



Tumor óseo de células gigantes, tratamiento y diagnóstico: revisión de la literatura

Giant cell bone tumor, treatment and diagnosis: literature review

Raúl Aragón Delgado,*‡ Gustavo Rivera Saldívar*§

*Hospital de Traumatología y Ortopedia «Dr. y Gral. Rafael Moreno Valle». Puebla, Puebla, México; ‡Médico residente de segundo año; §Cirujía de tumores óseos, Maestría en Ciencia Médicas.

Resumen

El tumor de células gigantes (TCG) tiene una variedad muy versátil, desde la presentación clínica en género y grupo etario hasta su grado de malignidad, llegando a ser mortal. Es oportuna la clasificación radiográfica para definir el pronóstico; determinar el diagnóstico histopatológico hoy en día es el *gold standard*. El tratamiento médico consta de anticuerpos monoclonales para pacientes inoperables, o en grado de metástasis, que actúan contra del receptor del ligando factor nuclear-κB (RANKL) para reducir el tamaño del tumor logrando que sea operable, lo cual es clave para el tratamiento. Otros tratamientos como la embolización, fotoablación con láser, ácido zoledrónico, bifosfonatos o hasta adyuvantes al tratamiento quirúrgico como el nitrógeno líquido y el etanol al momento del legrado son opciones para esta patología. El presente estudio tiene como objetivo determinar, la epidemiología actual, clasificación, fisiopatología, cuadro clínico, diagnóstico, tratamiento médico y quirúrgico para así tener un panorama y guía en el seguimiento de esta patología.

Palabras clave: tumor de células gigantes, diagnóstico, tratamiento, tumor óseo, neoplasia benigna.

Abstract

The giant cell tumor (GCT) has a very versatile variety from the clinical presentation in gender and age group to its degree of malignancy, becoming fatal; radiographic classification is appropriate to determine the prognosis. Determining the histopathological diagnosis, which is currently the gold standard, is a pillar for treatment. Medical treatment from monoclonal antibodies for inoperable patients or degree of metastasis against the receptor for nuclear factor-κB ligand (RANKL) to reduce the size of the tumor and make it operable is the key in this. Other treatments such as embolization, laser photoablation, zoledronic acid, bisphosphonates or even adjuvants to surgical treatment such as liquid nitrogen and ethanol at the time of curettage are options for this pathology. The objective of this review is to determine the current epidemiology, classification, pathophysiology, clinical picture, diagnosis, medical and surgical treatment in order to have an overview and guide in the follow-up of this pathology.

Keywords: giant cell tumor, diagnosis, treatment, bone tumor, benign neoplasia.

Introducción

Los tumores benignos óseos involucran una variedad muy amplia de diferentes tipos de neoplasias, este tipo de tumores varía dependiendo de la incidencia y presentación clínica, las cuales involucran una gran cantidad de opciones terapéuticas. El tumor de células gigantes (TCG) es uno de los tumores más versátiles y es de los tumores óseos

con menor incidencia.¹ Una de las particularidades del TCG es tener un comportamiento histológico benigno hasta en 80% de los casos, sin embargo, es un tumor con la capacidad de producir metástasis a distancia, donde su principal órgano afectado es el pulmón hasta en casi 50-52% de los casos.² Existen diferentes tipos de manejos para disminuir el índice de recurrencia local que tienen estos tumores.³ Los manejos quirúrgicos con los que se cuenta son desde

Correspondencia:

Raúl Aragón Delgado

E-mail: aragondelgado.r@gmail.com

Recibido: 23-12-2023. Aceptado: 09-08-2024.

Citar como: Aragón DR, Rivera SG. Tumor óseo de células gigantes, tratamiento y diagnóstico: revisión de la literatura. Orthotips. 2024; 20 (4): 262-272. <https://dx.doi.org/10.35366/117681>

la resección intracompartimental, resección marginal o resección ampliada, el uso de adyuvantes como la criocirugía, el uso de cemento ortopédico, fenol, ácido zoledrónico, peróxido de hidrógeno (H₂O₂), láser de argón o tratamientos sistémicos que incluyen a los bifosfonatos, interferón alfa (IFN- α) y denosumab, el cual tiene resultados variables y en ocasiones poco reproducibles. El objetivo de esta revisión es determinar, la epidemiología actual, clasificación, fisiopatología, cuadro clínico, diagnóstico, tratamiento médico y quirúrgico para así tener un panorama y guía en el seguimiento de esta patología.

Epidemiología

El TCG representa alrededor de 4-10% de todos los tumores primarios óseos y cerca de 20% de los tumores benignos. La edad de presentación más frecuente se da entre los 20 y 40 años con un promedio de edad de 33 a 36 años. La relación entre hombres y mujeres es prácticamente la misma, presentando el 1.1:1, entre hombres y mujeres respectivamente. Los principales segmentos óseos afectados son el fémur distal (23-30%) y la tibia proximal (20-25%), seguidos de la metáfisis distal del radial (10-12%).²⁻⁴ Usualmente la ubicación metafisaria (75-90%) y alrededor de 84-99% de las lesiones se extienden a menos de 1 cm del hueso subcondral. Entre 1-3.2% de los TCG producen metástasis.^{5,6} Existe una alta recurrencia de este tipo de tumores que alcanza hasta 12 a 65% de los casos, de los cuales 10% tienen características de malignidad.⁷ Entre 42-58% de los casos se diagnostican después de 15 meses del inicio de la sintomatología, retrasando su diagnóstico y tratamiento. De ahí la importancia de realizar un diagnóstico oportuno de esta enfermedad, dado que los primeros dos meses de inicio de los síntomas corresponden a los estadios iniciales del padecimiento, con una alta probabilidad de requerir tratamiento no agresivo. Con cada mes posterior al inicio de los síntomas, la probabilidad de que un paciente sea diagnosticado con estadios mayores de la enfermedad aumenta 10.94%.⁸

Etiopatogenia

Los osteoclastos son células que participan en la remodelación ósea, el cual es un proceso continuo entre la formación del hueso por los osteoblastos y la resorción ósea realizada por los osteoclastos. Este balance promueve el crecimiento y la curación ósea que regula el metabolismo del calcio y del fósforo.⁹⁻¹²

