behandlet med kirurgisk fjernelse, hvor der ofte ses recidiv af læsionen. Derimod kan en medicinsk behandling, der enten bliver brugt alene eller i kombination med kirurgisk curettage, give mindre recidivtendens. En eventuel medicinsk behandling af CGCC er en specialopgave.

Behandling

I dag er den gængse behandling af CGCG kirurgisk fjernelse. Den foretrukne metode er curettage og sjældent resektion. Valget af metode har ofte været afhængigt af affektionens størrelse, og om man klinisk klassificerer tilfældet som værende aggressivt eller non-aggressivt (24). Frekvensen af recidiv opgives med stor spredning (4), 41-75 %, specielt ved de aggressive tilfælde (Tabel 3). de Lange (7) viste i sin opgørelse af det hollandske materiale fra 1990-1995, at 76,1 % recidiverer over fem år. Samtidig ses, at der hos mænd er signifikant større recidivrisiko hos de patienter, der diagnosticeres og behandles i alderen 0-19 år, i forhold til dem, der behandles efter det 20. år. Dette var ikke tilfældet hos kvinder (7). Resultaterne fra dette studie (7) antyder også, at recidiv ofte ses tidligere i maksillen end i mandiblen.

På grund af den høje recidivfrekvens er effekten af flere medicinske behandlinger undersøgt. Der er i litteraturen til dato beskrevet tre forskellige medicinske behandlinger for CGCG

Tabel 3: Recidiv

Studie	Behandlingsmetode	Antal patienter	Opfølgningstid	Antal/andel med recidiv
Chuong et al. 1986 (3)	Kirurgi/curettage	9	2-9 år	1 (11 %) *
	Kirurgi/curettage	8	2-31 år	6 (75 %)
de Lange J et al. 2005 (4)	Kirurgi/curettage	80	0-10 år	21 (26,3 %)
Motamedi MH et al. 2007 (5)	Curettage	204	-	9 (4,41 %)
Andersen et al. 1973 (8)	Curettage	32	2-7 måneder ***	4 (12,5 %)
Whitaker et al. 1993 (9)	Curettage én pt. med resektion	47	0,1-10 år	23 (49 %)
Flórez-Moreno et al. 2008 (10)	Kirurgi – ukendt	20	1-8 år	6 (30 %)
O'Malley et al. 1997 (11)	Kirurgi – ukendt	26	0,5-10 år	10 (38 %) ***
Auclair et al. 1988 (12)	Curettage	25	9,9 år	5 (20 %)

Tabel 3. Recidivfrekvens relateret til behandlingsmetode. * kun aggressive CGCG-tilfælde. ** kun angivet hvornår læsionen recidiverede.

*** alle recidiverende patienter var klassificeret som aggressive CGCG-tilfælde.

Table 3. Relapse frequency related to treatment method. *only aggressive CGCG case. **only indicated when the lesion recurred.

***all recurred patients were classified as aggressive CGCG cases.

Tabel 4: Glukokortikoidbehandling

Studie	Behandlingsmetode	Antal patienter	Opfølgningstid	Antal/andel med recidiv
Terry et al. 1994 (16)	Glukokortikoid *	4	1,5-3 år	0
Khafif et al. 2000 (27)	Glukokortikoid *	1	2 år	0
Carlos et al. 2002 (28)	Glukokortikoid og i 2 pt. yderligere curettage	4	2-7 år	0
Kurtz et al. 2001 (29)	Glukokortikoid * (beh. seancer)	1	1 år	0
Rajeevan et al. 1998 (30)	Glukokortikoid *	1	<1år	0
Abdo et al. 2005 (31)	Glukokortikoid *	1	1,5 år	0

Table 4. Skematisk oversigt over de gennemgåede artikler omhandlende glukokortikoidbehandling af CGCG. Alle markeret med * havde gennemgået samme behandlingsregi med injektion af 10 mg/ml triamcinolone 2 ml/2 cm radiologisk læsion, ugentligt i seks uger. De øvrige varierede i dosis og varighed.

Table 4. Schematic overview of publications about glucocorticoid treatment of CGCG. All marked with * have been treated by the same protocol with 10 mg/ml triamcinolone 2 ml/2 cm radiographic lesion each week in six weeks.

