



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Tumor óseo de células gigantes

A propósito de un caso clínico y revisión de
la literatura

Giant cell tumor of bone

A case report and literature review

Autora

Judith Alarcón Falces

Directores

Jesús Benito Rodríguez
Teresa Lorente Martín

Departamento de Anatomía e Histología Humanas

Facultad de Medicina

Universidad de Zaragoza

2020-2021

ÍNDICE

RESUMEN/ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	4
PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS.....	6
MATERIAL Y MÉTODOS.....	6
RECUERDO EMBRIOLÓGICO E HISTOLÓGICO	7
PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO	10
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	14
Epidemiología.....	14
Clínica	14
Diagnóstico.....	15
Marcadores genéticos	17
Análisis de cariotipo	18
Anatomía patológica.....	18
Diagnóstico diferencial	18
Clasificación	19
Tratamiento	19
Tratamiento Quirúrgico.....	20
Agentes sistémicos	23
RESULTADOS	26
DISCUSIÓN.....	32
CONCLUSIONES.....	36
BIBLIOGRAFÍA	37
ANEXOS	41

RESUMEN/ABSTRACT

El tumor óseo de células gigantes (TCG) es un tumor benigno compuesto por células estromales, macrófagos y células gigantes multinucleadas. Su origen es desconocido y es ligeramente superior en el sexo femenino. Puede aparecer en cualquier hueso del cuerpo y su lugar de metastatización más frecuente es el pulmón. El dolor, la masa y la inflamación son las manifestaciones clínicas más frecuentes y los criterios de clasificación a seguir son los de Campanacci y Enneking. A pesar de ser una neoplasia poco frecuente, esta debe ser incluida en el diagnóstico diferencial de dolor óseo de origen desconocido, cuyo diagnóstico de confirmación es histopatológico. La resección intralesional y la resección en bloque son las técnicas quirúrgicas más frecuentes haciendo uso también de agentes sistémicos como el denosumab. Según la literatura actual, existe controversia en la forma de reconstrucción.

Palabras clave: *Tumor de células gigantes, Hueso, Dolor, Resección, Denosumab.*

Giant cell tumour of bone (GCT) is a benign tumour composed of stromal cells, macrophages and multinucleated giant cells. Its origin is unknown and it is slightly more common in females. It can appear in any bone in the body and the most frequent site of metastasis is the lung. Pain, mass and inflammation are the most frequent clinical symptoms and the classification criteria to be followed are those of Campanacci and Enneking. Despite being a rare tumour, it should be included in the differential diagnosis of bone pain of unknown origin, whose confirmatory diagnosis is histopathological. Curettage and bloc resection are the most frequent surgical techniques, and systemic agents such as denosumab are also used. According to current literature, there is controversy in the form of reconstruction.

Keywords: *Giant cell tumour, Bone, Pain, Resection, Denosumab.*

INTRODUCCIÓN

El tumor óseo de células gigantes (TCG) es una neoplasia benigna, poco frecuente, que representa el 20% de los tumores óseos primarios benignos. A nivel local es agresivo y presenta un riesgo de recurrencia elevado (20-50%). A distancia su potencial metastásico es escaso (3%), siendo el pulmón el órgano más frecuentemente afectado. El pronóstico es impredecible por estar supeditado al comportamiento tumoral, a la inmunidad del huésped y a la respuesta del tratamiento. Rara vez amenaza la vida, incluso con metástasis pulmonares.¹⁻¹²

Su prevalencia es ligeramente superior en el sexo femenino, entre los 20-40 años y su histogénesis es desconocida, con un 25% de los TCG asociados a una infección o inflamación previas. Generalmente afecta a un solo hueso, pero existe una variante con capacidad de afectar a varios, denominándose así TCG multicéntrico. La multicentricidad puede complicar el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento.^{1,6,9,10}

Las manifestaciones clínicas más comunes son el dolor progresivo y la inflamación articular. Se sospecha de TCG cuando además de la clínica mencionada, se detecta un área osteolítica en una radiografía simple. Su localización más frecuente es la región metaepifisaria de los huesos largos, principalmente en fémur distal, tibia proximal y radio distal, pero también puede diagnosticarse en localizaciones menos frecuentes como cráneo, columna, tronco, pelvis y sacro. La ubicación en radio distal y fémur proximal parece requerir mayor vigilancia debido a una probabilidad mayor de recurrencia local.^{1,2,4,6,8,9,11,13}

Campanacci et al.⁸ clasificaron la neoplasia del TCG en tres grados considerando el comportamiento, la imagen radiológica y el grado de osteolisis (Anexo I):

- El grado I se considera latente y la neoplasia está constituida por pequeñas contusiones intraóseas.
- El grado II se refiere a una neoplasia activa radiográficamente, pero sin ruptura de periostio.
- El grado III es un tumor agresivo y se extiende por todo el periostio y los tejidos de alrededor.

Enneking et al.¹⁴ desarrollaron otra clasificación teniendo en cuenta las características radiológicas e histológicas del tumor vinculadas con la clínica:

- El estadio I se considera latente, contenido totalmente por hueso, asintomático, inactivo en la gammagrafía ósea y con una histología benigna.
- El estadio II se caracteriza por una corteza expandida sin perforación, posible fractura, cierta actividad en la gammagrafía ósea e histológicamente benigna.
- El estadio III es agresivo, con abertura cortical y metástasis, clínica, intensa actividad en la gammagrafía ósea e histología benigna.
- El estadio IV está caracterizado por lesiones sarcomatosas.

Además, Enneking et al.¹⁰ llevaron a cabo el sistema de puntuación de la Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) para evaluar la funcionalidad en el seguimiento.

Histológicamente, McCarthy describió por primera vez el TCG como una exostosis medular de naturaleza fúngica. Posteriormente, las evaluaciones histopatológicas han revelado que está formado por células estromales neoplásicas y células gigantes similares a osteoclastos inmersas en un estroma muy vascularizado. Estas células gigantes y sus precursores expresan el receptor activador del factor nuclear kappa B (RANK), cuya unión a su ligando (RANKL) es valiosa en la maduración y diferenciación osteoclástica. RANKL parece ser un factor esencial en la patogenia, aunque participan numerosas citocinas como SDF1, MCP1, VEGF, M-CSF.^{3, 8, 11, 15}

La resección intralesional se ha convertido en el procedimiento quirúrgico más empleado, sin embargo su tasa de recurrencia local sigue siendo elevada a pesar del uso de adyuvantes. Actualmente se han propuesto como predictores de pronóstico y de respuesta al tratamiento, el índice neutrófilos / linfocitos y el índice plaquetas / linfocitos.^{10, 11, 16, 17}

Desde su definición en el siglo XIX, el TCG ha causado cierta controversia en cuanto a su etiología, comportamiento y tratamiento. Por ello, el objetivo del presente trabajo fin de grado consiste en realizar una revisión bibliográfica actualizada del tema incluyendo un caso clínico para la ejemplificación de esta.

PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

La elección del presente tema estuvo motivada por la controversia existente en la literatura en cuanto a la etiología, el comportamiento y el tratamiento de los TCG.

Por ello los objetivos del trabajo fueron:

- Describir la embriología e histología para la comprensión de origen, composición y estructura del TCG.
- Realizar una revisión bibliográfica de la literatura médica centrada en su etiopatogenia, clínica, diagnóstico y tratamiento.
- Desarrollar y comparar un caso clínico con los datos obtenidos en la revisión bibliográfica.

MATERIAL Y MÉTODOS

El caso clínico ha sido facilitado por el Doctor Luis Javier Floría Arnal del Servicio de Traumatología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Este caso ha permitido realizar una comparación con la información recopilada en la revisión bibliográfica.

Para la búsqueda de información realizada entre enero y abril de 2020 se utilizaron las bases de datos siguientes: PubMed-Medline, ScienceDirect, Scopus y Google Académico. Se usaron los términos en inglés “giant cell tumor”, “etiopathogenesis” “treatment”, “diagnosis” y “prognosis”. Los términos “etiopathogenesis” “treatment”, “diagnosis” y “prognosis” se relacionaron entre sí con el boleano “OR”. Asimismo, el término “giant cell tumor” se unió con estos términos con el boleano “AND”. Cuando fue posible se realizó además la búsqueda con los términos Mesh. Se incluyeron todo tipo de artículos tanto originales como revisiones sistemáticas o de literatura escritos en inglés o en español. Se excluyeron aquellos artículos publicados con una antigüedad mayor a diez años y no publicados en revistas de primer cuartil. Para aquellos resultados de búsqueda que coincidían con los criterios de búsqueda en las distintas bases de datos se revisaron inicialmente para el título y el contenido del resumen. A continuación, se leyeron y seleccionaron los textos completos de los artículos así identificados para los criterios de inclusión y exclusión.

Por último, para la comprensión de las posibles alteraciones del TCG se ha complementado dicha búsqueda bibliográfica con libros de referencia especializados en Embriología Humana e Histología.

RECUERDO EMBRIOLÓGICO E HISTOLÓGICO

El sistema esquelético es un tejido conjuntivo desarrollado principalmente a partir del mesénquima, derivado de mesodermo, caracterizado por la mineralización de la matriz extracelular con fosfato de calcio. El desarrollo, a partir de la capa mesodérmica, comienza en la tercera semana de gestación y posteriormente se forman unos bloques de tejido mesodérmico a cada lado del tubo neural, llamados somitas. Poco después de su formación, cada somita se divide en esclerotomo y dermiotomo y alrededor de la cuarta semana de gestación, las células del esclerotomo forman mesénquima con capacidad de osificación (Anexo II).^{18,19,20}

Inicialmente, los huesos son condensaciones celulares que forman los modelos óseos y que dan la señal de inicio de la actividad génica que precede a la diferenciación celular. Los modelos mesenquimales de la mayor parte de los huesos largos se convierten en modelos cartilagosos y posteriormente, sufren el proceso de osificación endocondral. La osteogénesis y la condrogénesis están planificadas en las fases iniciales del desarrollo (Anexo III).^{18,19,20}

La osteogénesis es un procedimiento imprescindible para la función ósea normal. Las células osteoprogenitoras se transforman en células formadoras de tejido óseo y tienen sensibilidad por estímulos moleculares. En el tejido óseo se producen los siguientes tipos celulares:¹⁹

Las células osteoprogenitoras derivan de las células madre mesenquimales y pueden transformarse en osteoblastos y secretar matriz ósea. El factor clave que desencadena su diferenciación es el factor fijador central alfa 1 (CBFA1) o el factor de transcripción 2 relacionado con el dominio Runt (RUNX2). Por otro lado, los IGF1 e IGF2 inducen su crecimiento y la diferenciación en los osteoblastos.¹⁹

El desarrollo del hueso se clasifica en osificación endocondral o membranosa. Ambos fenómenos corresponden a la etapa de osificación inicial en el feto. El crecimiento del hueso endocondral se inicia en el segundo trimestre de la vida fetal y continúa hasta el principio de la vida adulta.^{18,19}

La osificación membranosa se produce sin que sea necesaria la formación de cartílago. Ejemplo de esta osificación membranosa se da en los huesos planos del cráneo y de la cara, la mandíbula y la clavícula. El mesénquima, muy vascularizado, se condensa y las

células precursoras se convierten en osteoblastos, que comienzan a depositar matriz no mineralizada denominándose osteoide. Posteriormente, se deposita fosfato cálcico en el tejido osteoide y así se lleva a cabo el orden y el desarrollo óseo.^{18,19}

La osificación endocondral se elabora a partir de modelos cartilaginosos preexistentes y está presente en el esqueleto apendicular inferior y en el esqueleto axial. En los huesos largos, el centro de osificación primario se encuentra en la metáfisis y forma el eje del hueso. En este centro, los condrocitos se hipertrofian, el estroma se calcifica y las células fallecen. A la par se coloca una delgada capa ósea bajo el pericondrio presente alrededor de la diáfisis y se convierte en periostio.^{18,19}