Los osteoclastos se diferencian de las células mieloides, llamadas precursores de osteoclastos (OCP), bajo la influencia de una citocina denominada factor estimulante de colonias de macrófagos (MCSF) y el ligando activador del receptor del factor nuclear-kB, también denominado RANKL. Esta proteína es secretada por los osteoblastos y osteocitos. El RANKL se une al receptor de membrana del OCP llamado receptor activador del factor nuclear-kB (RANK), este provoca una serie de reacciones de actividad del factor nuclear activado por células T c1 (NFATc1), las cuales maduran al osteoclasto, este da una lesión lítica ósea completa.¹²⁻¹⁵ Una proteína denominada osteoprotegerina (OPG), bloquea al RANKL, evitando su interacción con el RANK y la activación de los osteoclastos, esto promueve una resorción ósea excesiva.^{13,16} Otros ligandos están siendo identificados como marcadores de la progresión del TCG; como el ligando relacionado al factor de necrosis tumoral inductor de apoptosis (TRAIL-R1), el gen p53 y la proteína Ki-67, los cuales están implicados en la regulación de la proliferación celular.¹⁷⁻²¹ La mutación de la enzima isocitrato deshidrogenasa convierte al α -cetoglutarato (intermediario en el ciclo del ácido cítrico, productor de energía) en un oncometabolito denominado (R)-2-hidroxiglutarato que ha sido encontrado en pacientes con TCG.²² Múltiples factores de expresión están siendo estudiados para entender el complejo ambiente que rodea la proliferación osteoclástica, desde proteínas funcionales del citoesqueleto como ezrina, factores de crecimiento vascular endotelial (VEGF) o diversos antígenos como CD10, CD44 o CD138.²³⁻²⁶

Cuadro clínico y variantes de presentación

El TCG se presenta en sus etapas iniciales con dolor, el cual es considerado como inespecífico, puede acompañarse de inflamación, aumento de volumen y presencia de masa palpable. Los pacientes también pueden presentar al inicio fracturas secundaria a la destrucción y adelgazamiento cortical en el tejido afectado.²⁷⁻³⁰ El dolor que se presenta en la patología tumoral fue analizado para las lesiones agresivas y malignas. El dolor se caracteriza por ser de instalación rápida, de intensidad severa, constante, progresivo y de predominio vespertino y/o nocturno.³¹ De igual manera, las masas palpables pueden aparecer de dos a cuatro meses después del inicio del dolor y existen casos extremos reportados de hasta cuatro años.³² Clínicamente los sitios de mayor aumento de volumen,

o donde se presentan masas palpables, son las zonas metafisarias de los huesos largos, las cuales son las regiones donde se originan los TCG.³³ De manera habitual el TCG se encuentra en esqueletos maduros usualmente con líneas fisarias cerradas. No obstante, también pueden encontrarse de forma atípica en niños y adolescentes (1.8-7.5%) presentándose con dolor de tres o cuatro meses de evolución e inflamación. De manera usual el TCG en sujetos esqueléticamente inmaduros se considera exclusivo de la metáfisis ósea respetando la línea fisaria, la cual evita la invasión epifisaria. Sin embargo, los TCG de mayor agresividad o mayor tiempo sin tratamiento pueden volverse metaepifisarios.^{34,35}

Variantes de presentación

Los TCG pueden ser lesiones aisladas o bien presentarse varias lesiones en sitios anatómicos diferentes o multicéntricos (< 1%). Cuando se diagnostican dos o más durante la presentación inicial o se diagnostica un segundo TCG en un lapso de seis meses se le denomina TCG multicéntrico sincrónico. Si un segundo TCG se forma después de seis meses de la presentación inicial se le denomina TCG multicéntrico metacrónico. Estos últimos pueden aparecer desde 2 hasta 20 años después de la presentación de la tumoración inicial.^{36,37} Los TCG multicéntricos presentan un comportamiento biológico y una presentación clínica (localización, edad y distribución por género) diferente a los TCG solitarios.³⁷ Nunca debe dejarse de tomar en cuenta que cualquier sitio que manifieste actividad osteoclástica tiene posibilidades de desarrollar un TCG, desde los huesos craneales

hasta las falanges o los cuerpos vertebrales, huesos planos, huesos largos o cortos,³⁸⁻⁴⁰ que pueden generarse o extenderse hacia tejidos blandos;⁴¹ estos se asemejan a otras lesiones tumorales menos agresivas,⁴² en ocasiones se acompañan de enfermedades sistémicas⁴³ y provocan metástasis pulmonares.⁴⁴

Imagenología/clasificación

Durante el estudio de los tumores de células gigantes se han descrito diversas clasificaciones a través del tiempo, las primeras incluyen aspectos histológicos presentes en los tumores sin generar correlaciones clínicas.⁴⁵ La clasificación más utilizada en la actualidad es la generada por Campanacci y colaboradores, esta se basa principalmente en las características radiográficas tumorales y demarca de igual manera un tratamiento y un pronóstico del padecimiento.⁴⁶ Los componentes y grados de la clasificación se pueden observar en la *Figura 1 y Tabla 1*.

Histopatología

El TCG se caracteriza por la presencia de numerosas células gigantes, células mononucleares estromales y zonas de hemorragia franca. Macroscópicamente corresponde a una masa tumoral blanda y friable, de color rojo-vino, que abomba o rompe las corticales óseas.⁴⁶ Pueden coexistir algunas zonas de consistencia dura que corresponden a fragmentos óseos remanentes o depósitos osteoides reactivos a las microfracturas.⁴⁷ La morfología histológica es muy variable entre los diferentes especímenes e incluso entre secciones del mismo espécimen. De



Figura 1: Campanacci y colaboradores, sistema de clasificación para TCG basado en la apariencia radiográfica de los tumores. (A) Grado 1 (latente), (B) grado 2 (activo) y (C) grado 3 (agresivo).

Tabla 1: Clasificación radiográfica de Campanacci.

Grado	Descripción
I	Sin alteración cortical y con un margen medular esclerótico bien definido
II	Insuflación ósea, con adelgazamiento de la corteza y margen medular no esclerótico bien definido
III	Márgenes poco claros, alteración cortical y extensión de tejidos blandos

forma general tienen un estroma vascularizado que se asocia a células ovales o fusiformes y células gigantes multinucleadas. Estas últimas corresponden a osteoclastos reactivos.⁴⁷

Tratamiento médico

Anticuerpos

El denosumab es un anticuerpo que se ha recomendado como primera opción en TCG inoperable o metastásico. Este anticuerpo monoclonal humano es un inhibidor de RANK-RANKL. El cual va en contra del activador del receptor del ligando del factor nuclear- κ B (RANKL) y ha demostrado eficacia clínica para el tratamiento en pacientes con TCG.⁴⁵⁻⁵⁰ El principal propósito de la terapia con denosumab es reducir el tamaño del tumor tanto como sea posible, con el objetivo final de poder llevar a cabo cirugía local.^{49,50} El tratamiento con denosumab mostró una eliminación severa de células gigantes similares a osteoclastos en TCG;^{49,50} éste puede ser utilizado como neoadyuvante para todas las lesiones recurrentes, lesiones de grado II con alto riesgo quirúrgico, lesiones de grado III y casos metastásicos de TCG.^{51,52} Se han establecido indicaciones en el empleo del denosumab en ciertos casos como la osteoporosis, hipercalcemia maligna (con prevención de aromatasa y privación ósea inducida por andrógenos) y TCG. Otras medidas de suplementación adecuada son el uso de vitamina D y calcio durante la terapia con denosumab.⁵³ La osteonecrosis de la mandíbula es un efecto adverso importante del denosumab; se debe realizar un examen bucal y dental antes y durante el tratamiento con este medicamento.⁵⁴ La dosis recomendada de denosumab en el TCG es de 120 mg administrados una vez cada cuatro semanas, con dosis adicionales de 120 mg en los días 8 y 15 del primer mes de terapia. El denosumab se administra como monodosis de inyección subcutánea en la parte superior del brazo, la parte superior del muslo o abdomen.⁵⁴