Tabel 5: Calcitoninbehandling

Studie	Behandlingsmetode	Antal patienter	Opfølgningstid	Antal/andel med recidiv
de Lange J et al. 1999 (41)	Calcitonin	4	0,5-1,5 år	0
de Lange J et al. 2005 (4)	Calcitonin og kirurgi	3	>7år	0
Vered et al. 2007 (17)	Calcitonin og kirurgi	4 *	0,5-2 år	0
de Lange et al. 2006 (37)	Calcitonin + kirurgi	14	0,5 år	-
Pogrel 2003 (39)	Calcitonin (1 patient yderligere beh. med kirurgi)	10	2-4 år	1 (10 %)
Harris 1993 (40)	Calcitonin (1 patient yderligere behandlet med kirurgi)	4	4-6 år	0

Table 5. Skematisk oversigt over de gennemgåede artikler omhandlende calcitoninbehandling af CGCG.

* En patient ekskluderet pga. "drop-out".

Table 5. Schematic overview of publications about calcitonin treatment. * One patient excluded due to "drop-out".

Tabel 6: Interferonbehandling

Studie	Behandlingsmetode	Antal patienter	Opfølgningstid	Antal/andel med recidiv
Kaban et al. 1999 (43)	Recidiverende tumor behandlet med interferon.	1	1	0
Busaidy 2002 (44)	Interferonbehandling.	5	-	-
Kaban et al. 2002 (45)	Kirurgi og efterfølgende interferonbehandling	8	1-6 år	0
Kaban et al. 2007 (46)	Kirurgi og efterfølgende interferonbehandling.	16	2,9-9,4 år	0
de Lange et al. 2006 (47)	Interferonbehandling.	2	-	-
Goldman et al. 2005 (48)	Interferonbehandling.	1	-	-

Table 6. Oversigt over rapporteret interferonbehandling af CGCG.

Table 6. Schematic overview of publications CGCG treated with interferon.

omfattende 1) glukokortikoid injiceret direkte i CGCG, 2) forskellige former for calcitoninbehandling eller 3) anvendelse af interferoner. Antallet af velkontrollerede studier er desværre lavt, og antallet af kasuistikker højt (Tabel 4-6).

Behandlingen med glukokortikoidinjektioner er første gang beskrevet i 1988 (25). Flere studier bekræfter efterfølgende, at glukokortikoidinjektionerne har en hæmmende virkning på CGCG (26-31) (Tabel 4). Den mest brugte behandlingsprotokol strækker sig over seks uger, hvor der én gang ugentlig injiceres glukokortikoid i CGCG (10 mg/ml triamcinolone, 2 ml pr. 2 cm radiologisk læsion) (25-28). Fælles for disse studier er, at der ikke er foretaget histologisk undersøgelse af det helende område. I én kasuistik beskrives, at en præmolar erumperede gennem det væv, der tidligere var del af et CGCG (29), og i en anden kasuistik beskrives normal eruption af en præmolar i tæt relation til det, der tidligere var et CGCG (31).

Glukokortikoidbehandling kan betegnes som lettere kontroversiel, da det er kendt, at langvarig systemisk behandling med glukokortikoid resulterer i forøget knoglekatabolisme, hvilket kan resultere i osteoporose (32). Dette dilemma nævnes også i litteraturen, men flere hypoteser, som er bekræftet ved både dyreforsøg og *in vitro*-studier, peger på, at en høj koncentration af glukokortikoid kan have en hæmmende og apoptotisk virkning på osteoklasterne. Dette menes at være virkningsmekanismen på CGCG (33,34).

Calcitoninbehandling af CGCG blev første gang rapporteret i 1993, hvor man anvendte subkutane indsprøjtninger med syntetisk fremstillet humant calcitonin (35). Calcitonin kan administreres i form af næsespray eller som subkutane injektioner. Subkutan administration har den højeste biotilgængelighed (17). I dag anvendes calcitonin udvundet fra laks, som har vist sig at have en tilfredsstillende osteoklasthæmmende effekt (36).

de Lange et al. (37) har foretaget det eneste dobbeltblændede randomiserede kliniske studie af calcitoninbehandling af CGCG. Studiet inkluderer i alt 14 patienter i to grupper, den ene gruppe fik calcitonin og den anden placebo i tre måneder. Efter tre måneder fik begge grupper calcitoninbehandling. Det antydes i publikationen (37), at perioden med anvendelse af calcitonin/placebo formentlig har været for kort, hvilket antagelig har medført manglende forskel i behandlingsresultaterne. Endvidere kritiseres studiet for ikke at være henvendt mod større affektioner, antallet af aggressive CGCG er for lille, og opfølgningen på kun seks måneder efter endt behandling har været for kort (38).