Los osteoblastos son las células encargadas de la secreción de proteínas de la matriz ósea y de su calcificación. Una vez que la célula queda rodeada por la matriz secretada, se denomina osteocito. Las células de revestimiento óseo también proceden de los osteoblastos y ante no desarrollo óseo, permanecen en la superficie.¹⁹

Los osteoclastos son las células multinucleadas encargadas de la resorción ósea y derivadas de la fusión de células progenitoras de los granulocitos y monocitos. Se localizan en la superficie ósea donde el hueso se está eliminando, remodelando o donde el hueso ha sido lesionado. La actividad de los osteoclastos forma una excavación llamada "laguna de resorción o Howship". Las células que van a convertirse en osteoclastos expresan dos importantes factores de transcripción, c-fos y NFkB y posteriormente, una molécula llamada receptor activador del factor nuclear kB (RANK) se expresa en su superficie. El Receptor RANK interacciona con la molécula ligando (RANKL) que se elabora y expresa en el estroma (Anexo IV).¹⁹

El mecanismo de señalización RANK-RANKL es esencial en la diferenciación y maduración de los osteoclastos. Esta vía puede ser estimulada por la prostanglandina E2 (PGE2) secretada por los osteocitos estresados y puede ser bloqueada por la osteoprotegerina (OPG) regulada por IL1, TNF, TGF-Beta, vitamina D, estrógenos, calcitonina y los osteoblastos, que son los productores principales. Por lo tanto, las zonas con depósito de hueso nuevo tendrán leve o nula actividad osteoclástica en comparación con las zonas de menor recambio óseo.¹⁹

La función de los osteoclastos está regulada por muchos factores entre los que se encuentran la catepsina K, la anhidrasa carbónica II, las proteínas que codifican las bombas de protones o la hormona paratiroidea (PTH), que es la reguladora más

importante del metabolismo calcio-fósforo. Los osteoclastos no tienen receptores para la PTH, así que su efecto es indirecto. La exposición constante a la PTH conlleva un aumento de RANKL por los linfocitos T y los osteoblastos, provocando finalmente una disminución de la masa ósea.¹⁹

Los osteoblastos, a través de los vasos sanguíneos que se encuentran ubicados alrededor del periostio, alcanzan el hueso en proceso de desarrollo. Este proceso continúa en dirección hacia la epífisis. El hueso neoformado se remodela gracias a la función de los osteoclastos y los osteoblastos.^{18,19}

En cuanto a las extremidades, al inicio de la quinta semana de gestación se observan los esbozos o primordios formados por un núcleo central de mesénquima y una capa de ectodermo alrededor. El ectodermo está aumentado en el vértice de los esbozos, lo que se conoce como repliegue o cresta ectodérmica apical. Este repliegue estimula al mesénquima subyacente que empieza a desarrollarse y diferenciarse (Anexo V).^{18,20}

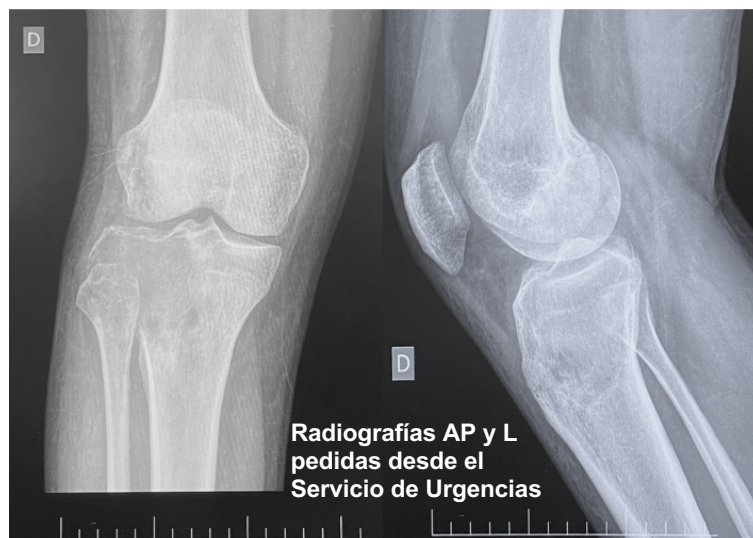
Hacia la sexta semana de gestación, el fragmento final de los esbozos se aplanan y se divide del segmento proximal por una primera constricción circular. Los dedos de las manos y de los pies surgen por desaparición del tejido en los surcos radiales. Una segunda constricción divide en dos mitades a la porción proximal pudiéndose identificar así los primeros modelos de cartílago hialino. Hacia la duodécima semana de desarrollo, los centros de osificación primarios están en todas las diáfisis de huesos largos y la osificación endocondral progresa gradualmente hacia los modelos cartilaginosos de los extremos.^{18,20}

Los bebés nacen con el hueso completamente osificado exceptuando en la epífisis. Entre los centros de osificación diafisario y epifisario, existe eventualmente una lámina cartilaginosa cuya función es imprescindible en el crecimiento longitudinal del hueso. Cuando el hueso completa su crecimiento, la lámina desaparece y las epífisis se fijan a las diáfisis. En los huesos largos, cada extremo presenta una lámina o disco epifisario, en los más pequeños solo hay una en un extremo, mientras que en los irregulares, se observan centros primarios y secundarios.^{18,20}

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente varón de 30 años, sin antecedentes médicos importantes, que acudió al Servicio de Urgencias con un cuadro caracterizado por gonalgia, inflamación y limitación funcional en tibia derecha de dos meses de evolución. No presentó antecedentes traumáticos o actividades de alto impacto.

En urgencias se le realizó una exploración física completa, en la cual se verificó un aumento volumétrico en región proximal tibial con limitación del rango de movimiento en flexo-extensión y se le solicitó una radiografía simple anteroposterior y lateral. En esta prueba se observó de forma incidental una lesión lítica compatible con un posible TCG.



Posteriormente, el paciente se realizó una resonancia magnética (RMN) en una mutua privada (de la cual no se dispone informe) y tras ello, acudió a consultas externas de la Unidad de Tumores de Traumatología, remitido desde el servicio de Urgencias. En este servicio se estudió el caso de nuevo y se le solicitó una tomografía axial computerizada (TAC) de tórax y se tomó una muestra para biopsia con aguja gruesa.

El TAC de tórax descartó metástasis pulmonares y el informe anatomopatológico de la biopsia aportó la siguiente información:

- Descripción microscópica: células ovaladas con citoplasma eosinófilo y núcleos elongados entre las que se encuentran células gigantes multinucleadas con expresión de p63.
- Diagnóstico: TCG de hueso.

El plan terapéutico consistió en una resección intralesional ampliada (resección intralesional, fresado + adyuvante) junto con cemento, bajo anestesia general. Las grapas se le retiraron a los 15 días y se efectuó el seguimiento cada 3 meses. En el seguimiento de los 6 meses tras la cirugía, se objetivó recidiva y dada la brevedad de tiempo desde la cirugía y la magnitud de la misma se decidió hacer RMN y biopsiar de nuevo.

La RMN confirmó recidiva local en extremo proximal de tibia, desde epífisis a tercio proximal de diáfisis, con extensión craneocaudal de unos 10 cm, y eje transversal máximo de unos 6 cm. Se consideró una tumoración muy agresiva localmente, de predominio sólido con componente quístico (posible componente de QOA característico de los TCG), que se extendía desde el nivel de epífisis próximo a la superficie articular en el margen anterior de la cavidad de resección intralesional y con componente quístico de unos 15 mm en el margen posterior de epífisis tibial. Insuficiente, con penetración de la cortical, fundamentalmente en el margen anterior y comprometiendo la tuberosidad tibial y con componente tumoral de partes blandas a nivel del músculo tibial anterior de unos 4,5 cm de extensión craneocaudal. Asociado edema del tejido blando perilesional.

El informe anatomopatológico informó de nuevo de p63 positiva en células tumorales y diagnóstico de TCG.



Como se puede observar en los análisis radiológicos postratamiento de la rodilla derecha, la RMN mostró un tumor con isointensidad en el músculo circundante en imagen T1 (vista coronal).

Ante la recidiva, se decidió pautar 6 dosis de 120 mg de denosumab subcutáneo con una pauta de 1 dosis cada 7 días hasta completar 3 dosis y posteriormente, 1 dosis mensual hasta completar las últimas 3 dosis. Durante el tratamiento el paciente experimentó mejoría clínica en cuanto a control de dolor y movilidad.

La RMN y TAC postratamiento realizadas informaron de recidiva tumoral conocida, con extensa infiltración medular con una extensión longitudinal craneocaudal de alrededor de 11,3 cm. Esta recidiva se extendió a diáfisis proximal del hueso y vertiente interna metafisaria de la tibia con destrucción ósea (estadio III de Campanacci). Respecto del estudio previo se apreció un leve crecimiento, con un leve aumento del diámetro longitudinal (antes 10,4 cm). Se acompañó también de un aumento del diámetro anteroposterior. El tumor recidivado mostró unas características internas con 2 componentes diferenciados. Por un lado, un componente predominante de aspecto fibroso en RMN y con incipiente calcificación en TAC; así como zonas de aspecto blando y quístico (algunas con nivel líquido-líquido), visible en estas últimas en forma de nodularidades centrales. Respecto del estudio RMN previo se apreció una modificación de las características tumorales, con sustitución de la mayor parte del primitivo componente blando por un tejido de aspecto fibroso, hipointenso en todas las secuencias de pulso. En cuanto al estudio TAC se apreció un leve aumento del tamaño (posiblemente por el intervalo entre la realización de TAC y el inicio del tratamiento neoadyuvante). Hubo, sin embargo, una respuesta parcial al tratamiento visible en forma de calcificación periférica que afectó a la mayor parte de la cortical, así como algunas áreas centrales hiperatenuantes correspondientes a depósitos cálcico (hallazgos clásicos asociados a la respuesta parcial al tratamiento con denosumab). Puede clasificarse como una respuesta 2A (parcial leve).

Posteriormente, se llevo a cabo una resección en bloque y reconstrucción con aloprótesis de tibia proximal, tal y como se puede observar en la radiografía mostrada a continuación.

El informe anatomopatológico informó de TCG de hueso con intensos cambios relacionados con tratamiento con denosumab.

- Descripción microscópica:
 - Escasas células gigantes y tumorales residuales (5%). 0 mitosis / 10 campos de gran aumento. Necrosis presente en un 10%.



- Márgenes quirúrgicos longitudinal y circunferencial libres (distancia mínima al margen anterior 0,1 cm).

El seguimiento se ha ido realizando con controles cada 3 meses con radiografía y ecografía periimplante y con una TAC anual.