Se tiene conocimiento de casos preliminares donde los estudios de imagen como radiografía simple o PET/TC con 18 F-FDG junto con la administración de denosumab son herramientas útiles para la evaluación clínica del paciente con TCG. La terapia con denosumab es importante para pacientes con TCG resecable, controla la enfermedad o logra resultados en procedimientos menos invasivos, además incluso en los casos en que se realiza reemplazo protésico, hace reducción del tamaño de la masa tumoral y la cicatrización del hueso alrededor de la periferia del tumor, lo cual puede facilitar la resección completa del tumor en bloque. Otro agente inhibidor en el TCG es el bortezomib, este tiene la capacidad de ser inhibidor de la proteasa dando como resultado el bloqueo de crecimiento del TCG. El bortezomib induce apoptosis de células neoplásicas, suprime la diferenciación, el reclutamiento de los preosteoblastos, la formación y la reabsorción de células gigantes.⁵⁵

La embolización y fotoablación con láser

La embolización se realiza mediante cateterismo hipersselectivo de las arterias que alimentan la lesión. La oclusión de los vasos disminuye el volumen del tumor.⁵⁶ La fotoablación con un láser de argón es otra terapia que puede conducir a necrosis tumoral exitosa. La embolización en serie también se utiliza como tratamiento primario en algunos pacientes con TCG de las extremidades, en especial para tumores con grandes defectos corticales o afectación articular y para aquellos con grandes TCG del sacro. Este procedimiento tiene una tasa de morbilidad baja y ha demostrado ser eficaz para preservar la función y aliviar el dolor.^{56,57}

Otro medicamento, que es un bifosfonato en estudio, es el ácido zoledrónico que ha demostrado tener un efecto inhibitorio sobre la proliferación de células neoplásicas a 2 μ g/ml (concentración con la cual se observó un efecto inhibitorio sobre la diferenciación de osteoclastos).⁵⁷ Este bifosfonato indujo apoptosis de TCG de una manera dependiente de la dosis, es posible que el bifosfonato pueda tener un efecto adyuvante sostenido para TCG.^{58,59} Otro de los tratamientos adyuvantes al tratamiento quirúrgico es el nitrógeno líquido y etanol en el momento del legrado.⁶⁰

Tratamiento quirúrgico

Las opciones de tratamiento quirúrgico incluyen la escisión intralesional o la resección segmentaria.

El tratamiento ideal de los TCG consiste en la extirpación del tumor y conservación de la articulación. Para evitar la recurrencia local, el curetaje ha sido muy utilizado y ha logrado buenos resultados clínicos.⁶¹ La probabilidad de recurrencia del tumor de células gigantes es mínima o prácticamente nula al researse la totalidad del tumor con márgenes histológicos libres. La pérdida de sangre intensa e incontrolable durante la cirugía ha sido un problema común, lo que lleva a requerimientos de transfusiones masivas. La embolización preoperatoria ha reducido de forma significativa la sangre perioperatoria perdida y mejora la delimitación de los márgenes tumorales del entorno, facilitando la extirpación del tumor con reducción del requerimiento de transfusión de sangre.⁶²

La técnica de legrado consiste en abrir el hueso a través de una gran ventana cortical que permite la visualización de toda la cavidad tumoral. Después de lograr el curetaje, la cavidad se profundiza con el uso de fresas de alta velocidad. Diversas terapias adyuvantes (incluyendo fenol y líquido nitrógeno) se pueden emplear junto con el curetaje, y es muy probable que reduzcan el riesgo de recurrencia en comparación con el legrado solo. Después de la evacuación del tumor, la cavidad se puede rellenar con cemento o injerto óseo. Se ha informado que el uso de cemento óseo como adyuvante reduce de manera significativa la tasa de recurrencia después del tratamiento intralesional de tumores benignos de células gigantes y parece ser la terapia de elección primaria, así como en tumores recurrentes de células gigantes del hueso.⁶³ Se demostró que el cemento es más eficaz en el tratamiento de TCG en comparación con el injerto óseo, con una mayor probabilidad de mejores eventos y un mejor resultado. El cemento óseo se puede combinar con el raspado firme de los bordes de la cavidad residual. Cuando el cemento óseo se solidifica, libera calor de polimerización que alcanza los 80-90 °C, lo cual tiene un efecto de inactivación a alta temperatura en la cavidad residual del tumor. Por lo tanto, sugerimos que los pacientes deben ser evaluados a lo largo de al menos el quinto año después de la cirugía final. Los datos también mostraron que las tasas de recurrencia de TCG fueron de 66.7% para el injerto óseo y 50% para cemento óseo un año después de la cirugía, mientras que en los dos primeros años la recurrencia fue de 83.3% para injerto óseo y 75% para cemento óseo.⁶³

En pacientes que padecen TCG a nivel de la articulación de la rodilla y que no presenten características agresivas deben someterse a legrado del tumor,

mientras que aquellos con destrucción ósea severa, o cuando la reconstrucción después del legrado del tumor no cumple con los requisitos del paciente, deben someterse a la resección del tumor. El principal defecto en el legrado es que la tasa de recurrencia del tumor es mayor; también presenta lesiones corticales inadvertidas, rotura o extirpación del fibroperióstico posterior y pseudocápsula, el legrado extendido es la modalidad más común de tratamiento para los tumores de células gigantes, pero el gran defecto óseo residual después del legrado es una preocupación importante. Para un abordaje quirúrgico razonable en el tratamiento de TCG a nivel de la articulación de la rodilla, debe considerarse la ubicación del tumor, el grado de daño y su alcance. El legrado tumoral ofrece un tratamiento eficaz sin afectar el hueso de soporte. Por lo tanto, este método debe ser considerado el abordaje quirúrgico preferido para el TCG a nivel de la articulación de la rodilla. Los métodos actuales para los defectos óseos incluyen injertos autólogos, alogénicos y hueso artificial.^{64,65}

El hueso autólogo es hoy en día la opción preferida, aunque muchos pacientes tienen grandes defectos óseos para los cuales el hueso autólogo es inadecuado; en estas situaciones, el alogénico o el hueso artificial podrían acelerar la reparación ósea. El cemento óseo se usa a menudo, ya que es relativamente barato y el calor generado durante la polimerización puede inactivar las células tumorales. Sin embargo, existen estudios que también han sugerido que el cemento óseo podría conducir a una pérdida ósea o a una cicatrización reducida. En cuanto al aloinjerto estructural a nivel de la rodilla, se coloca en la región subcondral, se cubre con una capa de espuma de gel y el resto de la cavidad se rellena con cemento óseo de polimetilmetacrilato, hidroxiapatita o fosfato tricálcico.