I andre studier er fundet, at behandling med calcitonin har en reduktiv eller hæmmende virkning på væksten af CGCG (17,39,40,41) (Tabel 5). Et studie på i alt 10 tilfælde angiver, at kun i ét tilfælde var supplerende kirurgi nødvendig, og hos én patient recidiverede CGCG efter to år, og den blev derfor fjernet med curettage (39).

Hæmatologiske undersøgelser for alkalisk fosfatase, fosfat, calcium og osteocalcin udviste ikke mærkbare afvigelser under behandlingen med calcitonin. I de første tre måneder af behand-

lingen faldt serumkoncentrationen af parathyroideahormon, men den lå inden for normalniveaue, og den blev efter de første tre måneder normaliseret (37,40). Bivirkninger ved calcitonin angives i lægemiddelkataloget til at spænde fra træthed, myalgi og udslæt til allergiske reaktioner i form af anafylaksi (42).

Behandling af CGCG med interferon (INF) er også kontroversiel. INF anvendes bl.a. til behandling af virale infektioner, men også til behandling af maligne lidelser. Præparatet er oprindeligt fundet indiceret til behandling på grund af den tidligere hypotese om, at CGCG skulle være en vaskulær læsion med høj vaskularisering. Imidlertid holder denne hypotese ikke (16). *In vitro*-studier på mesenkymale stamceller har derimod vist, at INF påvirker disse til at øge deres differentiering til osteoblaster samt en øgning af deres metaboliske aktivitet. Dette medfører derved en øget knogledannelse, hvilket kunne reducere udbredelsen af CGCG (43).

Den første behandling af CGCG med INF blev beskrevet i 1999 (44). Patienten havde tidligere fået fjernet CGCG ved curettage og anden gang med resektion. Da læsionen recidiverede for tredje gang, forsøgte man med lokal injektion af INF på grund af forhøjet "Basic Fibroblast Growth Factor". Dette fund kan ellers ses hos patienter med hæmangiomer, hvor den medicinske behandling netop er INF. Resultatet af INF-behandlingen hos denne patient var total regression af tumor (44).

Recidiv af CGCG efter INF-injektion ser ud til at være mindre sammenlignet med recidiv efter kirurgisk terapi (Tabel 3 og 4), men ingen randomiserede studier er publiceret.

Kaban et al. (46) opgjorde i et retrospektivt studie behandlingen af otte patienter med aggressive CGCG. De blev alle behandlet med konventionel curettage efterfulgt af INF-injektioner. Ingen af de syv patienter, der havde afsluttet deres INF-behandling, udviste recidiv i opfølgningsperioden på 1-6 år (46). I 2007 publicerede Kaban et al. (47) et andet studie. Seksten patienter med aggressiv CGCG blev behandlet, og ingen udviste recidiv i opfølgningsperioden på minimum 2,9 år.

I en kasuistik beskrives to patienttilfælde, hvor der ikke havde været respons på calcitoninbehandling. Efterfølgende blev INF-behandling forsøgt, men resulterede ikke i fuld regression af CGCG. Forfatterne angiver her, at opfølgende kirurgi er nødvendig (48).

Den første administration af INF kan medføre bivirkninger i form af feber og influenzaforøget, som ofte fortager sig efter 1-2 døgn, samt udslæt, neutropeni og vægttab (47). Der er beskrevet alvorligere bivirkninger med involvering af pancreas og medicininduceret lupus erythematosus, hvorfor behandlingen blev afbrudt (49).