A día de hoy, 6 meses tras la última cirugía, el paciente se encuentra libre de enfermedad, camina con ayuda de una muleta y presenta una neuroapraxia de ciático poplíteo externo con mejoría progresiva.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Epidemiología

El TCG es más frecuente en el sexo femenino y pese a poder aparecer en cualquier tipo de raza, Mavrogenis et al.²¹ concluyeron que el TCG tiene una prevalencia superior (20-30%) en la población de China y de India del Sur sin poder darle una explicación razonable.²¹⁻²³

Clínica

La clínica es inespecífica y consiste en dolor progresivo, inflamación articular, masa y síntomas neurológicos según la ubicación, entre otros. El dolor se caracteriza por ser de varios meses de evolución, rara vez limitar la vida del paciente y mejorar con la reducción de actividad física y el reposo. En un 10-12 % de los pacientes, este dolor puede estar relacionado con una fractura patológica presente en el momento del diagnóstico. La inflamación articular puede estar asociada con síntomas articulares como inflamación de la membrana sinovial y bloqueo.^{9,11,21,24}

La metástasis pulmonar se produce en pocas ocasiones (3%) y sobre todo en los pacientes más jóvenes. El transcurso de tiempo desde la cirugía hasta su aparición puede ser de varios meses hasta cifras superiores a 10 años. Lo más frecuente es que se originen dentro de los tres años siguientes a la cirugía confirmándose mediante radiografía o TAC.^{25,26}

La clasificación y ubicación del tumor están siendo cuestionadas como posibles factores pronósticos de la metástasis pulmonar. Numerosos autores creen que no existe una relación significativa entre la clasificación, la localización del TCG y su riesgo de metastatizar, pero otros consideran lo contrario. Faisham et al.²⁵ reportaron un 30% de metástasis pulmonar en pacientes con TCG de grado III. Donthineni et al.²⁵ informaron de la aparición de metástasis pulmonares en un 13,7% en pacientes con TCG axial y Errani et al.²⁵ informaron de una mayor incidencia de metástasis pulmonar de TCG localizada en el fémur proximal y el radio distal.^{25,26}

En cuanto a la recurrencia y la aparición de metástasis, Roca et al.²⁵ informaron de un riesgo seis veces superior de metástasis pulmonar en pacientes que experimentaron recidiva local de TCG en comparación con pacientes sin recidiva. La mayor parte de los estudios consideran que la recurrencia local de TCG es un factor de riesgo de metástasis pulmonar. Por su parte, los adyuvantes locales usados después de la

resección intralesional: el polimetilmetacrilato (PMMA), el fenol, el alcohol, la crioterapia y el peróxido de hidrógeno son factores protectores, puesto que disminuyen la tasa de recurrencia local y metástasis pulmonar.²⁵

Diagnóstico

De inicio, un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado pueden resultar dificultosos. Según Firmino de Carvalho et al.¹¹ esto sucede debido a una clínica inespecífica, una falta de recursos humanos y estructurales de Atención Primaria y una dificultad para acceder de forma rápida a los hospitales de referencia.¹¹

El diagnóstico de presunción del TCG se puede llevar a cabo mediante anamnesis y exploración física completa junto con pruebas complementarias como radiografía simple y RMN con contraste. Posteriormente, el diagnóstico de confirmación es anatomopatológico considerándose útil la realización de una punción aspiración con aguja fina (PAAF).^{11,21,27}

La radiografía simple muestra una lesión excéntrica, radiolúcida, con márgenes no escleróticos bien definidos y una extensión frecuente a área subcondral. Sin embargo, en algunas ocasiones se puede observar esclerosis, que destruye toda la epífisis pudiendo llegar hasta el cartílago articular. Los tumores no avanzados muestran una prolongación ósea prominente sin ruptura cortical ni expansión a tejidos blandos. Los tumores agresivos muestran un adelgazamiento o destrucción de la corteza y extensión a distancia (Anexo VI).^{4,21,28}

La RMN con gadolinio intravenoso exhibe un realce temprano y fugaz seguido de un lavado de contraste. Esta prueba es útil para determinar la extensión de la lesión tanto intraósea como a distancia, distinguir recidiva de osteoporosis focal y valorar un posible edema, considerado marcador pronóstico de recidiva. Se debe tener cuidado en el análisis de derrames pudiendo ser estos reactivos o debidos a una isquemia. En T1, la lesión suele ser de baja intensidad y el componente intramedular se observa con mayor claridad. En T2, se observa una alta señal lesional y el componente extraóseo con una calidad superior.^{21,27}

La PAAF es un instrumento de alto rendimiento en la estadificación y planificación quirúrgica de los TCG. La biopsia abierta fue la técnica de elección para estudios anatomopatológicos e inmunohistoquímicos en el pasado y hoy en día se utiliza cuando la biopsia cerrada no es concluyente. La biopsia cerrada bajo control ecográfico o de TAC se ha convertido en el Gold Standard para los tumores musculoesqueléticos por

ser una técnica poco invasiva, precisa, económica y con bajo riesgo de diseminación tumoral.^{21,27}

La TAC comprueba la consolidación de la fractura, la reacción perióstica y la lesión lítica con adelgazamiento cortical y ausencia de mineralización. La tomografía por emisión de positrones (PET-TAC) mejora la precisión diagnóstica para tumores óseos primarios y metastásicos, pero su coste y la falta de estudios respecto a las características del TCG en estas exploraciones hace que no sea útil actualmente. Hoshi et al.²⁹ sugirieron que la avidéz de 18-Fluorodesoxiglucosa se asocia con una fuerte actividad hexoquinasa-2 en células gigantes y fusiformes y es posible que el SUV máx (captación/volumen de vóxel de máxima captación) alto de TCG sea el resultado de la sobreexpresión de GLUT-1 y hexoquinasa-2 en macrófagos y células gigantes en el tumor. Los resultados del estudio de Muheremu et al.²⁹ contemplaron que para evitar un tratamiento médico desmesurado e innecesario, se debería considerar el diagnóstico de TCG cuando la PET-TAC revele la presencia de una lesión ósea intensa. Por último, el estudio de Hazokazy et al.³¹ también estimó la PET-TAC como un instrumento útil para valorar la eficacia del denosumab, ya que un SUV máx disminuido se relaciona con destrucción de células tumorales.^{4,21,29-31}

La gammagrafía ósea con radionúclidos es utilizada para detectar los TCG multicéntricos, pero en los TCG únicos no suele aportar información adicional. La captación del marcador no está relacionada con la agresividad del tumor. A veces, el marcador puede tener un aumento de actividad en la articulación contigua al tumor, debido a un aumento de la vascularización de la zona y del remodelado óseo secundario a la osteoporosis por desuso.²¹

Las recidivas locales suelen suceder al año de la cirugía pudiendo ocurrir incluso veinte años después. La recurrencia puede detectarse clínica y radiológicamente mediante el empeoramiento o aumento de las manifestaciones clínicas y la presencia de una masa progresiva en la radiografía, la TAC o la RMN. Entre un 5 -10 % de los TCG pueden sufrir una transformación maligna sin características reseñables en la imagen, por lo que en estos casos no es útil el uso de radiodiagnóstico.^{21,27}

Se han llevado a cabo nuevas categorías diagnósticas como la citofotometría de ADN, el índice de proliferación, la expresión génica del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la respuesta in vitro de linfocitos a los TCG para determinar el grado de agresividad de los TCG, pero todavía no parecen ser lo suficientemente útiles.²⁷

Marcadores genéticos

El marcador H3F3A se encuentra en casi todos los TCG, siendo la mutación G34W la que tiene mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico diferencial de lesiones ricas en células gigantes como el condroblastoma, osteosarcoma maligno y el QOA. El estudio de Lübbehüsen et al.³² detectó Wee1, Cdk1 y H3K36me3 en las muestras de tejido de TCG. Estas proteínas pueden servir como biomarcadores en TCG candidatos a una posible terapia basada en la inhibición de Wee1.^{3,32}

Se sugiere que el homólogo de ratón doble minuto 2 (MDM2) que es un regulador negativo de p53, el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1) que desempeña una función importante en el crecimiento óseo, el transductor de señal y activador de la transcripción 1 (STAT1) y la GTPasa 1 pequeña de la familia Rac (RAC1) son biomarcadores científicos para evaluar la agresividad tumoral, pero sin saber con claridad si están asociados a recurrencia.³³

Los estudios de investigación han mostrado marcadores genéticos de diagnóstico de TCG como P53, P63, P73, KTN 1, NEB, ROCK1 y ZAK. Sin embargo, es necesaria una mayor investigación antes de que dichos biomarcadores puedan usarse en la práctica clínica.^{25,29}

P62 es una molécula importante en apoptosis, desarrollo y supervivencia que se sobreexpresa en tumores óseos como el TCG, osteosarcoma o mieloma y que se asocia con mal pronóstico.³⁴

P53 y HRAS parecen tener una posible función en la transformación maligna, favoreciendo el desarrollo y la extensión en TCG secundarios. Okubo et al.³⁵ informaron que la sobreexpresión de P53 es de gran ayuda en el diagnóstico de la transformación maligna de TCG.^{21,35}

En un estudio reciente³⁶ se ha demostrado que la expresión de P63 es superior en el TCG que en el resto de tumores óseos. P63 desempeña un papel en la proliferación celular a través de dos genes CDC2 y CDC25C. La supresión de la P63 sobreexpresada, mediante la administración de genes que inhiban la proliferación de células del estroma, puede proporcionar otro nuevo plan terapéutico para los TCG.³⁶

En cuanto al Ki-67, no se considera un marcador inmunopatológico útil para predecir la recurrencia local y la metástasis pulmonar de TCG, pero sí lo es en el seguimiento de

la enfermedad. Yalzinkaya et al.³⁵ hallaron KI67+ de las células mononucleares sugiriendo que son las responsables de la proliferación del TCG.³⁵

Análisis de cariotipo

La causa de inestabilidad genética en los TCG sigue siendo desconocida. Las asociaciones teloméricas, debidas a la fusión de los brazos de los cromosomas en los extremos, son el hallazgo citogenético más frecuente. Las aberraciones cromosómicas son un rasgo común en los TCG, siendo el telómero pionero de las aberraciones estructurales del cromosoma 11. La alteración de la labor de la telomerasa y la inactivación de alargamiento de los telómeros está presente en los TCG. Por sí solas, las asociaciones teloméricas no contribuyen al desarrollo de la inestabilidad genética en los TCG.^{21,36}

Anatomía patológica

La etiología es desconocida y su comportamiento es complejo.^{33,37}

Macroscópicamente, los TCG suelen ser lesiones blandas, de color marrón con áreas amarillentas, friables y gruesas. La corteza puede estar afectada de inicio o a posteriori y el contorno óseo original adelgazado o roto. Se pueden identificar áreas de sangrado, depósito de hemosiderina, quistes, necrosis y fracturas patológicas acompañantes. (Anexo VII).²¹

Microscópicamente, el TCG presenta macrófagos y células mononucleares fusiformes rodeadas por células gigantes multinucleadas en un estroma moderadamente vascularizado. Se cree que las células mononucleares fusiformes son las células neoplásicas de esta lesión. Estas tienen un citoplasma impreciso, forma ovalada, núcleos fusiformes y actividad mitótica. Las células gigantes multinucleadas, similares a osteoclastos, son consideradas como las células reactivas del TCG. Poseen un citoplasma eosinofílico en el que se encuentran núcleos vesiculares (Anexo VII).^{21,32}

Diagnóstico diferencial

El condroblastoma es un tipo de tumor que se incluye en el diagnóstico diferencial de TCG junto con el tumor marrón de hiperparatiroidismo, el QOA, el sarcoma osteogénico, y el fibrosarcoma. El TCG es exclusivo de esqueletos maduros, mientras que el condroblastoma tiende a suceder en huesos inmaduros. El foco de TCG se encuentra en la metáfisis y el del condroblastoma en la epífisis, aunque puede observarse una

diseminación metafisaria. En el diagnóstico por la imagen, tienen características poco diferenciales y por lo tanto, se requiere un diagnóstico anatomopatológico confirmatorio. El condroblastoma tiene células mononucleares circulares o poligonales elongadas, calcificaciones y estroma condroide. El TCG muestra células prolongadas agrupadas sin calcificaciones ni estroma condroide.^{14,21}

Clasificación

Los sistemas de estadificación clínica-radiológica son controvertidos en la actualidad y no se correlacionan con la agresividad tumoral y por lo tanto, no tienen valor pronóstico.³⁷

Jaffe et al.³⁷ clasificaron los tumores en benignos, malignos y agresivos, pero este sistema de estadificación fue cuestionado.