El injerto óseo en la región subcondral ayuda a mantener la función articular y previene la degeneración.^{66,67} Las posibles desventajas al utilizar cemento incluyen infección, cambios artrósicos prematuros de la articulación adyacente y derrame crónico en la articulación. El tratamiento para los tumores a nivel de la rodilla incluye curetaje, curetaje con terapia adyuvante (líquido nitrógeno, peróxido de hidrógeno, fenol, láser de argón, fotocoagulación, cemento óseo o injerto óseo), y resección marginal/amplia, seguida de reconstrucción, artrodesis o reemplazo articular protésico. El uso de fenol a 5% disminuye la recurrencia, ya que el fenol provoca la coagulación de proteínas y necrosis y daña el ADN, la adición de fenol

y peróxido de hidrógeno como tratamiento adyuvante puede reducir aún más la posibilidad de reparación local. Existe un riesgo de lesión neurovascular por fenol si el aumento del periostio posterior es deficiente. En un estudio se observó necrosis completa de las células del TCG después de la aplicación con fenol a 80% durante seis minutos. Muchos estudios clínicos han demostrado que no hay efectos sistémicos o secundarios locales, ni retraso en la cicatrización después del tratamiento con fenol.⁶⁷

El curetaje es el método adyuvante definido como el tratamiento preferido para la mayoría de los casos de TCG. Esta opción presenta un mejor resultado funcional, pero se asocia con una mayor probabilidad de recaída, como se evidencia en algunos estudios. El pronóstico del tumor está directamente relacionado con la calidad de la técnica de curetaje y/o resección utilizada, y no sólo con el método de reconstrucción o relleno. El curetaje intralesional ayuda a preservar la integridad de la articulación y maximiza la función sin recurrir a reemplazos endoprotésicos. La cavidad se puede reconstruir con injerto óseo, cemento óseo o fosfato de calcio.^{68,69}

En la aplicación de la crioterapia se recomienda penetrar en el hueso circundante, esto produce un efecto necrótico en la célula por vía intracelular, cristalizando a través de congelación rápida y descongelación lenta, sin embargo, se ha informado que el uso de nitrógeno líquido por el vertido directo resulta en necrosis de la piel, complicaciones neurovasculares y otras complicaciones como fracturas en terreno patológico. La crioterapia es un método adyuvante muy eficaz para las lesiones en huesos como el fémur y la tibia, ya que protege y evita la invasión de tejidos blandos. Se prefiere la técnica de pulverización a presión de la crioterapia debido a que necesita cantidades reducidas de nitrógeno líquido, minimiza las complicaciones en los tejidos blandos y el riesgo de fractura.^{70,71}

El bisturí ultrasónico tiene como función hacer una fragmentación selectiva; tiene una baja tasa de lesiones, alta precisión y la ventaja única de evitar el sangrado. Tres de sus funciones particulares son la fragmentación, cavitación y el efecto homeostático. La manera más eficiente de evitar recurrencias múltiples de TCG de huesos largos (con el tratamiento con bisturí ultrasónico) de la cavidad del tumor es combinar el tratamiento adyuvante local del metotrexato y aloinjerto y/o autoinjerto. Las ventajas de utilizar bisturí ultrasónico en el tratamiento del TCG son la fragmentación y los efectos de cavitación. Estas

dos funciones pueden limpiar a fondo el tejido de la cavidad tumoral incluso en la profundidad del hueso normal, eliminar por completo la fuente del tumor y crear un buen injerto óseo.^{71,72}

En caso de recurrencia se ha recomendado la resección con márgenes amplios, seguida de reconstrucción. Sin embargo, la recurrencia local de los TCG en huesos largos tratados con curetaje y cementación, no está asociada con mayor morbilidad o mayor riesgo de recurrencia, los casos de recurrencia local pueden tratarse con éxito con más curetaje y cementación y puede reemplazar la resección en bloque con un amplio margen con un buen resultado.^{73,74}

Para el tratamiento de TCG en la articulación del tobillo con compromiso óseo, se recomienda el manejo quirúrgico que incluya sinovectomía abierta, injerto óseo de las áreas quísticas e irrigación con peróxido de hidrógeno. El injerto óseo impactado reconstruirá el defecto óseo y proporcionará soporte estructural al cartílago astragalino circundante, generando así un proceso osteoinductivo y osteoconductor. El ser osteoinductor genera factores de crecimiento, moléculas de señalización que facilitarán el crecimiento óseo y el osteoconductor aporta minerales y colágeno para las células nativas. En el TCG de tipo difuso se ha recomendado la radiación en el entorno postoperatorio después de una resección incompleta o una cirugía primaria fallida y se sugiere una sinovectomía combinada con radioterapia perioperatoria para con una tasa reducida de recurrencia.⁷⁵

A nivel de mediopié, se han publicado casos en donde se utiliza la reconstrucción con aloinjerto de cabeza femoral, la cual tiene una serie de ventajas tales como resistencia mecánica, en particular en el calcar en la región de la cabeza y el cuello que es importante para sostener las grandes fuerzas colocadas en la parte media del pie. Esto hace un relleno en un defecto óseo de forma irregular y aumenta la fijación interna rígida. Esta técnica se puede implementar para lograr una fusión estable del mediopié en el marco de la osteotomía, disminuyendo la pérdida e inestabilidad secundarias a cualquier proceso patológico destructivo.⁷⁶

A nivel de radio distal, el legrado intralesional es equivalente o preferible a la escisión amplia en términos de funcionalidad, también se justifica el legrado y la colocación de injerto óseo, puede existir la falta de unión del injerto, fracaso del injerto, artritis y subluxación de la articulación con efectos adversos sobre el resultado funcional final. En caso de un TCG agresivo se prefiere la resección en bloque, ya que minimiza el

riesgo de recurrencia, se debe hacer énfasis en que 33% de pacientes con tratamiento con reconstrucción con aloinjerto requieren amputación o revisión. En la región distal del radio recidivante se recomienda la fusión de la muñeca mediante la centralización del cúbito, esta técnica requiere una cantidad mínima de injertos que se puede obtener del carpo, también evita la necesidad de injertos y la morbilidad asociada del sitio donante, como daño al nervio peroneo común (injerto de peroné) o el nervio cutáneo lateral del muslo (cresta iliaca). Se utilizan agujas de Kirschner (más bien que una placa de bloqueo) asociado a una inmovilización con yeso (12 semanas).⁷⁶ La fusión de la muñeca resulta en una pérdida de pronación, supinación en el antebrazo, también en flexión, extensión en la muñeca, disminución en la circunferencia distal del antebrazo, pérdida de la extensión de los músculos *pollicis brevis*, *abductor pollicis longus* y *extensor pollicis longus*, el riesgo de infección y otras complicaciones quirúrgicas. La recurrencia puede ocurrir después de un largo periodo de latencia, por lo general en los primeros dos años. En resumen, la fusión de muñeca a través de la centralización del cúbito para TCG recurrente del radio distal es una opción viable, a pesar de presentar pérdida de movimiento de la muñeca.^{77,78}