Det nyeste medicinske tiltag til behandling af osteolytiske tumorer, og dermed også CGCG, er anvendelse af imatinib. Imatinib har vist en hæmning af RANKL, som derved hæmmer differentieringen af monocytter og makrofager til osteoklaster. Imatinib har kun været anvendt i ét studie til behandling af CGCG, hvor patienten også led af Sticklers syndrom. Behandlingen blev udført som kombinationsbehandling med både imatinib og INF. Efter ophør med medicinsk behandling fortsatte affektionen med



at udvise regression. Behandlingen blev seponeret på grund af blodværdier, der indikerede leukopeni (50).

Yderligere er det også i en kasuistik beskrevet, hvordan behandling med bisphosphonat i tre patienter resulterede i fuldstændig regression af en CGCG-læsion i mandiblen, delvis regression og en stabilisering af tilstanden (51).

Diskussion

Klinisk, radiologisk og histologisk er CGCG grundigt evalueret. CGCG er undersøgt i mange forskellige områder af verden, og fordelingen blandt mænd og kvinder, debutalder og lokalisation angives meget ensartet (2-5,8-12) (Tabel 1 og 2). Der er store afvigelser i radiologiske fund som rodresorption, tandforskydninger, udbredelse etc. Disse afvigelser kan skyldes, at der er forskellige fordelinger af aggressive og non-aggressive CGCG i de forskellige studier (6,9-13).

Der foreligger i dag god evidens for, at SC er den egentlige prolifererende celle og ikke som tidligere antaget MGC. MGC betragtes som en celle, der aktiveres af SC. Dette er bevist ved, at SC ofte er RANKL-positiv, og den kan derved aktivere monocytter til udvikling til osteoklaster – hos CGCG i form af kæmpeceller (2,14,15).

Goldenstandard i behandling af CGCG er kirurgisk curettage. Dette medfører imidlertid en stor frekvens af recidiverende CGCG-tilfælde (Tabel 3). Af samme grund er der også foretaget resektionsbehandling af recidiverende og klinisk aggressive CGCG for at nedsætte denne tendens (5,44). Resektionsbehandlinger udført som kontinuitetsresektioner medfører et omfattende rekonstruktivt behandlingsforløb med knogletransplantation og senere protetisk erstatning af mistede tænder. Behandlingen medfører i mange tilfælde også et totalt sensibilitetsudfald svarende til n. alveolaris inferior.

Calcitonin er et velkendt hormon, der deltager i calciumhømostasen ved at sænke serum calcium. Dette sker bl.a. ved at hæmme osteoklaster, calciumoptagelsen fra tarmen og calciumgenoptagelsen i nyrene. Præparatet kunne derfor mistænkes for at have en generelt forstyrrende virkning på knogledannelsen, specielt hos individer i vækst. Denne litteraturgennemgang har ikke fundet rapporter om dette. De hyppigst rapporterede bivirkninger ved anvendelse af calcitonin er træthed, kvalme, svimmelhed og transportsyge (37,38,42). Én artikel rapporterer om epistaxis ved behandlingsstart (38). Sjældne symptomer er eksem, ødem omkring indstik og i værste fald anafylaksi.

De refererede publikationer omhandlende behandling med kortikosteroider angiver alle gode resultater. Det kan være et paradoks, at man anvender et præparat, som normalt mindsker knogledensiteten til at bekæmpe en osteolytisk læsion med. På den anden side har *in vitro*-studier vist, at glukokortikoid kan hæmme osteoklaster og endda inducere apoptose hos disse (33,34). Det er sandsynligvis denne virkningsmekanisme og den eneste til dato forklarede, der ligger til grund for, at glukokortikoiderne har en egentlig effekt på CGCG. De publicerede tilfælde på området efterlader heller ikke tvivl om, at behandlingen er virk-

som. Bivirkningerne ved denne behandling er primært irritation omkring indstikket, men også væksthæmning, søvnproblemer, binyrebarkinsufficiens og manifestationer af diabetes forekommer. Disse bivirkninger er dog ofte dosisrelateret og er ikke nævnt i de forskellige kasuistikker (42).

Behandling med INF er også virksomt mod CGCG. Bivirkningsprofilen er dog alvorligere end ved de to andre nævnte stoffer (49,42).