En lo referente a la recidiva, Rock et al. y Wuismann et al. observaron un aumento de recidivas desde el grado I hasta el grado III, pero muchos autores, incluidos Campanacci et al. no lo observaron. Balke et al. revisaron 214 casos de TCG mostrando así que la tasa de recurrencia de los tumores de grado III (31,3%) fue mayor que la de los de grado II (20%). Lausten et al. estudiaron el valor pronóstico de la clasificación histológica de los TCG y ninguno de los tumores de grado I recidivó, mientras que un 26% de los tumores de grado II y un 56% de los tumores de grado III sí tuvieron recidivas locales, pero ninguna de estas diferencias se consideró estadísticamente significativa.³⁷

No se ha encontrado una buena reciprocidad entre la imagen radiográfica y su comportamiento. Por esta razón, el papel de las clasificaciones de Enneking y Campanacci parece limitado en la planificación del tratamiento quirúrgico inicial.³⁷

Tratamiento

En la actualidad, el tratamiento de los TCG sigue siendo uno de los temas más controvertidos. Los factores que influyen son el lugar anatómico, la clínica del paciente, la funcionalidad, el comportamiento del tumor, la evolución natural de la neoplasia, la distancia desde la superficie articular al tumor y la morbilidad inherente al tratamiento.²⁶

El principal tratamiento es la cirugía junto con terapias adyuvantes para inactivar células tumorales residuales. El uso de diferentes tratamientos adyuvantes sigue estando en debate y no existe unanimidad sobre la elección de los más efectivos.^{3,10,13,27,41}

-Tratamiento Quirúrgico

En la actualidad, el manejo quirúrgico más recomendado para los grados I, II de la clasificación de Enneking y Campanacci es la resección intralesional, el uso de una fresa y cemento o aloinjerto para la reconstrucción del defecto óseo creado.³⁸

La resección intralesional conserva estructura ósea, pero presenta un riesgo de recidiva local superior a la resección en bloque. Como intento de solución, se han planteado tratamientos adyuvantes para disminuir el riesgo de recurrencia entre ellos, el fenol o el nitrógeno líquido. La resección intralesional con tratamiento adicional o resección intralesional ampliada es el procedimiento más usado independientemente del grado del tumor y la propagación a tejidos circundantes.^{39,40}

La utilización de fresas de alta velocidad junto con la limpieza posterior de la cavidad ha disminuido la posibilidad de recurrencia. El cemento es un producto económico que libera calor, a una temperatura superior a 60°, para matar a las células tumorales restantes. Estabiliza inmediatamente la extremidad sin aumento de la morbilidad y sus resultados funcionales a largo plazo son satisfactorios. Sus desventajas son el posible daño de cartílago articular adyacente con mayor susceptibilidad de fracturas y osteoartritis degenerativas, el tratarse de un material no biodegradable y la incapacidad biológica de crecimiento en el hueso huésped. Para valorar el cemento, es preferible el uso de RMN respecto a TAC, el cual artefacta. La respuesta del huésped al deterioro físico y térmico, producido durante la cementación, es la creación de un ribete esclerótico con una recurrencia poco probable. En el caso de que el hueso subcondral sea poco resistente, se tendrá que realizar reconstrucción ósea previa a cemento. (Anexo VIII).^{6,8,27,41,42}

El injerto óseo es un recurso biológico con menos complicaciones no oncológicas que el cemento, pero con una tasa de recidiva mayor. El injerto puede arreglar las posiciones subcondral y esponjosa de la superficie articular de manera más adecuada, pero no de forma inmediata y con una posible incompatibilidad para rellenar cavidades extensas. La infección es la segunda causa de amputación y la causa principal de rechazo. Se ha observado que el uso del músculo gastrocnemio medial en tibia proximal puede reducir la infección (Anexo IX).^{6,26,41}

El radiodiagnóstico no es tan útil en tumores tratados con injertos óseos en comparación con los huesos rellenos con cemento, pero a pesar de ello, existe una clasificación de osteointegración de los aloinjertos de la International Society of Limb Salvage

(ISOLS) basada en resultados radiográficos. En el cemento óseo la ruptura siempre ocurre externamente a este y la extensión normal del borde que rodea al cemento es de 1-2 mm. Se debe prever una recurrencia cuando el borde en torno al cemento supere los 5 mm.^{27,38}

En lo referente al uso de resección intralesional en pacientes con fractura patológica, un metanálisis reciente no ha detectado diferencias en las tasas de recurrencia local entre los pacientes que tienen o no fractura en el momento inicial del diagnóstico. Por lo tanto, la existencia de una fractura patológica no debe descartar la realización de una resección intralesional.²¹

En cuanto al seguimiento de resección intralesional, se suele recomendar reducir el ejercicio físico que implique un uso repetido de la articulación de la rodilla, como por ejemplo correr. Se realiza seguimiento a largo plazo ante la posibilidad de una mayor degeneración articular y de una artroplastia total de rodilla en el futuro.²³

Los adyuvantes locales se pueden dividir en térmicos (crioterapia con nitrógeno líquido) y en sustancias químicas tóxicas (alcohol, yodo, ciclofosfamida, fenol y peróxido de hidrógeno).⁴³

La crioterapia es un método sencillo y eficaz para huesos grandes mediante congelación rápida y descongelación lenta. En 1970 Marcove et al.²⁴ utilizaron por primera vez nitrógeno líquido en TCG y comunicaron que era un método eficaz para reducir la recurrencia local. Muramatsu et al.²⁴ trataron con resección intralesional y crioterapia a 23 pacientes e informaron que no hubo recurrencia durante 45 meses de seguimiento. Sin embargo, se informó que el uso de nitrógeno líquido directo produjo necrosis cutánea, infecciones, complicaciones neurovasculares y fracturas patológicas por lo que se empezaron a buscar nuevas alternativas.²⁴

El peróxido de hidrógeno es un compuesto químico, económico y de fácil obtención. Tiene unos efectos beneficiosos probados in vitro, pero con utilidad real poco investigada desconociendo si es eficaz sobre las tasas de recurrencia y supervivencia libre. Por primera vez, el estudio de Omlor et al.⁴³ mostró una recidiva menor y una supervivencia mayor con peróxido de hidrógeno local previo a reconstrucción. Por otro lado, el fenol se dejó de utilizar debido a una grave toxicidad sistémica y a una capacidad de producir cáncer sobre el paciente e inclusive sobre el cirujano por inhalación. Además, si la aplicación no se realizaba con extremo cuidado, se podía provocar quemaduras químicas.^{21,43}

La Resección en bloque se suele realizar en el grado III de las clasificaciones de Enneking y Campanacci, pudiendo ser utilizada en el grado II cuando la resección intralesional no es técnicamente posible. El tumor, tejido perilesional o ganglios linfáticos se extirpan en una sola pieza cuando se extienden a tejidos blandos. El riesgo de recidiva es cercano al 0%, pero asociado con mayor morbilidad y una posible pérdida funcional.^{3,8,10,38,39}

La reconstrucción mediante prótesis es útil en destrucción completa del hueso, deformidades importantes, trastornos articulares e incluso amputaciones espontáneas. La prótesis proporciona una estabilidad inmediata y una tasa de complicaciones relativamente baja, a la par que permite una movilización precoz con tolerancia del peso del paciente. Las desventajas de la sustitución articular por endoprótesis no convencional son la necesidad de revisiones y la posibilidad de artroplastias en pacientes jóvenes. La amputación solo tiene interés histórico y sus únicas indicaciones actuales son para control local del tumor avanzado y para las recurrencias múltiples.^{1,8,26,27}

La embolización es una modalidad que está indicada en el control de las neoplasias irresecables de localización complicada. En estos casos difíciles, los tratamientos incluyen una cirugía incompleta junto con embolización o radioterapia.^{9,44}

En 1993, Harris informó sobre el uso de calcitonina humana en el granuloma central de células gigantes de la mandíbula, aunque en la actualidad solo se dispone de calcitonina de salmón. Estudios recientes han demostrado que las células gigantes tienen receptores de calcitonina, pero la eficacia de la calcitonina sobre los TCG sigue sin estar clara ya que únicamente se ha publicado un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo. Los resultados de este estudio mostraron una respuesta variable de los pacientes a la terapia con calcitonina. En general, se observaron reducciones de tamaño considerables en la mitad de los pacientes a los 6 meses de seguimiento. Sin embargo, no se observaron remisiones completas.⁴⁵

-Agentes sistémicos

El Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano iGg2 que fue utilizado por primera vez en 2010 para el tratamiento de la osteoporosis grave. En 2014, la Agencia Europea de Medicamento (EMA) aprobó este fármaco en los TCG basándose en los resultados de dos estudios en pacientes adolescentes y adultos cuyos tumores eran irresecables o para quienes la cirugía se asociaba a morbilidad grave.^{1,2,31,46}

El mecanismo de acción del denosumab se basa en la unión al RANK y en la inhibición del RANKL. Esto conduce a la eliminación de la resorción ósea y la expansión del tumor osteolítico de forma reversible.^{1,3,22}

Su método de administración es de forma subcutánea en la zona deltoidea de brazo, muslo o abdomen. Es posible que se requiera un tratamiento a largo plazo para el control local de los TCG, aunque todavía hoy se desconoce la duración óptima.^{1,3,21}

Las directrices de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) indican que el denosumab puede usarse como neoadyuvante para preparar la zona antes del acto quirúrgico y conseguir una cirugía más conservadora, hacer operable una neoplasia y ser el tratamiento no quirúrgico en tumor metastásico, recidivante o multicéntrico. Los estudios de Thomas et al. y Branstetter et al.⁸ indicaron una mejoría clínica y radiológica del tumor tras el tratamiento con 120 mg mensuales de denosumab, con dosis adicionales en los días 8º y 15º de tratamiento. En el estudio de Zhang et al.⁴⁴ observaron que tras tres o cuatro inyecciones, todos los pacientes demostraron una mejoría clínica y radiológica con diámetro de la lesión reducido en todos los casos, aunque la diferencia no fue significativa.^{1,8,21,44}

Los beneficios comprenden una menor producción y activación de células estromales y de células gigantes, así como una menor pérdida de masa ósea y un menor número de complicaciones. Su función es disminuir el volumen y aclarar el margen tumoral sin hacerlo desaparecer, pero haciendo que el tumor se calcifique.^{3,21,39}

La evaluación de la respuesta al tratamiento con denosumab se puede obtener con los criterios de Choi y una nueva clasificación basada en la TAC (Anexo X).³⁹

Los efectos secundarios más frecuentes del denosumab son cefalea y dolor óseo (1-10%), osteonecrosis de la mandíbula (1 - 2%), hipocalcemia e hipofosfatemia (<0,01%) y erupción cutánea. Entre los efectos secundarios más raros se encuentran la anemia, la hipercalcemia, el hiperparatiroidismo, el adenoma paratiroideo, la fractura ósea

patológica y la neuropatía periférica. El uso de denosumab como neoadyuvante puede aumentar el riesgo de recurrencia a causa de la formación de un límite inespecífico entre el tumor y los tejidos circundantes. Durante la resección intralesional, la eliminación completa del anillo de osificación del hueso es difícil y las posibles células neoplásicas residuales pueden ser la principal causa de recidiva. Al cirujano le cuesta reconocer la extensión real de la neoplasia. Por lo tanto, si la resección intralesional es factible, no se recomienda el uso de denosumab preoperatorio, a menos que el beneficio supere el riesgo de recurrencia local, en cuyo caso habría que realizar un seguimiento mucho más específico. Algunos artículos plantean la posible transformación sarcomatosa tras el tratamiento con denosumab, aunque no se puede concluir la relación directa de causa - efecto.^{1,2,3,4,8,15,39,46,47,48}

Se han llevado a cabo una serie de hipótesis respecto a la posible transformación sarcomatosa por parte del denosumab. Estas son:³

- El denosumab desempeña un papel importante en el desarrollo linfocitario y de los ganglios linfáticos. Se ha planteado su relación con la inmunidad y la respuesta inflamatoria.
- La expresión de RANKL aumenta el factor nuclear NK1B, un factor de transcripción con funciones supresoras en muchas neoplasias malignas.
- RANKL regula el nivel del gen Sema3A en el osteosarcoma. La inhibición de este gen podría producir unas condrogénesis y osteogénesis anormales.