En el caso de las metástasis los principales órganos afectados son el pulmón, cerebro, riñones, glándulas suprarrenales y piel. Se debe realizar una resección de nódulos pulmonares que aumente la supervivencia del paciente. La radioterapia es eficaz para metástasis pulmonar irresecable, aunque puede causar fractura en terreno patológico, fibrosis y neuritis. La quimioterapia con cisplatino y doxorubicina puede aumentar la supervivencia, aunque se ha informado que más pacientes mueren por los efectos de la quimioterapia que de la propia metástasis.⁷⁹

Recurrencia

La recurrencia repetitiva no es un factor de riesgo para la desarticulación (muñeca, hombro, cadera, rodilla y tobillo), la articulación aún se conservaba en 76.6% de los pacientes que tienen una cirugía inicial con curetaje. Se ha señalado que el hueso con mayor tasa de recurrencia es el fémur proximal en comparación con la de otros sitios. Se menciona que cuando esta extremidad es afectada el tratamiento que se utiliza con mayor frecuencia es la amputación y se realiza un reemplazo protésico o artrodesis. El tratamiento del TCG recurrente de extremidades,

debe tener como objetivo preservar la función de la articulación adyacente mediante un legrado meticuloso con tratamiento adyuvante. Se sospecha que el denosumab es un tratamiento con beneficio clínico a largo plazo en TCG recurrente, sin embargo, no existen estudios que validen esta hipótesis.⁸⁰

Hasta la fecha, no hay un marcador pronóstico para identificar el riesgo de recurrencia de TCG. En algunos estudios se ha detectado la expresión de Ki-67, p53 mutante, p63 y CD147 usando inmunohistoquímica. El que se activa con más frecuencia es el CD147, que es positivo con la recurrencia de TCG y se correlaciona de manera negativa con el periodo de supervivencia, por lo tanto, el CD147 es considerado como factor de riesgo para la recurrencia de TCG y puede determinarse a futuro para una nueva diana terapéutica en el tratamiento de este tumor. La clasificación de Campanacci se asocia con la recurrencia del TCG, esta menciona que a mayor grado, mayor será la tasa de recurrencia; así el grado 1 de Campanacci fue de 0, mientras que los grados 2 y 3 fueron de 13.51% y 41.67%, respectivamente. Otro factor de recurrencia es el método quirúrgico que es el principal factor que influye en la recurrencia postoperatoria. Se ha demostrado que la afectación del hueso cortical es otro factor de recurrencia, teniendo una tasa de 29%. El tejido blando afectado es un predictor independiente para la recurrencia de TCG. En caso de que el tejido blando que lo rodea no se vea afectado, la tasa de recurrencia será de 16.2%, pero cuando el tejido blando se ve afectado a través de la invasión tumoral, la tasa de recurrencia es casi el doble que la anterior 29.7%. La resección marginal de la recurrencia del tejido blando puede producir un resultado favorable para los pacientes. El lavado con agua destilada se usa para reducir la recurrencia postoperatoria del TCG.^{81,82}

Existe un riesgo elevado de recurrencia local después del legrado de un tumor de células gigantes en el esqueleto apendicular, un legrado extenso podría proporcionar el control local favorable y la recuperación funcional, el uso de un autoinjerto para rellenar el defecto fue un factor de riesgo independiente para la recurrencia local. Se ha informado que los tumores de radio distal y fémur proximal tienen mayor riesgo de recurrencia local; asimismo rellenar el defecto se asocia con un riesgo significativo de recurrencia.^{83,84} La recurrencia en el TCG alrededor de la rodilla ocurrió con más frecuencia en hombres y en individuos jóvenes. Se encontró que la edad de mayor recurrencia fue en pacientes de 20 a 39 años

y en aquellos tratados con legrado intralesional. La ubicación del tumor y el tipo de intervención quirúrgica fueron factores de riesgo independientes para la recurrencia local. El legrado intralesional y tener tumores localizados en el peroné proximal aumenta el riesgo de recurrencia local en pacientes con TCG primario alrededor de la rodilla. La posición anatómica del peroné proximal puede contribuir a este aumento de riesgo de recurrencia local, principalmente en hombres, ya que está rodeado por la arteria peronea y la arteria tibial anterior y vena. Los TCG de la tibia proximal tienen más probabilidades de reaparecer que los de otros lugares.⁸⁵⁻⁸⁸

Metástasis y transformación maligna

La metástasis a distancia y la transformación maligna son condiciones extremadamente raras. Los órganos más afectados son el pulmón, los ganglios linfáticos, hígado, tejido blando, cerebro, mediastino, cuero cabelludo, riñón y pene. Alrededor de 3% de los TCG hace metástasis al pulmón. El intervalo desde el momento de la cirugía de la lesión primaria hasta la aparición de la metástasis pulmonar puede variar entre meses o más de 10 años. La tasa de metástasis pulmonar de 30% en pacientes con grado 3 de TCG, según la clasificación de Campanacci, indica que la clasificación del tumor podría ser un pronóstico importante y un factor para la predicción de metástasis pulmonar de TCG.^{87,88}

Tratamiento quirúrgico

Las opciones de tratamiento quirúrgico para las lesiones primarias del TCG incluyen la cirugía intralesional y la resección amplia agresiva. La escisión quirúrgica de lesiones solitarias y accesibles quirúrgicamente, así como de las metástasis pulmonares es ahora aceptada como el tratamiento de elección, con una tasa de supervivencia considerable. La resección quirúrgica adecuada, como la resección en cuña o lobectomía, debe de llevarse a cabo si es posible para prevenir la disfunción pulmonar progresiva. El pronóstico puede ser exitoso con un tratamiento quirúrgico oportuno y quimioterapia.⁸⁸

Conclusión

Si consideramos el hecho de que la frecuencia de otros tipos de tumores óseos como el osteosarcoma, condrosarcoma y sarcoma de Ewing no es igual en

los diferentes países del mundo, podemos inferir que sucede lo mismo para otro tipo de tumores o lesiones óseas, como el tumor de células gigantes. La comprensión de la contribución del RANKL a la patogénesis del TCG ha llevado a la aprobación de denosumab para tratar esta enfermedad en pacientes inoperables. El fármaco ha demostrado ser eficaz y con pocos efectos secundarios. En nuestro artículo se encontró información desde el tratamiento médico y quirúrgico según el estadio de la enfermedad. Recomendamos investigaciones con mayor valor de evidencia y grado de recomendación para el uso óptimo de este medicamento y el tratamiento quirúrgico.