Kombinationen medicinsk og kirurgisk behandling, specielt ved de aggressive CGCG (Tabel 3-5), indicerer, at der kan opnås et mere stabilt behandlingsresultat. På denne baggrund bør den medicinske behandling medinddrages i behandlingsovervejelserne af CGCG, især når der er tale om CGCG med aggressiv progression (35). Det bør dog have i mente, at der i de tilfælde, hvor medicinsk behandling har været kurativ, ikke foreligger nogen form for histologisk kontrol af det nu klinisk og radiologisk sygdomsfrie område.

Konklusion

Centrale kæmpecellegranulomer er en non-neoplastisk lidelse med en relativt høj recidivfrekvens (4-75 %). Specielt de klinisk klassificerede aggressive CGCG udviser høj recidivfrekvens, hvis de blot behandles med curettage. Histologisk findes der ingen klare og ensartede fund, der giver histopatologer mulighed for at differentiere mellem de non-aggressive og aggressive tilfælde. Radiologisk er der ikke entydige fund i relation til CGCG. Dog er mandiblen i højere grad disponeret for CGCG end maksillen. Når den histologiske diagnose stilles, bør parathyroideahormon-niveauet altid kontrolleres for at udelukke "brown tumor". Eventuelle patienter med mere end ét fokus bør, hvis ikke de allerede er det, udredes for generelle lidelser, dvs. Noonan syndrom, neurofibromatosis type-1 og kerubisme.

Det bør inden stillingtagen til den kirurgiske intervention nøje overvejes, om den enkelte affektion har en aggressiv vækst. Dette vurderes ud fra parametre som: væksthastighed, smerter, paræstesi, rodresorption og recidiverende tilfælde. Vurderes CGCG som værende aggressiv, bør en kombination af medicinsk og kirurgisk behandling i stedet foretrækkes. Når den medicinske behandling skal vælges, bør førstevalget være calcitonin eller intralæsional glukokortikoidindsprøjtning. Interferonbehandling bør kun efter nøje overvejelse anvendes på grund af risici for langt mere alvorlige bivirkninger. Indikation for behandling med interferon må derfor blive CGCG, der ikke udviser respons på behandling med calcitonin og/eller glukokortikoidindsprøjtninger. Herved bliver resektionsbehandlingen den absolut sidste behandlingsmulighed. Det skal tilføjes, at en eventuel medicinsk behandling af CGCG er en specialopgave.

Tak

Tak til overtlæge, ph.d. Jens J. Thorn og overtlæge Janne Ingerslev for støtte og medvirken til idé. Tak til docent emeritus, dr.odont. Ib Sewerin for korrektur af arbejdet. ■

Abstract (English)

Giant cell granuloma – diagnostics and therapy

The purpose of this study is to present a survey of the literature describing the clinical manifestations, radiology and histology of central giant cell granuloma (CGCG). At the same time a review of therapy options has been carried out.

CGCG is a non-neoplastic lesion of the jaws. The male:female ratio is 1:2, and the ratio between maxillary and mandibular occurrence is around 1:2. The clinical findings vary from just a swelling or a coincidentally radiographic finding to more severe signs as pain, paresthesia, and root resorption. The latter symptoms are all correlated with the presence of a clinically aggressive CGCG, which is much more likely to recur. The radiographic findings do also vary. Small lesions are often seen as a unilocular radiolucency, and the more severe lesions may have a multilocular radiolucent appearance.

Histologically CGCG is seen as a partly vascular lesion with fibrous tissue. Stroma cells and multinuclear giant cells (MGC) are found throughout the tissue. The stroma cells are spindle shaped which give them the appearance of fibroblasts. MGC are large cells, and they are normally found in the entire lesion, but absence of MGC in some part of the lesion is a common finding. In the past MGC was counted as the active cell of the lesion, but new evidence has made it much more possible that it is the stroma cell, which is the proliferating cell. Thus, the MGC may just be a reactive cell to stimuli from the stroma cell. The stroma cells are found to be positive for staining against RANKL, which associates them with osteoclasts. The presence of Proliferating Cell Nuclear Antigen confirms the stroma cell's proliferating capability.

Treatment of CGCG was until the late 80's restricted to surgical curettage or resection for the more aggressive and large lesions. This treatment carries a high risk of recurrence (4-75 %). Today new methods as intralesional corticoid injection, calcitonin treatment, or interferon treatment have been described. These medical treatments seldomly result in total regression of the lesion, and often subsequent surgical curettage is needed. Despite additional surgery being needed, these medical treatments dramatically reduce the frequency of recurrence of CGCG.