Las incógnitas que aún se tienen que resolver son la seguridad a largo plazo, la dosis neoadyuvante y de mantenimiento óptima, el tiempo de uso y el manejo de las pacientes con TCG durante edad fértil. Si la recurrencia del tumor es inevitable tras la retirada del fármaco, los pacientes deben recibir un tratamiento de forma continua.³

La radioterapia ha sido relacionada también con la transformación sarcomatosa, aunque según Vidyadhara et al.²⁷ resulta extraña una transformación espontánea en un sarcoma de alto grado. En el pasado, se recomendó la radioterapia local para el control de las recidivas locales, pero ha sido desbancada debido a la posible relación con la transformación maligna.^{3,27,35}

Las contraindicaciones del denosumab son el embarazo, la inmadurez esquelética, los problemas dentales o mandibulares y en determinados casos, la pobreza. El coste del denosumab es elevado, suponiendo una gran carga económica si tiene que ser asumido por el propio paciente.^{22,44}

El Interferón alfa fue usado por primera vez en 1995 como agente antiangiogénico para el control local y a distancia de la neoplasia. En la actualidad, continúa siendo necesario un protocolo de uso estándar para determinar la eficacia de esta terapia.²¹

La terapia con bifosfonatos consigue inhibir el desarrollo, el desplazamiento y la función de los osteoclastos, así como también causa la apoptosis de las células del TCG. Se necesita realizar mayor número de pruebas para obtener conclusiones definitivas.²¹

RESULTADOS

Los estudios observacionales arrojaron un total de 1179 pacientes en 27 estudios. El rango de edad de presentación fue entre 16-72 años con un 48% (566) de pacientes masculinos y un 52% (613) de pacientes de sexo femenino. Con respecto a la localización anatómica del TCG, se encontró que la localización más común fue con un 39,5% (446) el fémur, seguido de la tibia con un 27,7% (312). Se observaron casos aislados en rótula, calcáneo, mandíbula o escápula. Según la escala de Campanacci, se contabilizaron 32,4% (382) pacientes grado III, 49,2% (580) pacientes grado de Campanacci II, 11,1% (131) pacientes grado de Campanacci I y el resto de los pacientes no se pudieron clasificar. El tiempo de seguimiento varió entre 18 meses a 88,3 meses. Veintitrés pacientes mostraron metástasis pulmonares^{5,7,15,17,24,26,35,40,46,47} y un paciente con TCG en tibia presentó metástasis óseas en fémur ipsilateral.³¹ (*Tabla I,II*)

Las manifestaciones clínicas consistieron en dolor^{5,9,14,15,23,26,30,31,38,40,42,44,47}, masa^{9,26,38}, inflamación^{15,30}, limitación funcional¹⁴, calor³¹ y fractura ósea⁹ siendo el dolor el síntoma más predominante.

En cuanto a procedimiento quirúrgico inicial, se observó un predominio de resección intralesional en un 86,9% (1024) respecto a resección en bloque en un 12,80% (151) y tratamiento no quirúrgico 0,3% (4). Las formas de reconstrucción consistieron en cemento, injerto o ambas dos. Tras las 244 recidivas contabilizadas, se llevaron a cabo resecciones en bloque, intralesionales o pautas de denosumab. Un paciente del estudio de Rigollino et al.⁹ con tumor multicéntrico de la primera costilla fue tratado con embolización y con denosumab. Denosumab fue usado en 14 estudios en un rango de tiempo entre 3-12 meses. Las complicaciones relacionadas con el denosumab fueron: anomalías hematológicas, hepáticas y de la función renal, osteonecrosis de la mandíbula, hipocalcemias y transformación maligna. (*Tabla II*)

Las complicaciones tras tratamiento quirúrgico consistieron en aflojamiento²⁴, fractura periarticular y progresión a osteoartritis en pacientes reconstruidos con cemento. Fracturas periarticulares junto con progresión a osteoartritis en pacientes reconstruidos con cemento e injerto óseo.⁴⁹ En un caso de resección en bloque en peroné proximal, se presentó parálisis del nervio ciático poplíteo externo.³⁸

El caso clínico propuesto estuvo basado en un paciente de 30 años, varón, diagnosticado de TCG en tibia con un grado III de la escala de Campanacci sin presentación de metástasis. El tiempo de seguimiento se desconoce, puesto que el

paciente continúa en seguimiento en la actualidad. Su procedimiento terapéutico inicial estuvo compuesto por una resección intralesional ampliada y una reconstrucción con cemento. Tras la recidiva que sufrió, se le trató con denosumab, resección en bloque y aloprótesis de tibia proximal. Se desconocen complicaciones.

Los resultados de las revisiones bibliográficas y los metaanálisis consultados mostraron efectos secundarios raros tras denosumab como dolor de cabeza, hiperparatiroidismo, adenoma paratiroideo, fractura ósea patológica, neuropatía periférica¹ y absceso periapical y enfermedad periodontal.⁴ En relación con la ubicación de las metástasis, la literatura habla de localizaciones como pulmón, ganglios linfáticos, hígado, tejidos blandos, cerebro, mediastino, cuero cabelludo, riñón y pene.²⁵ El resto de resultados coinciden con los estudios observacionales y el caso clínico.

Resultados respecto a sexo, tratamiento, clasificación, seguimiento y recidiva.

(Tabla I de Elaboración propia).

Estudio	Nº	Mujer	Denosumab	Cirugía y Terapia adyuvante local	Campanacci	Reconstrucción	Seguimiento	Recidiva
Fauzi et al. ²⁶	41	28	-	Resección.	II(9), III(32)	injerto óseo (12), prótesis (19), artrodesis (10).	47 meses.	-
Tejwani et al. ²³	2	0	-	Legrado +H2O2, fenol.	-	Cemento (1). Cemento + aloinjerto (en recaída) (2).	18 meses.	1
Müller et al. ²²	25	12	Antes- después (11). Antes (7). Después (7).	19 pacientes: legrado +fresado + fenol líquido. 6 pacientes: resección.	-	Aloinjerto (2).	23 meses.	2
Slavchev et al. ³⁰	1	1	-	Legrado +fresado.	-	Cemento.	-	-
Teng et al. ¹⁷	104	58	-	Legrado + fresado + fenol, peróxido de hidrógeno (H2O2), pulsos de agua destilada.	I(34),II(55),III(15)	Cemento (57). Cemento + injerto óseo (47).	33 meses.	
Omlor et al. ⁴³	51	25	-	Legrado + H2O2(27).	II(24), III(27)	Cemento (45). Injerto óseo (6).	88,3 meses.	21
Wu et al. ⁴¹	27	16	-	Legrado.	I(5), II(14), III(8)	Autoinjerto óseo + cemento.	25-57 meses.	1
Hakozaki et al. ³¹	1	0	Antes.	Legrado+ fresado+ nitrógeno líquido.	III(1)	Injerto.		
Rigollino et al. ⁸	9	2	-	Legrado (7) + electrocauterización. Resección + endoprótesis (2).	III(9)	Cemento (7).	-	5
Chinder et al. ¹⁵	123	36	Antes (93).	Legrado + fresado+ fenol.	I(9),II(81), III(33)	Aloinjerto o cemento óseo.	35 meses.	18 15 sin denosumab
Adulescu et al. ¹⁴	1	1	-	Resección.	III (1)	Autoinjerto.		-
Mohaidat et al. ⁹	25	16	3	Legrado (15) + adyuvantes variados. Resección (8) + megaprótesis (3). Rechazo de tratamiento (2).	II(8),III (17)	Autoinjerto (6). Aloinjerto (1). Cemento (3).		9
Abat et al. ³⁸	97	53	Antes-después (6).	Legrado + fresado (85). Resección (12) + prótesis (11).	I(15), II(70), III(12)	Aloinjerto (66), autoinjerto (12). Injerto estructural (3). Osteosíntesis con placas (28).	-	25
Sano et al. ⁴⁸	66	32	Antes (15). Después (9).	Legrado (46). Resección (20).	I(20),II(25),III(17)	Cemento (12), injerto autólogo (32).	58,8 meses.	13
Stan et al. ¹²	15	12	-	Legrado.	I(8),II(4),III(3),- (4)	Injerto óseo. Cemento óseo.	-	3
Errani et al. ⁴⁶	247	135	Después (25).	Legrado + fresado (247) + fenol en (221).	I(6),II(189), III(52)	Cemento (187).	-	51
Benevia et al. ⁴⁹	43	24	-	Legrado + fresado + argón / H2O2.	III(43)	Cemento (22). Cemento + injerto (21).	59 meses.	11

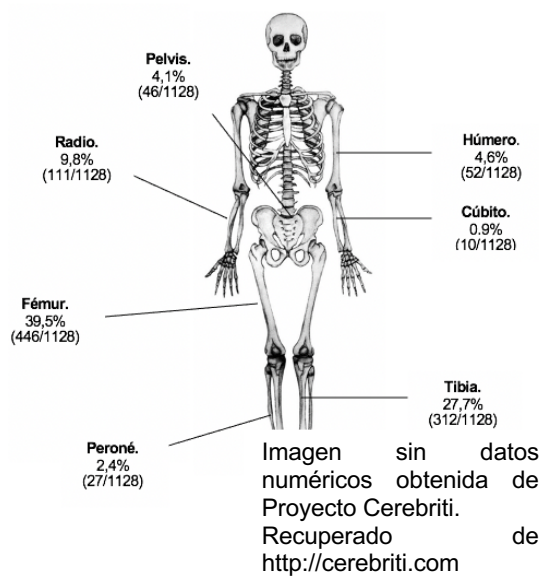
Estudio	Nº	Mujer	Denosumab	Cirugía y Terapia adyuvante local	Campanacci	Reconstrucción	Seguimiento	Recidiva
Scoccianti et al. ⁴⁷	21	10	Antes (12).	Legrado + crioterapia.	III(10)	Cemento (17), injerto (4).	39 meses.	6
Hasan et al. ⁴⁰	44	23	Antes (44).	Legrado + fenol o alcohol.	I (10), II(14), III(20)	Cemento.	51 meses.	8
Dabak et al. ²⁴	40	21	1	Legrado extenso + crioterapia.	I(9), II(25), III(6)	Cemento (11). Cemento + tornillos (3).	43 meses.	3
Deveci et al. ⁷	13	8	Denosumab (13).	Legrado (8). Resección (5).	II(8), III(5)	-	17 meses.	8
Zhang et al. ⁴⁴	11	10	Antes (18).	Legrado (3). Resección (8).	III(11)	-	30 meses.	3
Niu et al. ⁵	18	8	Antes (18).	Legrado (13). Resección (3). No quirúrgico (2).	III(18)	-	18,8 meses.	5
Campanacci et al. ³⁹	36	20	Antes (36).	Legrado + fresado (29). Resección (7).	II(11), III(25)	Cemento.	35 meses.	6
Wakitani et al. ⁴²	1	1	-	Legrado + crioterapia.	-	Cemento.	-	-
Chen et al. ³³	75	39	-	Legrado (52). Resección (23).	I(15),II(43),III(17)	-	-	20
Yalcinkaya et al. ³⁵	42	22	1	Legrado (27). Resección (15).	-		34 meses.	10

Se ha hecho referencia a la Resección intralesional como legrado y a la resección en bloque como resección.

Resultados respecto a ubicación anatómica.
(Tabla II de Elaboración propia).