Referencias

1. Hakim DN, Pelly T, Kulendran M, Caris JA. Benign tumours of the bone: a review. *J Bone Oncol.* 2015; 4(2): 37-41.
2. Mavrogenis AF, Igoumenou VG, Megaloikononimos PD, Panagopoulos GN, Papagelopoulos PJ, Soucacos PN. Giant cell tumor of bone revisited. *SICOT J.* 2017; 3: 54.
3. DelaGarza-Montano P, Estrada-Villasenor E, Dominguez-Rubio R, Martinez-Lopez V, Avila-Luna A, Alfaro-Rodriguez A, et al. Epidemiological aspects of osteosarcoma, giant cell tumor and chondrosarcoma musculoskeletal tumors-experience of the National Rehabilitation Institute, Mexico City. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015; 16 (15): 6451-6455.
4. Estrada-Villaseñor EG, Linares-González LM, Delgado-Cedillo EA, et al. Prevalencia y características clínico-patológicas del tumor de células gigantes. *Acta Ortop Mex.* 2015; 29 (6): 295-298.
5. Lin F, Hu Y, Zhao L, Zhang H, Yu X, Wang Z, et al. The epidemiological and clinical features of primary giant cell tumor around the knee: A report from the multicenter retrospective study in china. *J Bone Oncol.* 2016; 5 (1): 38-42.
6. Júnior RC, Pereira MG, Garcia PB, Santos PA, Cavalcanti-Ados S, Meohas W. Epidemiological study on giant cell tumor recurrence at the Brazilian National Institute of Traumatology and Orthopedics. *Rev Bras Ortop.* 2016; 51 (4): 459-465.
7. 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.
8. Georgiev GP, Slavchev S, Dimitrova I, Landzhov B. Giant cell tumor of bone: current review of morphological, clinical, radiological, and therapeutic characteristics. *J Clin Exp Invest.* 2014; 5 (3).
9. Jaffe HL. Giant-cell tumour (osteoclastoma) of bone: its pathologic delimitation and the inherent clinical implications. *Ann R Coll Surg Engl.* 1953; 13 (6): 343-355.
10. Baptista AM, Camargo AFF, Caiero MT, Rebolledo DCS, Correia LFM, Camargo OP. GCT: what happened after 10 years of curettage and cement? retrospective study of 46 cases. *acta ortopédica brasileira.* 2014; 22 (6): 308-311.
11. Saxena CC, Safaya R, Kawatra Madan N, Khan SA, Iyer VK. Histopathological, immunohistochemical, and image analytic parameters characterizing the stromal component in primary and recurrent giant cell tumor of bone. *J Clin Orthop Trauma.* 2016; 7 (2): 109-114.