It is shown conclusively that the medical treatment options should always be kept in mind. Especially when treating aggressive CGCG the use of medical treatment should be considered to reduce the risk of recurrence. The use of interferon treatment, however should only be used when other treatments have failed.

Litteratur

1. Kramer IRH, Pindborg JJ, Shear M, eds. *Histological typing of odontogenic tumours* 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 1992.
2. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquet JE. *Oral & maxillofacial pathology*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2002; chapter 14.
3. 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.
4. 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.
5. Motamedi MH, Eshghyar N, Jafari SM, Lassemi E, Navi F, Abbas FM et al. Peripheral and central giant cell granulomas of the jaws: a demographic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103: e39-43.
6. Kaffe I, Ardekian L, Taicher S, Littner MM, Buchner A. Radiologic features of central giant cell granuloma of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 81: 720-6.
7. de Lange J, van den Akker HP, Klip H. Incidence and disease-free survival after surgical therapy of central giant cell granulomas of the jaw in The Netherlands: 1990-1995. *Head Neck* 2004; 26: 792-5.
8. Andersen L, Fejerskov O, Philipson HP. Oral giant cell granulomas. A clinical and histological study of 129 new cases. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1973; 81: 606-16.
9. Whitaker SB, Waldron CA. Central giant cell lesions of the jaws. A clinical, radiologic, and histopathologic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75: 199-208.
10. Flórez-Moreno GA, Henao-Ruiz M, Santa-Sáenz DM, Castañeda-Peláez DA, Tobón-Arroyave SI. Cytomorphometric and immunohistochemical comparison between central and peripheral giant cell lesions of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105: 625-32.
11. O'Malley M, Pogrel MA, Stewart JC, Silva RG, Regezi JA. Central giant cell granulomas of the jaws: phenotype and proliferation-associated markers. *J Oral Pathol Med* 1997; 26: 159-63.
12. Auclair PL, Cuenin P, Kratochvil FJ, Slater LJ, Ellis GL. A clinical and histomorphologic comparison of the central giant cell granuloma and the giant cell tumor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 66: 197-208.
13. White SC, Pharoah MJ. Oral radiology – principles and interpretation. 5th ed. St. Louis: Mosby, 2004; 498-507.
14. Liu B, Yu SF, Li TJ. Multinucleated giant cells in various forms of giant cell containing lesions of the jaws express features of osteoclasts. *J Oral Pathol Med* 2003; 32: 367-75.
15. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinoshita M, Mochizuki S et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 3597-602.
16. Vered M, Buchner A, Dayan D. Giant cell granuloma of the jawbones – a proliferative vascular lesion? Immunohistochemical study with vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor. *J Oral Pathol Med* 2006; 35: 613-9.
17. Vered M, Shohat I, Buchner A, Dayan D, Taicher S. Calcitonin nasal spray for treatment of central giant cell granuloma: clinical, radiological, and histological findings and immunohistochemical expression of calcitonin and glucocorticoid receptors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104: 226-39.
18. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquet JE. *Oral & maxillofacial pathology*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2002; 544-52.
19. de Lange J, van Maarle MC, van den Akker HP, Redeker EJ. DNA analysis of the SH3BP2 gene in patients with aggressive central giant cell granuloma. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2007; 45: 499-500.
20. Wolvius EB, de Lange J, Smeets EE, van der Wal KG, van den Akker HP. Noonan-like/multiple giant cell lesion syndrome: report of a case and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64: 1289-92.
21. Cancino CM, Gaião L, Sant'Ana Filho M, Oliveira FA. Giant cell lesions with a Noonan-like phenotype: a case report. *J Contemp Dent Pract* 2007; 8: 67-73.
22. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquet JE. *Oral & maxillofacial pathology*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2002; 449-61.
23. Taungjaruwina WM, Goldberg LJ. Multinucleate giant cells in neurofibromas: a clue to the diagnosis of neurofibromatosis. *J Cutan Pathol* 2009; 36: 1164-7.
24. Peterson LJ, Edward E III, Hupp JR, Tucker MR. *Contemporary oral and maxillofacial surgery*. 4th ed. St. Louis: Mosby, 2003; 489-98.