Estudio	Nº	Fémur	Tibia	Peroné	Húmero	Radio	Cúbito	Pelvis	Otras
Fauzi et al. ²⁶	41	16	13	-	-	12	-	-	-
Tejwani et al. ²³	2	2	-	-	-	-	-	-	-
Müller et al. ²²	25	8	6	2	1	3		2	(rótula, calcáneo, metacarpiano).
Slavchev et al. ³⁰	1	-	-	-	-	-	-	-	Rótula.
Teng et al. ¹⁷	104	63	41	-	-	-	-	-	-
Omlor et al. ⁴³	51	-	-	-	-	-	-	-	-
Wu et al. ⁴¹	27	18	9	-	-	-	-	-	-
Hakozaki et al. ³¹	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Rigollino et al. ⁸	9	7	2	-	-	-	-	-	-
Chinder et al. ¹⁵	123	33	32	2	10	14	2	12	18 (pie, mano).
Adulescu et al. ¹⁴	1	-	-	-	-	1	-	-	-
Mohaidat et al. ⁹	25	7	4	-	1	3	-	2	8(Mandíbula, escápula, rótula, vértebras).
Abat et al. ³⁸	97	36	16	7	6	14	1	3	14
Sano et al. ⁴⁸	66	30	13	7	3	6	4	-	3
Stan et al. ¹²	15	6	8	1	-	-	-	-	-
Errani et al. ⁴⁶	247	100	80	-	11	14	-	-	-
Benevia et al. ⁴⁹	43	20	21	-	1	1	-	-	-

Estudio	Nº	Femur	Tibia	Peroné	Húmero	Radio	Cúbito	Pelvis	Otras
Scoccianti et al. ⁴⁷	21	7	5	-	2	2	-	3	2(rótula, falange).
Hasan et al. ⁴⁰	44	15	14	-	1	9	-	2	3(lumbar, mano, metatarsiano).
Dabak et al. ²⁴	40	14	11	3	-	5	-	4	3 (metatarsiano, falanges mano).
Deveci et al. ⁷	13	6	2	1	1	2	-	1	
Zhang et al. ⁴⁴	11	-	1	-	1	1	-	5	3
Niu et al. ⁵	18	1	3	1	1	2	1	9	-
Campanacci et al. ³⁹	36	6	11	-	7	12	-	-	-
Wakitani et al. ⁴²	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Chen et al. ³³	75	39	8	-	6	8	-	-	14
Yalcinkaya et al. ³⁵	42	12	10	3	-	2	2	3	10(vértebra, falange).
Nº Total	1128	446	312	27	52	111	10	46	-



DISCUSIÓN

El presente trabajo de fin de grado tuvo como objetivo estudiar etiología, clínica, diagnóstico y tratamiento de TCG. Posteriormente, se realizó una comparación de los datos obtenidos con un caso clínico de TCG en tibia proximal. El paciente del caso clínico tenía una edad comprendida entre los 20 - 40 años cuando fue diagnosticado. Su clínica fue inespecífica con dolor e impotencia funcional en epífisis de hueso largo y no presentó metástasis. Se ha demostrado que la tibia proximal y el fémur distal son dos de las ubicaciones más comunes de TCG de hueso, como informó Hasan et al.⁴⁰. Haciendo referencia al sexo, el TCG es superior en sexo femenino, aunque ligeramente. La edad, la tasa de metástasis y la localización son compatibles con la literatura consultada.^{9,21,25,26,40,44}

El diagnóstico llevado a cabo en el caso clínico mediante evaluación clínica, radiológica y confirmación histológica tiene concordancia con los estudios consultados. En cuanto al método de clasificación, se utilizaron los criterios de Campanacci.^{8,11,21,24,27}

El paciente del caso fue tratado inicialmente mediante resección intralesional ampliada (resección intralesional junto con fresado y fenol) reconstruida con cemento, pero tuvo una recidiva local, recibiendo posteriormente denosumab y una segunda cirugía basada en resección en bloque con aloprótesis de tibia proximal. En la literatura se han reportado estudios con diversidad de tratamientos, obteniendo resultados comparables.

El tratamiento de elección del estudio de Hasan et al.⁴⁰, constituido por 44 pacientes (10 con TCG de grado I, 14 con TCG de grado II y 22 con TCG de grado III), fue la resección intralesional con fenol o alcohol y reconstrucción con cemento óseo, ya que permite conservar la arquitectura ósea normal con mínimas complicaciones postoperatorias. Wakitani et al.⁴² también consideraron la resección intralesional y el relleno con cemento óseo como un procedimiento útil para el TCG en una muestra de 97 pacientes (15 de grado I, 70 de grado II y 12 de grado III). Autores como Abat et al.³⁸ opinaron que la resección intralesional con fresado a alta velocidad y el aporte de injerto óseo era el tratamiento adecuado en los TCG de grado I y II, así como la resección en bloque y reconstrucción en los TCG de grado III o en grado II cuando la resección intralesional no es técnicamente posible.

Müller et al.²² recomendaron el uso de una fresa de alta velocidad y adyuvantes locales para alcanzar el tumor restante en las zonas reosificadas. Se describió el uso

intraoperatorio de fenol, H2O2 o nitrógeno líquido, considerando la penetración de la crioterapia como probablemente la mejor. En el artículo de Abat et al.³⁸ mencionaron que tras resección intralesional, el fenol usado junto con cemento aumenta su eficacia con una tasa de recurrencia que varía entre el 3% y el 17%.

Teng et al.¹⁷ se posicionaron a favor de una resección intralesional ampliada con injerto combinado con cemento, al obtener resultados de fallo mecánico casi cuatro veces inferiores a uso de cemento únicamente. Los resultados de su estudio también revelaron que el riesgo de fallo mecánico postoperatorio en el fémur podría ser tres veces mayor que en la tibia. Wakitani et al.⁴² estimaron la opción de relleno con injerto óseo autólogo, pero ante defecto grande fue necesaria la suplementación con cerámica de hidroxiapatita de calcio o con aloinjertos. Benevenia et al.⁴⁹ no encontraron ninguna diferencia significativa entre el cemento óseo y el cemento óseo mezclado con injerto óseo. Aún así, los autores concluyeron que la resección intralesional con injerto óseo y cemento puede reducir las complicaciones postoperatorias, la recurrencia del tumor y proporcionar excelentes resultados funcionales.⁴⁹

Durante la consulta de la literatura, se ha podido observar que todos los artículos están de acuerdo con lo mostrado en el estudio de Stan et al.¹², que consideraron de extrema importancia la reconstrucción con cemento o injerto óseo para minimizar el espacio de crecimiento de células tumorales. No obstante, no se ha llegado a un consenso en cuanto a la elección de la mejor opción: cemento óseo, injerto óseo o ambos dos.

Los hallazgos referentes a la recidiva del paciente son similares a la literatura consultada. Las tasas de recurrencia en la literatura varían entre 15 - 60 %. Hasan et al.⁴⁰ valoraron que los dos factores de riesgo importantes para la recurrencia son la extensión a los tejidos blandos y el grado del tumor, no pudiendo relacionar el tipo de procedimiento de manera confiable. En el estudio de Rigollino et al.⁸, el 44% de las recurrencias ocurrieron en el primer año postoperatorio, periodo en el que la frecuencia de recaídas es mayor. En el estudio de Mohaidat et al.⁹ 3/6 pacientes con TCG primario que se sometieron a un intento de resección ampliada, mostraron recidiva local. Campanacci et al.³⁹ reportaron un 41% de pacientes reintervenidos mediante resección en bloque, por recidiva local o artritis, que fueron tratados inicialmente mediante resección intralesional. Con base al tratamiento quirúrgico inicial, 16 de los 29 pacientes tratados con resección intralesional presentaron recidiva local, mientras que en los tratados con resección en bloque no se observaron recidivas.

Tras recidiva local, el paciente del caso clínico recibió 6 dosis de 120 mg de denosumab subcutáneo durante 4 meses, con mejoría clínica y funcional, aunque se observó una respuesta parcial. Después, se realizó una resección en bloque. El paciente no presentó ninguna complicación.

La indicación terapéutica del denosumab es similar a la reportada. El estudio de Deveci et al.⁷ recomendaron el uso de denosumab neoadyuvante en todos los pacientes recidivantes, lesiones grado III y II con alta morbilidad quirúrgica y lesiones metastásicas. En el estudio de Mohaidat et al.⁹ las indicaciones del uso de denosumab incluyeron multicentricidad, metástasis pulmonar y recurrencia.

La mejoría clínica y funcional concuerda con artículos de investigación previos. En el estudio de Niu et al.⁵ mostraron beneficios clínicos en cuanto a reducción del dolor, una mayor movilidad funcional y un menor sangrado intraoperatorio. Zhang et al.⁴⁴ demostraron que el uso preoperatorio de denosumab alivia los síntomas clínicos, disminuye el tamaño del tumor y aumenta la densidad del tumor.

Errani et al.⁴⁶ obtuvieron mayor tasa de recurrencia en los pacientes tratados con denosumab, pero debido a no aplicar aleatorización, no pudieron evaluar causalidad. De 25 pacientes tratados con resección intralesional y denosumab, la tasa de recidiva local fue del 60%.

En la práctica clínica, la duración del denosumab varía mucho con factores como el precio del fármaco y la respuesta del paciente¹⁶. Niu et al.⁵ estimaron que quedan cuestiones pendientes sobre la duración del tratamiento preoperatorio y el fenómeno de rebote de abstinencia. Zhang et al.⁴⁴ asumieron que una pauta corta de denosumab (6 dosis) era suficiente para lograr los efectos deseados para la cirugía de resección. Müller et al.²² aplicaron una terapia preoperatoria con denosumab durante 3,9 meses (rango 3 - 6 meses) con buenos resultados. Campanacci et al.³⁹ concluyeron que los pacientes con tumores extensos se benefician de un curso corto de denosumab seguido de una resección en bloque, con un resultado más seguro, con menos recurrencias locales y menos efectos secundarios.

En relación a los efectos del denosumab, Müller et al.²² creyeron que los hallazgos más interesantes tras el denosumab fueron una reducción significativa de la densidad microvascular y del índice de proliferación celular. En el estudio de Deveci et al.⁷, la evaluación patológica reveló que las células gigantes habían retrocedido más del 90%

en todos los casos, así como se observó que las lesiones pulmonares no habían avanzado y permanecían estables.

La literatura consultada ha abordado la posibilidad de resección intralesional posterior a denosumab. Niu et al.⁵ manifestaron que la hiperesclerosis de la lesión puede aumentar la dificultad de la resección intralesional, especialmente en tumores sacros. Zhang et al.⁴⁴ opinaron que los cambios producidos por denosumab simplifican la extirpación del tumor y reducen la recurrencia local para la resección en bloque, pero para la resección intralesional lo clasificaron como arma de doble filo. Scocciati et al.⁴⁷ consideraron que el denosumab interfiere en la capacidad de los cirujanos para apreciar límites exactos, quizás, aumentando el riesgo de recurrencia local. Zhang et al.⁴⁴ opinaron que el borde óseo recién formado facilitó la identificación del margen, disminuyendo la posibilidad de lesión de estructuras neurovasculares adyacentes importantes.

Tras denosumab, al paciente del caso clínico se le realizó una resección en bloque junto con aloprótesis de tibia. Rigollino et al.⁸ estipularon que el mejor método terapéutico para los TCG de rodilla avanzados es la resección extensa con reconstrucción mediante prótesis no convencional. Wakitani et al.⁴² comentaron que el reemplazo total de rodilla mediante una prótesis de tipo constreñido o artrodesis era una opción, pero no era recomendada en pacientes jóvenes activos por posible aflojamiento y pérdida de función en la artrodesis.

En consideración al seguimiento posterior al tratamiento, se han observado pequeñas diferencias respecto a tiempo y pruebas radiológicas. Zhang et al.⁴⁴ realizaron un seguimiento basado en revisión clínica y radiográfica cada tres o cuatro meses los dos primeros años, cada seis meses durante los siguientes tres años y después, anualmente. Gammagrafía ósea una vez al año. El protocolo de seguimiento del estudio de Hasan et al.⁴⁰ consistió en una radiografía simple de la ubicación del tumor primario al mes, tercer y sexto mes del posoperatorio, seguido de radiografías semestrales hasta los dos años del posoperatorio. En el estudio de Scocciati et al.⁴⁷ el seguimiento se realizó mediante evaluación clínica y radiográfica. En caso de sospecha de recidiva local, se utilizó una RMN con gadolinio para una evaluación adicional. Errani et al.⁴⁶ incluyeron en el seguimiento la puntuación MSTS.