12. Comunoglu N, Kepil N, Dervisoglu S. Histopathology of giant cell tumors of the bone: With special emphasis on fibrohistiocytic and aneurysmal bone cyst like components. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2019; 53 (1): 35-39.
13. Charles JF, Aliprantis AO. Osteoclasts: more than “bone eaters”. *Trends Mol Med.* 2014; 20 (8): 449-459.
14. Boyce BF, Xing L. The RANKL/RANK/OPG pathway. *Curr Osteoporos Rep.* 2007; 5 (3): 98-104.
15. Maruyama K, Takada Y, Ray N, Kishimoto Y, Penninger JM, Yasuda H, et al. Receptor activator of NF-kappa B ligand and osteoprotegerin regulate proinflammatory cytokine production in mice. *J Immunol.* 2006; 177 (6): 3799-3805.
16. Mizukami J, Takaesu G, Akatsuka H, Sakurai H, Ninomiya-Tsuji J, Matsumoto K, et al. Receptor activator of NF-kappaB ligand (RANKL) activates TAK1 mitogen-activated protein kinase kinase through a signaling complex containing RANK, TAB2, and TRAF6. *Mol Cell Biol.* 2002; 22 (4): 992-1000.
17. Dietrich MF, Cavuoti D, Landay M, Arriaga YE. Histological regression of giant cell tumor of bone following RANK ligand inhibition. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2014; 2 (4): 2324709614560216.
18. Liu JX, Zhang ZC, Shao ZW, Pu FF, Wang BC, Zhang YK, et al. TRAIL-R1 as a novel surface marker for circulating giant cell tumor of bone. *Oncotarget.* 2017; 8 (31): 50724-50730.
19. 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.
20. Behjati S, Tarpey PS, Presneau N, Scheipl S, Pillay N, Van Loo P, et al. Distinct H3F3A and H3F3B driver mutations define chondroblastoma and giant cell tumor of bone. *Nat Genet.* 2013; 45 (12): 1479-1482.
21. Edwards PC. Insight into the pathogenesis and nature of Central Giant Cell Lesions of the Jaws. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2015; 20 (2): e196-198.
22. Sarungbam J, Agaram N, Hwang S, Lu C, Wang L, Healey J, et al. Symplastic/pseudoanaplastic giant cell tumor of the bone. *Skeletal Radiol.* 2016; 45 (7): 929-935.
23. Kato-Kaneko M, Liu X, Oki H, Ogasawara S, Nakamura T, Saidoh N, et al. Isocitrate dehydrogenase mutation is frequently observed in giant cell tumor of bone. *Cancer Sci.* 2014; 105 (6): 744-748.
24. Al-Abbadi MA, Al-Yousef MJ, Yousef MM, Sheikh SS, Almasri NM, Amr SS. CD10 and CD138 can be expressed in giant cell tumor of bone: An immunohistochemical study. *Avicenna J Med.* 2016; 6 (3): 69-74.
25. Lehner B, Kunz P, Saehr H, Fellenberg J. Epigenetic silencing of genes and microRNAs within the imprinted Dlk1-Dio3 region at human chromosome 14.32 in giant cell tumor of bone. *BMC Cancer.* 2014; 14: 495.
26. Li C, Zheng X, Ghert M, Li H, Wang B, Feng Y. Expressions and clinical significance of factors related to giant cell tumor of bone. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8 (12): 22509-22514.
27. Zhang J, Dong J, Yang Z, Ma X, Zhang J, Li M, et al. Expression of ezrin, CD44, and VEGF in giant cell tumor of bone and its significance. *World J Surg Oncol.* 2015; 13: 168.
28. Prashant K, Bhattacharyya TD, Frank H, Ram P. An unusual case of giant cell tumor of first metatarsal: a rare case report and review of literature. *J Orthop Case Rep.* 2016; 6 (5): 3-6.
29. Savvidou OD, Mavrogenis AF, Sakellariou VI, Chloros GD, Sarlikiotis T, Papagelopoulos PJ. Extra-articular diffuse giant cell tumor of the tendon sheath: a report of 2 cases. *Arch Bone Jt Surg.* 2016; 4 (3): 273-276.
30. van der Heijden L, Dijkstra PD, van de Sande MA, Kroep JR, Nout RA, van Rijswijk CS, et al. The clinical approach toward giant cell tumor of bone. *Oncologist.* 2014 May;19(5):550-561.
31. Fotiadis E, Papadopoulos A, Svarnas T, Akritopoulos P, Sachinis NP, Chalidis BE. Giant cell tumour of tendon sheath of the digits. A systematic review. *Hand (N Y).* 2011; 6 (3): 244-249.
32. Rivera-Saldivar G, Torres-González R, Fuentes-Figueroa S, Técuatl-Gómez R, Amaya-Zepeda RA, Guevara-López U. Caracterización del dolor de la rodilla con patología oncológica. *Cir Cir.* 2012; 80 (6): 536-542.
33. Burke C, Link T, O'Donnell RJ, Cho SJ, Motamedi D. Giant cell tumor of bone: documented progression over 4 years from its origin at the metaphysis to the articular surface. *Case Rep Radiol.* 2016; 2016: 9786925.
34. Futamura N, Urakawa H, Tsukushi S, Arai E, Kozawa E, Ishiguro N, et al. Giant cell tumor of bone arising in long bones possibly originates from the metaphyseal region. *Oncol Lett.* 2016 Apr;11(4):2629-2634.
35. Sharma V, Sharma S, Mistry KA, Awasthi B, Verma L, Singh U. Giant cell tumor of bone in skeletally immature patients - a clinical perspective. *J Orthop Case Rep.* 2015; 5 (4): 57-60.
36. Strom TM, Skeie AT, Lobmaier IK, Zaiikova O. Giant cell tumor: a rare condition in the immature skeleton-a retrospective study of symptoms, treatment, and outcome in 16 children. *Sarcoma.* 2016; 2016: 3079835.
37. Liu C, Tang Y, Li M, Jiao Q, Zhang H, Yang Q, et al. Clinical characteristics and prognoses of six patients with multicentric giant cell tumor of the bone. *Oncotarget.* 2016; 7 (50): 83795-83805.
38. Wirbel R, Blümmler F, Lommel D, Syré G, Krenn V. Multicentric giant cell tumor of bone: synchronous and metachronous presentation. *Case Rep Orthop.* 2013; 2013: 756723.
39. Liu J, Yang H, Sun R, Yang Z, Zhu Z. Retrospective analysis of patients with rare-site and metastatic giant cell tumor. *Chin J Cancer Res.* 2013; 25 (5): 585-592.
40. Cañete AN, Bloem HL, Kroon HM. Primary bone tumors of the spine. *Radiologia.* 2016; 58 Suppl 1: 68-80.
41. Zhang J, Li Y, Li D, Xia J, Li S, Yu S, et al. Clinical effects of three surgical approaches for a giant cell tumor of the distal radius and ulna. *Mol Clin Oncol.* 2016; 5 (5): 613-617.
42. Briet JP, Becker SJ, Oosterhoff TCh, Ring D. Giant cell tumor of tendon sheath. *Arch Bone Jt Surg.* 2015; 3 (1): 19-21.
43. Sasaki H, Nagano S, Shimada H, Yokouchi M, Setoguchi T, Ishidou Y, et al. Diagnosing and discriminating between primary and secondary aneurysmal bone cysts. *Oncol Lett.* 2017; 13 (4): 2290-2296.
44. Rendina D, De Filippo G, Ralston SH, Merlotti D, Gianfrancesco F, Esposito T, et al. Clinical characteristics and evolution of giant cell tumor occurring in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2015; 30 (2): 257-263.
45. Yang Y, Huang Z, Niu X, Xu H, Li Y, Liu W. Clinical characteristics and risk factors analysis of lung metastasis of benign giant cell tumor of bone. *J Bone Oncol.* 2017; 7: 23-28.
46. Ueda T, Morioka H, Nishida Y, Kakunaga S, Tsuchiya H, Matsumoto Y, et al. Objective tumor response to denosumab in patients with giant cell tumor of bone: a multicenter phase II trial. *Ann Oncol.* 2015; 26 (10): 2149-2154.
47. Gaston CL, Grimer RJ, Parry M, Stacchiotti S, Dei Tos AP, Gelderblom H, et al. Current status and unanswered questions on the use of Denosumab in giant cell tumor of bone. *Clin Sarcoma Res.* 2016; 6 (1): 15.
48. Tanaka T, Slavin J, McLachlan SA, Choong P. Anti-osteoclastic agent, denosumab, for a giant cell tumor of the bone with