25. Jacoway JR, Howell FV, Terry BC. Central giant cell granuloma – an alternative to surgical therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 66: 572.
26. Terry BC, Jacoway JR. Management of central giant cell lesions: An alternative surgical therapy. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am* 1994; 6: 579.
27. Khafif A, Krempel G, Medina JE. Treatment of giant cell granuloma of the maxilla with intralesional injection of steroids. *Head Neck* 2000; 22: 822-5
28. 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.
29. Kurtz M, Mesa M, Alberto P. Treatment of a central giant cell lesion of the mandible with intralesional glucocorticosteroids. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91: 636-7.
30. Rajeevan NS, Soumithran CS. Intralesional corticosteroid injection for central giant cell granuloma. A case report. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1998; 27: 303-4.
31. Abdo EN, Alves LC, Rodrigues AS, Mesquita RA, Gomez RS. Treatment of a central giant cell granuloma with intralesional corticosteroid. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2005; 43: 74-6.
32. Vestergaard P, Laursen LC, Schwarz P, Brixen K. Glukokortikoidinduceret osteoporose – forekomst, profylakse og behandling. *Ugeskr Laeger* 2005; 167: 898-900.
33. Dempster DW, Moonga BS, Stein LS, Horbert WR, Antakly T. Glucocorticoids inhibit bone resorption by isolated rat osteoclasts by enhancing apoptosis. *J Endocrinol* 1997; 154: 397-406.
34. Hirayama T, Sabokbar A, Athanasou NA. Effect of corticosteroids on human osteoclast formation and activity. *J Endocrinol* 2002; 175: 155-63.
35. de Lange J, van den Akker HP, van den Berg H. Central giant cell granuloma of the jaw: a review of the literature with emphasis on therapy options. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104: 603-15.
36. Iida S, Kakudo S, Mori Y, Matsui M, Magota K, Kitajima Y et al. Human calcitonin has the same inhibitory effect on osteoclastic bone resorption by human giant cell tumor cells as salmon calcitonin. *Calcif Tissue Int* 1996; 59: 100-4.
37. 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.
38. Kaban LB, Dodson TB. Management of giant cell lesions. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006; 35: 1074-5; author reply 1076.
39. Pogrel MA. Calcitonin therapy for central giant cell granuloma. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 649-53; discussion 53-4.
40. Harris M. Central giant cell granulomas of the jaws regress with calcitonin therapy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1993; 31: 89-94.
41. de Lange J, Rosenberg AJ, van den Akker HP, Koole R, Wirts JJ, van den Berg H. Treatment of central giant cell granuloma of the jaw with calcitonin. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1999; 28: 372-6.
42. www.medicin.dk
43. Abukawa H, Kaban LB, Williams WB, Terada S, Vacanti JP, Troulis MJ. Effect of interferon-alpha-2b on porcine mesenchymal stem cells. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64: 1214-20.
44. Kaban LB, Mulliken JB, Ezekowitz RA, Ebb D, Smith PS, Folkman J. Antiangiogenic therapy of a recurrent giant cell tumor of the mandible with interferon alfa-2a. *Pediatrics* 1999; 103: 1145-9.
45. Busaidy K, Wong MEK, Herzog C, Flaitz C, Marchena J, Eftekhari F. Alpha interferon in the management of central giant cell granuloma: early experiences. *J Oral Maxillofac Surg* 2002 (suppl); 60: 86-7
46. 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; discussion 1111-3.
47. Kaban LB, Troulis MJ, Wilkinson MS, Ebb D, Dodson TB. Adjuvant antiangiogenic therapy for giant cell tumors of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 2018-24; discussion 2024. Erratum in: *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 2390.
48. de Lange J, van den Akker HP, van den Berg H, Richel DJ, Gortzak RA. Limited regression of central giant cell granuloma by interferon alpha after failed calcitonin therapy: a report of 2 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006; 35: 865-9.
49. Goldman KE, Marshall MK, Alesandrini E, Bernstein ML. Complications of alpha-interferon therapy for aggressive central giant cell lesion of the maxilla. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 100: 285-91.
50. 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.
51. Landesberg R, Eisig S, Fennoy I, Siris E. Alternative indications for bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67(5 Suppl): 27S-34S