CONCLUSIONES

- Los TCG son unas neoplasias con ligero predominio femenino que metastatizan de forma habitual en pulmón. Su localización más frecuente suele ser en fémur y tibia, aunque pueden aparecer en cualquier hueso del cuerpo.
- Su frecuencia es escasa, pero deben incluirse en el diagnóstico diferencial de dolor óseo de origen desconocido. El grado II de la escala de Campanacci es el más predominante.
- La resección intralesional simple o ampliada es la opción quirúrgica más frecuente en tumores no avanzados y la resección en bloque lo es en tumores avanzados. La mejor opción de adyuvancia y de reconstrucción tras un tratamiento quirúrgico está en debate actualmente.
- A pesar de no estar indicado antes de la resección intralesional por aumentar el riesgo de recidiva local, se puede hacer uso de agentes sistémicos como denosumab. Quedan cuestiones por resolver, aunque queda demostrado que es una buena terapia adyuvante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yayan J. Denosumab for Effective Tumor Size Reduction in Patients With Giant Cell Tumors of the Bone: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Control*. 2020;27(3):1-27.
2. Lipplaa A, Dijkstra S, Gelderblom H. Challenges of denosumab in giant cell tumor of bone, and other giant cell-rich tumors of bone. *Curr Opin Oncol*. 2019;31(4):329-335.
3. Li H, Gao J, Gao Y, Lin N, Zheng M, Ye Z. Denosumab in Giant Cell Tumor of Bone: Current Status and Pitfalls. *Front Oncol*. 2020; 10:1-10.
4. Chen X, Li H, Zhu S, Wang Y, Qian W. Pre-operative denosumab is associated with higher risk of local recurrence in giant cell tumor of bone: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020;21(1):1-9.
5. Niu X, Yang Y, Wong KC, Huang Z, Ding Y, Zhang W. Giant cell tumour of the bone treated with denosumab: How has the blood supply and oncological prognosis of the tumour changed? *J Orthop Translat*. 2018; 7(18):100-108.
6. Vaishya R, Pokhrel A, Agarwal AK, Vijay V. Current status of bone cementing and bone grafting for giant cell tumour of bone: a systemic review. *Ann R Coll Surg Engl*. 2019 ;101(2):79-85.
7. Deveci MA, Paydaş S, Gönlüşen G, Özkan C, Biçer ÖS, Tekin M. Clinical and pathological results of denosumab treatment for giant cell tumors of bone: Prospective study of 14 cases. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2017;51(1):1-6.
8. Rigollino AV, Fernando TS, Tanaka MH, Souza MM. Giant cell tumor locally advanced around the knee: treatment and literature review. *Rev Bras Ortop*. 2017;52(4):473-478.
9. 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: 1-8.
10. Chen Z, Zhao G, Chen F, Xia J, Jiang L. The prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and the platelet-to-lymphocyte ratio in giant cell tumor of the extremities. *BMC Cancer*. 2019;19(1):10-10.
11. de Carvalho Diniz Ferraz DF, Torres Dos Santos CA, Farias Costa VH, Gonçalves Souza AM, Gomes Lima PR. Giant-cell tumor: analysis on the importance of early diagnosis and the epidemiological profile. *Rev Bras Ortop*. 2016;51(1):58-62.
12. Stan G, Orban H, Gheorghiu N. Giant Cell Tumor of Long Bones Outcomes of Treatment Corelating with Histopathological Grade. *Maedica (Bucur)*. 2016;11(4):296-298.

13. 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):1015-1020.
14. Radulescu R, Badila A, Nuțiu O, Manolescu R, Ciobanu T, Sajin M, et al. Giant-cell tumor of the bone (GCTOB): clinical case. *Rom J Morphol Embryol*. 2013;54(2):433-436.
15. Chinder PS, Hindiskere S, Doddarangappa S, Pal U. Evaluation of Local Recurrence in Giant-Cell Tumor of Bone Treated by Neoadjuvant Denosumab. *Clin Orthop Surg*. 2019;11(3):352-360.
16. Zhao Y, Cai Z, Tang X, Du Z, Yang Y, Guo W. Preoperative Denosumab may increase the Risk of Local Recurrence of Giant-cell Tumor of Bone Treated with Curettage: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cancer*. 2021;12(2):508-517.
17. Teng W, Lin P, Li Y, et al. Bone combined cement grafting in giant cell tumor around the knee reduces mechanical failure. *Int Orthop*. 2019;43(2):475-482.
18. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *Embriología Clínica*. 10th ed. Barcelona: Elsevier;2016.
19. Ross MH, Pawlina W. *Histología texto y atlas*. 7thed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2016.
20. Sadler TW. *Langman. Embriología Médica*. 14th ed. Barcelona: Wolters Kluwer;2019.
21. Mavrogenis AF, Igoumenou VG, Megaloikonomos PD, Panagopoulos GN, Papagelopoulos PJ, Soucacos PN. Giant cell tumor of bone revisited. *SICOT J*. 2017;3:1-10.
22. Müller DA, Beltrami G, Scoccianti G, Campanacci DA, Franchi A, Capanna R. Risks and benefits of combining denosumab and surgery in giant cell tumor of bone-a case series. *World J Surg Oncol*. 2016;14(1):1-7.
23. Tejwani SG, Hame SL, Eckardt JJ. Subchondral giant-cell tumor of the proximal tibia: arthroscopic treatment for accelerated articular cartilage and meniscal degeneration in two patients. *Arthroscopy*. 2004;20(6):644-649.
24. Dabak N, Gocer H, Cirakli A. Advantages of pressurized-spray cryosurgery in giant cell tumors of the bone. *Balkan Med J*. 2016;33: 496-503.
25. Muheremu A, Niu X. Pulmonary metastasis of giant cell tumor of bones. *World J Surg Oncol*. 2014;12:1-9.
26. 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 (Lond)*.2020;49:61-66.

27. Vidyadhara S, Rao SK. Techniques in the management of juxta-articular aggressive and recurrent giant cell tumors around the knee. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(2):243-251.
28. Palmerini E, Picci P, Reichardt P, Downey G. Malignancy in Giant Cell Tumor of Bone: A Review of the Literature. *Technol Cancer Res Treat.* 2019;18(6):1-9.
29. Muheremu A, Ma Y, Huang Z, Shan H, Li Y, Niu X. Diagnosing giant cell tumor of the bone using positron emission tomography/computed tomography: A retrospective study of 20 patients from a single center. *Oncol Lett.* 2017;14(2):1985-1988.
30. Slavchev SA, Georgiev GP, Patrikov K. An Active Giant Cell Tumor of the Patella: A Case Report. *Cureus.* 2017;9(9):1-6.
31. Hakozaiki M, Tajino T, Yamada H, Hasegawa O, Tasaki K, Watanabe K, et al. Radiological and pathological characteristics of giant cell tumor of bone treated with denosumab. *Diagn Pathol.* 2014;9(1):1-6.
32. Lübbehüsen C, Lüke J, Seeling C, Mellert K, Marienfeld R, von Baer A, et al. Characterization of Three Novel H3F3A-mutated Giant Cell Tumor Cell Lines and Targeting of Their Wee1 Pathway. *Sci Rep.* 2019;9(1):1-10.
33. Chen S, Du Z, Wu B, Shen H, Liu C, Qiu X, et al. STAT1, IGF1, RAC1, and MDM2 Are Associated with Recurrence of Giant Cell Tumor of Bone. *J Immunol Res.* 2018(6):1-10.
34. Liu S, Ye F, Li D, He C, He H, Zhang J. p62 overexpression promotes neoplastic stromal cell proliferation and is associated with the recurrence of giant cell tumor of bone. *Oncol Lett.* 2020;20(4):1-8.
35. Yalcinkaya U, Ugras N, Kabul S, Ocakoglu G, Bilgen MS. Prognostic value of p53 protein expression in giant cell tumor of bone. *Pol J Pathol.* 2015;66(4):389-396.
36. Lau CP, Ng PK, Li MS, Tsui SK, Huang L, Kumta SM. p63 regulates cell proliferation and cell cycle progression-associated genes in stromal cells of giant cell tumor of the bone. *Int J Oncol.* 2013;42(2):437-443.
37. Wang H, Wan N, Hu Y. Giant cell tumour of bone: a new evaluating system is necessary. *Int Orthop.* 2012;36(12):2521-2527.
38. Abat F, Almenara M, Peiró A, Trullols L, Bagué S, Gracia I. Tumor de células gigantes óseo. Noventa y siete casos con seguimiento medio de 12 años. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2014;59(1):59-65.
39. Campanacci L, Sambri A, Medellin MR, Cimatti P, Errani C, Donati DM. A new computerized tomography classification to evaluate response to Denosumab in

- giant cell tumors in the extremities. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2019;53(5):376-380.
40. 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 (Lond).* 2019; 48: 29-34.
 41. Wu M, Yao S, Xie Y, Yan F, Deng Z, Lei J, et al. A novel subchondral bone-grafting procedure for the treatment of giant-cell tumor around the knee: A retrospective study of 27 cases. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(45):1-10.
 42. Wakitani S, Imoto K, Saito M, Yamamoto T, Kawabata H. A case report: reconstruction of a damaged knee following treatment of giant cell tumor of the proximal tibia with cryosurgery and cementation. *Osteoarthritis Cartilage.* 2002;10(5):402-407.
 43. 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):1-10.
 44. Zhang RZ, Ma TX, Qi DW, Zhao M, Hu T, Zhang GC. Short-term Preoperative Denosumab With Surgery in Unresectable or Recurrent Giant Cell Tumor of Bone. *Orthop Surg.* 2019;11(6):1101-1108.
 45. Nouri H, Hedi Meherzi M, Ouertatani M, Mestiri M, Zehi K, Douik M, et al. Calcitonin use in giant cell bone tumors. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2011;97(5):520-526.
 46. Errani C, Tsukamoto S, Leone G, Righi A, Akahane M, Tanaka Y, et al. Denosumab May Increase the Risk of Local Recurrence in Patients with Giant-Cell Tumor of Bone Treated with Curettage. *J Bone Joint Surg Am.* 2018;100(6):496-504.
 47. Scoccianti G, Totti F, Scorianz M, Baldi G, Roselli G, Beltrami G, et al. Preoperative Denosumab With Curettage and Cryotherapy in Giant Cell Tumor of Bone: Is There an Increased Risk of Local Recurrence?. *Clin Orthop Relat Res.* 2018;476(9):1783-1790.
 48. Sano K, Suehara Y, Okubo T, Sasa K, Kurihara T, Akaike K, et al. Preoperative denosumab treatment with curettage may be a risk factor for recurrence of giant cell tumor of bone. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2020;28(2):1-8.
 49. Benevenia J, Rivero SM, Moore J, Ippolito JA, Siegerman DA, Beebe KS, et al. Supplemental Bone Grafting in Giant Cell Tumor of the Extremity Reduces Nononcologic Complications. *Clin Orthop Relat Res.* 2017;475(3):776-783.

ANEXOS

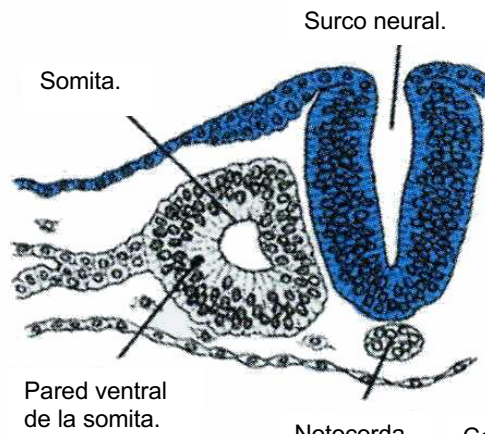
Anexo I:⁸



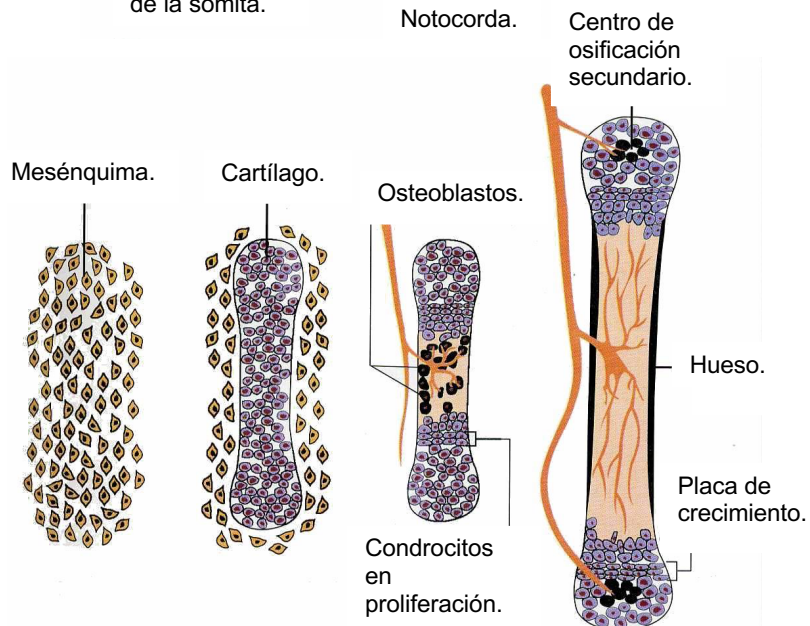
Clasificación de Campanacci.

- I. Lesión intraósea.
- II. Periostio intacto.
- III. Invasión a tejidos.

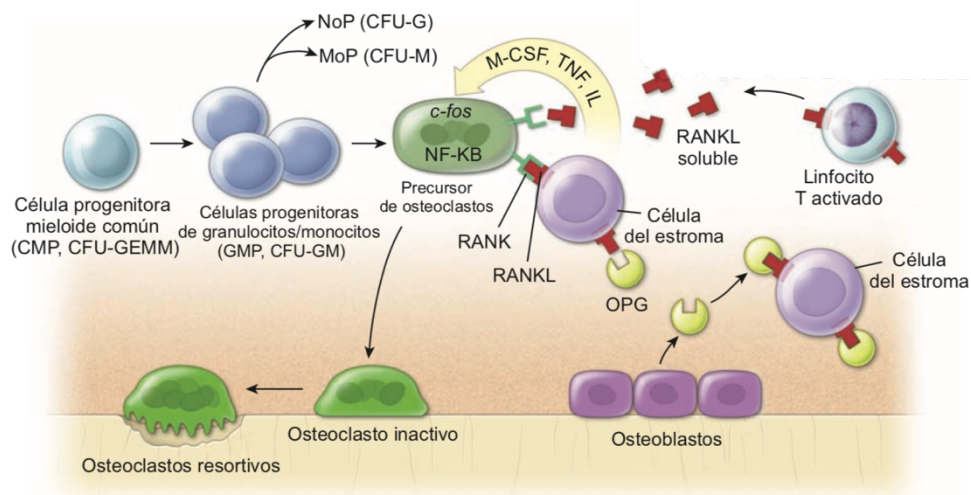
Anexo II:²⁰



Anexo III:²⁰



Anexo IV:¹⁹



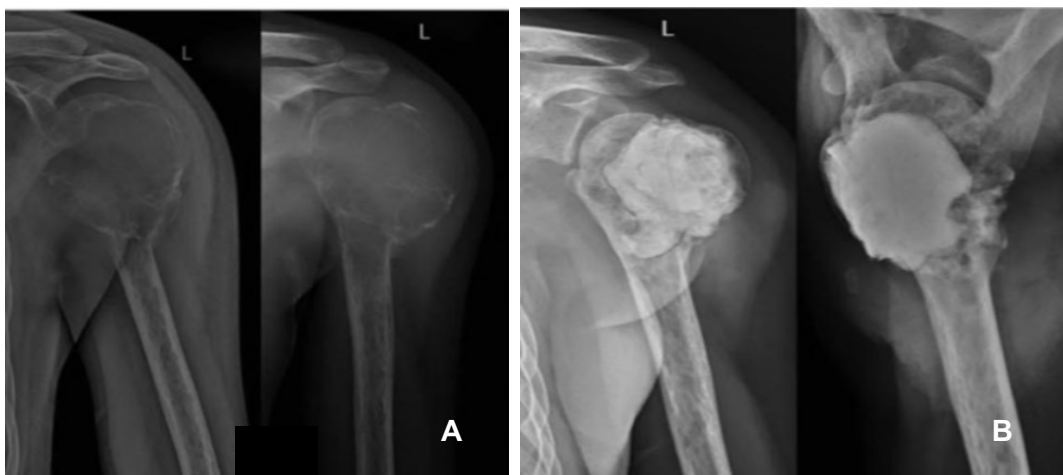
El origen de los osteoclastos. El precursor de los osteoclastos expresa c-fos, NF-κB y moléculas llamadas RANK (receptor activador del factor nuclear κB). La unión de RANK con la molécula ligando de RANKL es imprescindible para diferenciación y maduración de los osteoclastos.

Anexo V:²⁰



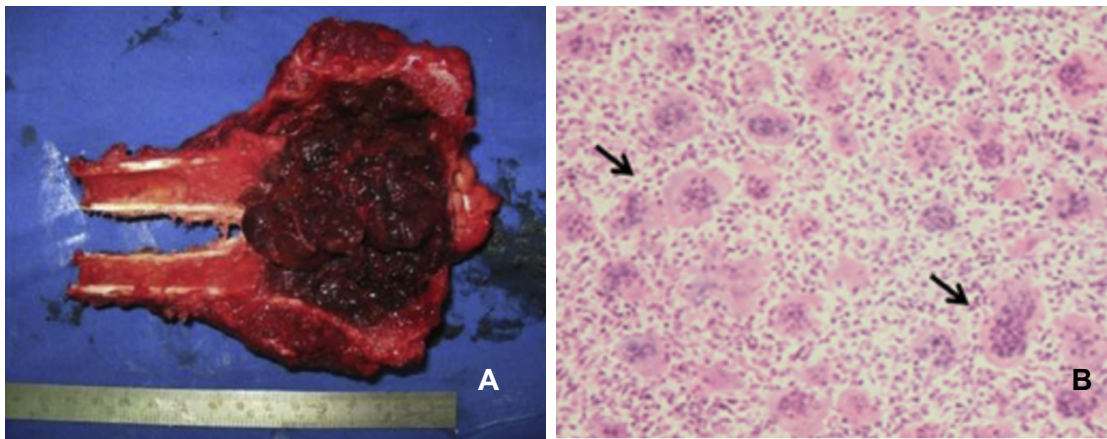
Desarrollo de las extremidades en el embrión humano. Es importante que se recuerde que las extremidades inferiores van más rezagadas en su desarrollo que las extremidades superiores.

Anexo VI:⁴



A. TCG en húmero proximal.
 B. Transformación maligna (Osteosarcoma).

Anexo VII:^{21,26}



A. Imagen macroscópica de TCG en tibia proximal.

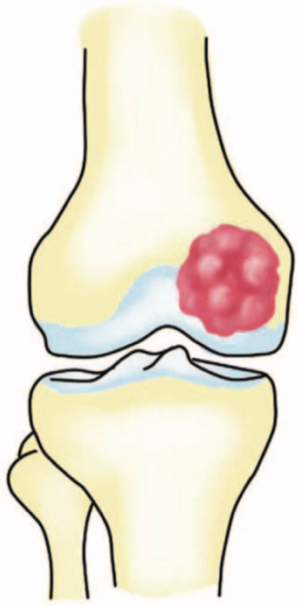
B. Imagen histopatológica que muestra las células gigantes multinucleadas del TCG (flechas).

Anexo VIII:²³

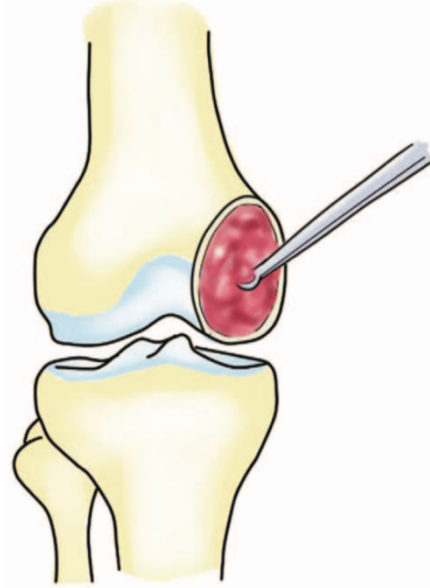


TCG en tibia proximal tratado con resección intralesional, adyuvantes y reconstrucción con cemento.

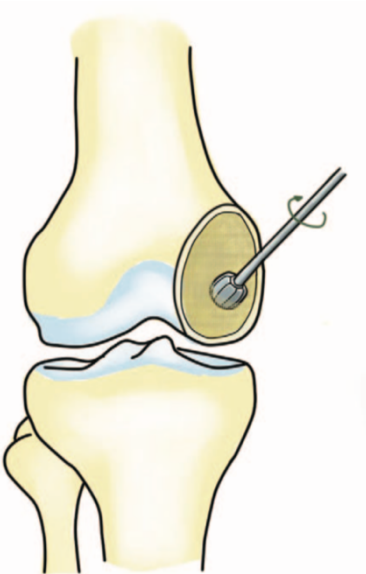
Anexo IX:⁴¹



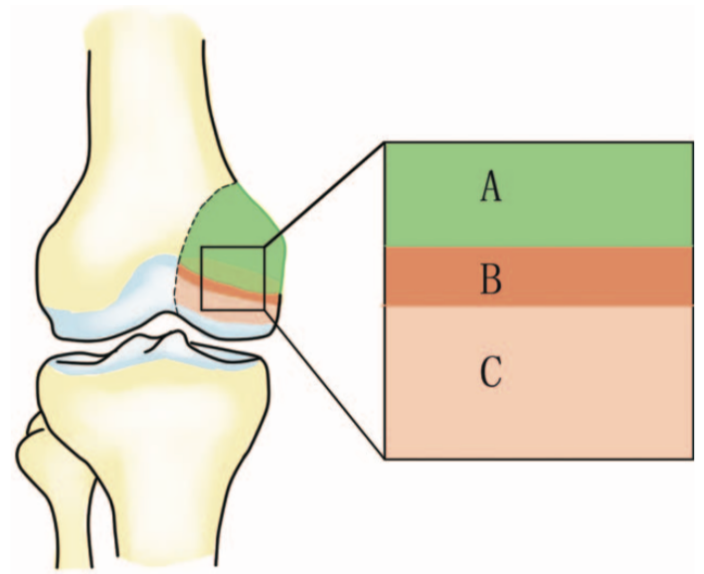
TCG localizado en epicóndilo medial de fémur.



Resección intralesional con cureta a través de una ventana cortical del tamaño adecuado para visualizar la totalidad del TCG.



Fresado de alta velocidad para eliminar células tumorales residuales.



Injerto óseo cortical y esponjoso subcondral.

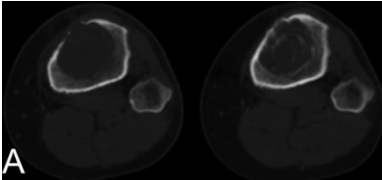
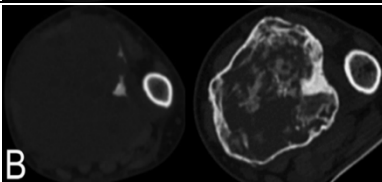
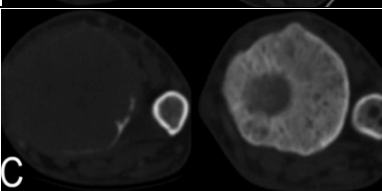
- A. Zona de implante de PMMA.
- B. Zona de injerto de hueso cortical.
- C. Zona de injerto de hueso esponjoso subcondral.

Esquema de tratamiento en TCG de fémur.

Anexo X:³⁹

Respuesta.	Definición.
Respuesta completa.	Desaparición íntegra de todas las lesiones.
Respuesta parcial.	Disminución de tamaño $\geq 10\%$ o densidad $\geq 15\%$.
Progresión de la enfermedad.	Incremento $\geq 10\%$ del tamaño tumoral.
Enfermedad estable.	Aquella que no cumple los criterios anteriores para respuesta completa, parcial y progresión de la enfermedad.

Criterios de Choi.

Respuesta.	Nº	Definición.	
Progresión.	0	Aumento $\geq 25\%$ del tamaño.	
Estable.	1	Aumento $<25\%$ de la lesión.	
Parcial.	2A	Mismo tamaño, osificación periostio, osificación interna $< 30\%$.	
	2B	Mismo tamaño, osificación periostio, osificación interna entre 30-60%.	
	2C	Tamaño inferior, osificación periostio, osificación interna $> 60\%$.	

Clasificación basada en la TAC.