- concurrent Paget's disease: A case report. *Oncol Lett.* 2017; 13 (4): 2105-2108.
49. Kajiwaru D, Kamoda H, Yonemoto T, Iwata S, Ishii T, Tsukanishi T, et al. Denosumab for Treatment of a Recurrent Cervical Giant-Cell Tumor. *Asian Spine J.* 2016; 10 (3): 553-557.
 50. Bardakhchyan S, Kager L, Danielyan S, Avagyan A, Karamyan N, Vardevanyan H, et al. Denosumab treatment for progressive skull base giant cell tumor of bone in a 14 year old female - a case report and literature review. *Ital J Pediatr.* 2017; 43 (1): 32.
 51. Yamagishi T, Kawashima H, Ogose A, Ariizumi T, Sasaki T, Hatano H, et al. Receptor-activator of nuclear KappaB ligand expression as a new therapeutic target in primary bone tumors. *PLoS One.* 2016; 11 (5): e0154680.
 52. Devenci MA, Paydas S, Gonlügen G, Ozkan C, Bicer OS, 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.
 53. Singh AS, Chawla NS, Chawla SP. Giant-cell tumor of bone: treatment options and role of denosumab. *Biologics.* 2015; 9: 69-74.
 54. López-Pousa A, Martín-Broto J, Garrido T, Vázquez J. Giant cell tumour of bone: new treatments in development. *Clin Transl Oncol.* 2015; 17 (6): 419-430.
 55. 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: 111.
 56. Rutkowski P, Ferrari S, Grimer RJ, Stalley PD, Dijkstra SP, Pienkowski A, et al. Surgical downstaging in an open-label phase II trial of denosumab in patients with giant cell tumor of bone. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22 (9): 2860-2868.
 57. Xu L, Luo J, Jin R, Yue Z, Sun P, Yang Z, et al. Bortezomib inhibits giant cell tumor of bone through induction of cell apoptosis and inhibition of osteoclast recruitment, giant cell formation, and bone resorption. *Mol Cancer Ther.* 2016; 15 (5): 854-865.
 58. Shibuya I, Takami M, Miyamoto A, Karakawa A, Dezawa A, Nakamura S, et al. In Vitro study of the effects of denosumab on giant cell tumor of bone: comparison with zoledronic acid. *Pathol Oncol Res.* 2019; 25 (1): 409-419.
 59. Yang T, Zheng XF, Li M, Lin X, Yin QS. Stimulation of osteogenic differentiation in stromal cells of giant cell tumour of bone by zoledronic acid. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013; 14 (9): 5379-5383.
 60. Nishimura S, Hashimoto K, Tan A, Yagyu Y, Akagi M. Successful treatment with denosumab in a patient with sacral giant cell tumor of bone refractory to combination therapy with arterial embolization and zoledronic acid: a case report. *Mol Clin Oncol.* 2017; 6 (3): 307-310.
 61. Gao ZH, Yin JQ, Xie XB, Zou CY, Huang G, Wang J, et al. Local control of giant cell tumors of the long bone after aggressive curettage with and without bone cement. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014; 15: 330.
 62. Jha R, Sharma R, Rastogi S, Khan SA, Jayaswal A, Gamanagatti S. Preoperative embolization of primary bone tumors: a case control study. *World J Radiol.* 2016; 8 (4): 378-389.
 63. Martínez-Estrada JG, Santamaría-Bahena O. Reemplazo articular en tumor de células gigantes. Reporte de ocho casos. *Acta Ortop Mex.* 2016; 30 (5): 241-245.
 64. Zhang S, Zhang J, Wang X. Comparison of tumor curettage and resection for treatment of giant cell tumor of the bone around the knee joint. *Pak J Med Sci.* 2016; 32 (3): 662-666.
 65. Saibaba B, Chouhan DK, Kumar V, Dhillon MS, Rajoli SR. Curettage and reconstruction by the sandwich technique for giant cell tumours around the knee. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2014; 22 (3): 351-355.
 66. Gupta SP, Garg G. Curettage with cement augmentation of large bone defects in giant cell tumors with pathological fractures in lower-extremity long bones. *J Orthop Traumatol.* 2016; 17 (3): 239-247.
 67. Nithyananth M, Priscilla AJ, Boopalan PV, Titus VT, Lee VN. Time required for effective action of phenol against giant cell tumour cells. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2014; 22 (1): 104-107.
 68. 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.
 69. Zheng K, Yu XC, Hu YC, Wang Z, Wu SJ, Ye ZM, et al. How to fill the cavity after curettage of giant cell tumors around the knee? A multicenter analysis. *Chin Med J (Engl).* 2017; 130 (21): 2541-2546.
 70. Dabak N, Gocer H, Cirakli A. Advantages of pressurized-spray cryosurgery in giant cell tumors of the bone. *Balkan Med J.* 2016; 33 (5): 496-503.
 71. Sun S, Zhang Q, Zhao CS, Cai J. Long-term outcomes of ultrasonic scalpel treatment in giant cell tumor of long bones. *Oncol Lett.* 2014; 8 (1): 145-150.
 72. Müller DA, Beltrami G, Scocciati 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): 281.
 73. Yacob O, Umer M, Gul M, Qadir I. Segmental excision versus intralesional curettage with adjuvant therapy for giant cell tumour of bone. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2016; 24 (1): 88-91.
 74. Moon MS, Kim SS, Moon JL, Kim SS, Moon H. Treating giant cell tumours with curettage, electrocautery, burring, phenol irrigation, and cementation. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2013; 21 (2): 209-212.
 75. Li X, Xu Y, Zhu Y, Xu X. Surgical treatment for diffused-type giant cell tumor (pigmented villonodular synovitis) about the ankle joint. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017; 18 (1): 450.
 76. Fuchs DJ, Switaj PJ, Peabody TD, Kadakia AR. Tenosynovial giant cell tumor in the midfoot treated with femoral head allograft reconstruction. *J Foot Ankle Surg.* 2018; 57 (1): 172-178.
 77. Mozaffarian K, Modjallal M, Vosoughi AR. Treatment of giant cell tumor of distal radius with limited soft tissue invasion: curettage and cementing versus wide excision. *J Orthop Sci.* 2018; 23 (1): 174-179.
 78. Meena DK, Thalanki S, Sharma SB. Wrist fusion through centralisation of the ulna for recurrent giant cell tumour of the distal radius. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2016; 24 (1): 84-87.
 79. Kamal AF, Simbolon EL, Prabowo Y, Hutagalung EU. Wide resection versus curettage with adjuvant therapy for giant cell tumour of bone. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2016; 24 (2): 228-231.
 80. Takeuchi A, Tsuchiya H, Ishii T, Nishida Y, Abe S, Matsumine A, et al. Clinical outcome of recurrent giant cell tumor of the extremity in the era before molecular target therapy: the Japanese Musculoskeletal Oncology Group study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016; 17: 306.
 81. Cheng DD, Hu T, Zhang HZ, Huang J, Yang QC. Factors affecting the recurrence of giant cell tumor of bone after surgery: a clinicopathological study of 80 cases from a single center. *Cell Physiol Biochem.* 2015; 36 (5): 1961-1970.

82. Xu L, Jin J, Hu A, Xiong J, Wang D, Sun Q, et al. Soft tissue recurrence of giant cell tumor of the bone: Prevalence and radiographic features. *J Bone Oncol.* 2017; 9: 10-14.
83. Gouin F, Dumaine V; French Sarcoma and Bone Tumor Study Groups GSF-GETO. Local recurrence after curettage treatment of giant cell tumors in peripheral bones: retrospective study by the GSF-GETO (French Sarcoma and Bone Tumor Study Groups). *Orthop Traumatol Surg Res.* 2013; 99 (6 Suppl): S313-S318.
84. Li D, Zhang J, Li Y, Xia J, Yang Y, Ren M, et al. Surgery methods and soft tissue extension are the potential risk factors of local recurrence in giant cell tumor of bone. *World J Surg Oncol.* 2016; 14: 114.
85. Hu P, Zhao L, Zhang H, Yu X, Wang Z, Ye Z, et al. Recurrence rates and risk factors for primary giant cell tumors around the knee: a multicentre retrospective study in China. *Sci Rep.* 2016; 6: 36332.
86. Siddiqui MA, Seng C, Tan MH. Risk factors for recurrence of giant cell tumours of bone. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2014; 22 (1): 108-110.
87. Hu Y, Zhao L, Zhang H, Yu X, Wang Z, Ye Z, et al. Sex differences in the recurrence rate and risk factors for primary giant cell tumors around the knee in China. *Sci Rep.* 2016; 6: 28173.
88. Muheremu A, Niu X. Pulmonary metastasis of giant cell tumor of bones. *World J Surg Oncol.* 2014; 12: 261.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses.