

Tumor de células gigantes de hueso: serie de casos durante 64 años en un único centro

Giant cell tumor of bone: a 64 years single center experience

*Valentina Echeverri Salazar¹, Vanessa Santiago Pacheco²,
Jorge López Valencia³, Luis Fernando Arias Restrepo⁴*

Introducción: el tumor de células gigantes de hueso es una lesión localmente agresiva que tiende a la recurrencia local y ocasionalmente presenta metástasis a distancia. **Objetivo:** describir la presentación clínica e histológica y la frecuencia relativa del tumor de células gigantes de hueso en un único centro, Medellín-Colombia. **Materiales y métodos:** estudio descriptivo; se revisaron todos los casos diagnosticados como tumor de células gigantes de hueso entre 1944 y 2008 en el Departamento de Patología de la Universidad de Antioquia, y para cada uno se revisaron las principales características clínicas e histológicas. **Resultados:** entre 1944 y 2008 se diagnosticaron 2.185 tumores óseos; de éstos, 302 tenían diagnóstico de tumor de células gigantes del hueso y se confirmó el diagnóstico en 117, correspondiente al 5,3% de todos los tumores óseos. La relación mujer: hombre fue de 1,1:1. Las localizaciones más frecuentes fueron fémur distal (19,7%), tibia proximal (25,6%), manos y pies (11,1%), radio distal (9,4%) y húmero proximal (8,5%). Las características histológicas atípicas que se observaron fueron áreas fusocelulares, invasión de tejidos blandos, necrosis, hemorragia, áreas de quiste óseo aneurismático secundario, áreas de células mononucleadas con escasas células gigantes y formación de osteoide dentro del tumor. **Conclusión:** el tumor de células gigantes del hueso es una lesión heterogénea en su presentación clínica e histológica, que se puede localizar en casi cualquier hueso. La frecuencia relativa observada en el presente estudio es similar a la de otros grandes centros del mundo.

Palabras clave: tumor de células gigantes del hueso, tumores óseos, recurrencia, metástasis de la neoplasia.

Introduction: giant cell tumors of bone are locally aggressive lesions that tend to recur locally and that rarely metastasize. **Objective:** to describe clinical and histological features, and relative frequency of giant cell tumors of bone in a single center, in the city of Medellín-Colombia. **Materials and methods:** a cross-sectional study was conducted. All the tumors diagnosed as giant cell tumor of bone between 1944 and 2008 in the Department of Pathology of Universidad de Antioquia were reviewed, and for each patient, important clinical and histological features were assessed. **Results:** between the years 1944 and 2008, 2,185 bone tumors were diagnosed; of these, 302 were diagnosed as giant cell tumor of bone, but in this study the diagnosis was confirmed only in 117 cases; 5.3% of all bone tumors. The female: male ratio was 1.1:1. The tumors were most

¹ Médica Patóloga. Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

² Médica, residente de tercer año de Patología. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. Correspondencia: Calle 64 # 51D154, bloque 13, segundo piso. Hospital Universitario de San Vicente Fundación, Departamento de Patología de la Universidad de Antioquia. Teléfono: 2192400, fax 2634455E-mail: vantino1986@gmail.com

³ Médico Ortopedista Oncólogo. Jefe Sección Ortopedia y Traumatología, Hospital Universitario de San Vicente Fundación. Medellín, Colombia.

⁴ Médico Patólogo. PhD en Anatomía Patológica. Profesor del Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de intereses para la publicación de este manuscrito. Medicina & Laboratorio 2012; 18: 471-479

Módulo 19 (Investigación), número 14. Editora Médica Colombiana S.A. 2012[®].

Recibido el 26 de julio de 2012; aceptado el 5 de octubre de 2012.

frequently found in the distal femur (19.7%), proximal tibia (25.6%), hands and feet (11.1%), distal radio (9.4%), and proximal humerus (8.5%). Atypical features observed in the tumors included spindle cell areas, soft tissue invasion, necrosis, hemorrhage, aneurysmal bone cyst-like changes, and osteoid formation. **Conclusion:** giant cell tumor of bone is a histologically and clinically heterogeneous lesion that can be found in almost any bone and the frequency of occurrence in our center is similar that reported in large centers around world.

Key words: giant cell tumor of bone, bone neoplasms, recurrence, neoplasm metastasis.

El tumor de células gigantes de hueso es una lesión neoplásica de bajo grado, formada por proliferación de células gigantes multinucleadas de tipo osteoclasto que se mezclan con células mononucleadas. Generalmente es benigno, pero localmente agresivo y con tendencia a la recurrencia local [1-3]. Se presenta usualmente en las epífisis o las metáfisis de huesos largos después del cierre de la placa epifisiaria (pacientes esqueléticamente maduros). Tiene una historia natural heterogénea, que va desde tumores localizados poco agresivos hasta metástasis pulmonares. En algunos textos se definía como una lesión “benigna”; sin embargo, en la actualidad no suele asignársele el calificativo de benigno, debido a que un porcentaje de casos (1% a 4%) puede desarrollar metástasis o incluso lesiones diseminadas, progresivas y fatales [2, 4-7].

El tumor de células gigantes de hueso comprende aproximadamente entre el 4% y el 8% de los tumores primarios del hueso [1-3, 5]. Su localización más común es en fémur distal y en tibia proximal (rodilla), seguida de húmero proximal y radio distal; no obstante, es posible encontrarlo en huesos de manos, de pies y en el esqueleto axial, y pocas veces se ha descrito en huesos craneofaciales, costillas y diáfisis de huesos largos. La edad promedio de presentación es alrededor de los 30 años y es inusual en mayores de 50 años. Además, es uno de los pocos tumores óseos que es más frecuente en mujeres que en hombres, con una relación mujer: hombre de aproximadamente 1,3:1 [1, 2].

En una revisión exhaustiva de bases de datos (LILACS, PubMed), no se logró encontrar estudios de series de casos en Colombia que indique la incidencia o frecuencia relativa de este tumor con respecto a otros tumores óseos en la población colombiana. El objetivo de este estudio fue revisar todos los casos reportados como tumor de células gigantes de hueso en el Departamento de Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, para describir los datos demográficos básicos, las características clínicas, la localización anatómica y los hallazgos histológicos, como también para determinar la frecuencia relativa de dicho tumor con respecto a al total de tumores óseos; todo esto con el fin de tener evidencia local y compararla con estudios realizados en otras poblaciones.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal. Se revisaron todos los casos diagnosticados entre 1944 y 2008 como tumor de células gigantes de hueso, registrados en los archivos del Departamento de Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. En dicho Departamento, entre 1944 y 2000 todos los casos de estudios anatomo-patológicos aparecen codificados por órgano y diagnóstico en tarjetas hechas a mano, mientras que desde el 2000 la información se registra electrónicamente.

Todos los casos que apareciesen codificados como “tumor de células gigantes” en el órgano “hueso” fueron incluidos inicialmente para la revisión de la información clínica disponible y

nueva revisión histológica por los patólogos (VES, VSP y LFAR). Inicialmente, se revisaron los informes anatómo-patológicos e información clínica impresa en el Departamento de Patología y se verificaba que correspondiesen a tumores de células gigantes de hueso. Todos los casos de lesiones de tejidos blandos fueron excluidos, al igual que las lesiones de maxilares, ya que a pesar de tener histología similar, corresponderían a una lesión que se considera patológicamente diferente: granulomas de células gigantes. También se excluyeron casos sin información de su localización y no se pudiera determinar que fuesen primarios del hueso, así como todos los casos de pacientes menores de 10 años, debido a que en esta edad es muy excepcional un tumor de células gigantes de hueso y para diagnosticarlo sería necesaria una estrecha correlación de los hallazgos histológicos con los estudios de imagen, características clínicas y de laboratorio, y para el estudio no se disponía de esta información. Adicionalmente, se excluyeron casos en los que no se disponía de cortes histológicos para su revisión.

Todas las láminas histológicas fueron revisadas para confirmar el diagnóstico, el cual se realizó con base en la definición de la Organización Mundial de la Salud [8]: “neoplasia compuesta de sábanas de células mononucleadas ovoides entremezcladas con células gigantes de tipo osteoclasto uniformemente distribuidas”; además, como criterio de inclusión en el presente trabajo, no debía haber áreas con características diagnósticas de otro tipo histológico de tumor.

Para el análisis final solo se incluyeron casos con diagnóstico confirmado; los casos con dudas del diagnóstico a causa de falta de información clínica, ausencia de al menos un área con aspecto histológico característico, o necrosis o hemorragia difusa que impidieran una adecuada valoración histológica, también se excluyeron.

En la revisión histológica, además de la confirmación del diagnóstico, se evaluó la presencia de otros hallazgos como necrosis, formación de osteoide, áreas fusocelulares, invasión de tejidos blandos o formación de quiste óseo aneurismático secundario.

Adicionalmente, se reunieron datos de información clínica básica: edad, sexo, localización anatómica del tumor, presentación clínica, reporte de recidivas y metástasis. Con respecto a las recidivas y metástasis, éstas sólo fueron posibles de evaluar en casos con estudios posteriores en el Departamento de Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, por lo que no se obtuvo información de estos aspectos para todos los pacientes. En este estudio no se hizo seguimiento clínico. Finalmente, también se revisó el total de tumores óseos diagnosticados durante el mismo período de tiempo para determinar el porcentaje de tumor de células gigantes del hueso con respecto al total de los tumores primarios del hueso.

Resultados

En los archivos estaban registrados 302 casos como tumor de células gigantes de hueso. En 11 casos no fue posible encontrar los cortes histológicos, por lo que éstos se excluyeron. Luego de la revisión histopatológica de los mismos, se excluyeron otros 174, debido a que las características histológicas no correspondían al diagnóstico (92 casos), sino que correspondían a granulomas reparativos de células gigantes en maxilares, tumores en tejidos blandos y otros tumores óseos con áreas ricas en células gigantes. En otros 82 casos, luego de hacer la revisión clínico-patológica, el diagnóstico fue dudoso: lesiones en menores de 10 años sin disponibilidad de estudios de imaginología, tumores sin sitio anatómico conocido, lesiones sin áreas histológicas características y lesiones con hemorragia o necrosis difusa. Por lo tanto, el total de casos incluidos en el presente estudio fue de 117 (de un total de 302).

Por otra parte, entre 1944 y 2008 se diagnosticaron total 2.185 tumores óseos, por lo que el tumor de células gigantes de hueso corresponde al 5,4% del total de tumores óseos.

Características clínicas y sociodemográficas

El 53% de los pacientes fueron mujeres, por lo que la relación mujer: hombre fue de 1,1:1. La mediana de la edad fue de 31 años (rango: 13 a 69); nueve pacientes (7,7%) fueron mayores de 50 años y nueve (7,7%) menores de 18 años. Con respecto a las manifestaciones clínicas, la presentación inicial más común fue dolor (49,6%), seguida de sensación de masa (27,4%) y fractura patológica (23,1%). En la **figura 1** se presenta el aspecto radiológico característico del tumor.

De los 117 casos confirmados de tumor de células gigantes de hueso, las localizaciones más frecuentes fueron tibia proximal (25,6%) y fémur distal (19,7%). En menor proporción, se observó afección del esqueleto axial (5,98%) o lesiones multifocales (2,56%) (ver **tabla 1**).

Características histopatológicas

El hallazgo más frecuente fue la presencia de abundantes células gigantes multinucleadas de tipo osteoclasto, distribuidas uniformemente y rodeadas por acúmulos densos de células mononucleadas. Ambos tipos de células exhibían núcleos de tamaño homogéneo, redondos y ovalados, con presencia de uno o varios nucléolos y cromatina finamente granular (ver **figura 2**); todos estos hallazgos corresponden a los descritos clásicamente en la definición de la neoplasia [1-3]. Las mitosis no atípicas fueron un hallazgo común, en algunos casos abundantes, hasta 20 mitosis por 10 campos de gran aumento; en ningún caso se identificaron mitosis atípicas.

Con respecto a los hallazgos histológicos atípicos, en algunos pacientes se evidenciaron áreas con células fusiformes de aspecto benigno, en ocasiones con patrón “estoriforme”, similar al encontrado en histiocitomas fibrosos. También se identificaron áreas de necrosis y de hemorragia, zonas de quiste óseo aneurismático secundario y formación de osteoide dentro del tumor. En algunos casos se encontraron áreas con escasas o ninguna célula gigante, lo cual

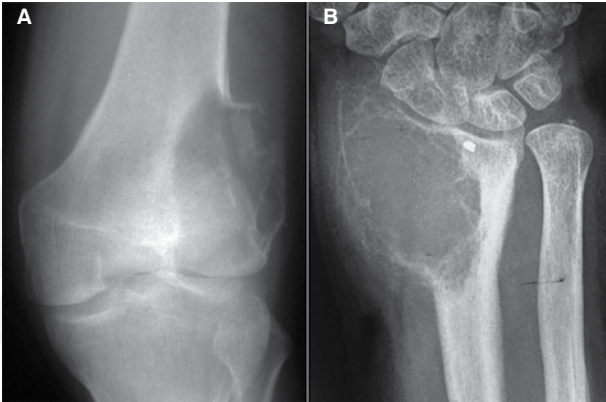


Figura 1. Dos imágenes radiológicas con el aspecto característico del tumor: lesión osteolítica, expansiva, con bordes relativamente bien delimitados y comprometiendo la porción meta-epifisiaria. **A.** Hombre de 26 años de edad, con lesión en fémur distal, una de las localizaciones más frecuente del tumor de células gigantes de hueso. **B.** Mujer de 33 años de edad, con lesión en el radio distal.

Tabla 1. Localizaciones del tumor de células gigantes de hueso confirmado		
Localización anatómica	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)
Tibia proximal	30	25,6
Fémur distal	23	19,7
Radio distal y	11	9,4
Manos y pies	13	11,1
Húmero	12	10,3
Cúbito distal	8	6,8
Otros huesos	8	6,8
Esqueleto axial	7	6,0
Lesiones multifocales	3	2,6

dificultó el diagnóstico; por lo tanto, se requirió el estudio de múltiples cortes histológicos, así como una estrecha correlación con la clínica y con las características radiológicas. En la **tabla 2** se presenta la frecuencia de los hallazgos histológicos atípicos en los 117 casos con diagnóstico confirmado de tumor de células gigantes de hueso.

En tres casos (2,6%) se encontraron lesiones multifocales sincrónicas (dos casos) o metacrónicas (un caso). Un paciente presentó lesión en peroné proximal y en fémur proximal, otro en tibia proximal y en peroné proximal, mientras que en otro se presentó afección de tres huesos: fémur proximal, peroné proximal y húmero proximal. En todos los casos, el aspecto histológico fue similar entre las lesiones en diferentes localizaciones.

Debido al diseño del estudio, no se pudo determinar con precisión el comportamiento clínico, el porcentaje de recidivas y de metástasis, ya que para la mayoría de pacientes no había información acerca del seguimiento. Sin embargo, por estudios anatómo-patológicos posteriores realizados a varios pacientes en nuestro laboratorio, se logró documentar recidiva en 11 casos (9,4% de los 117 casos incluidos) y metástasis pulmonares en 2 casos (1,7% de los 117 casos incluidos).

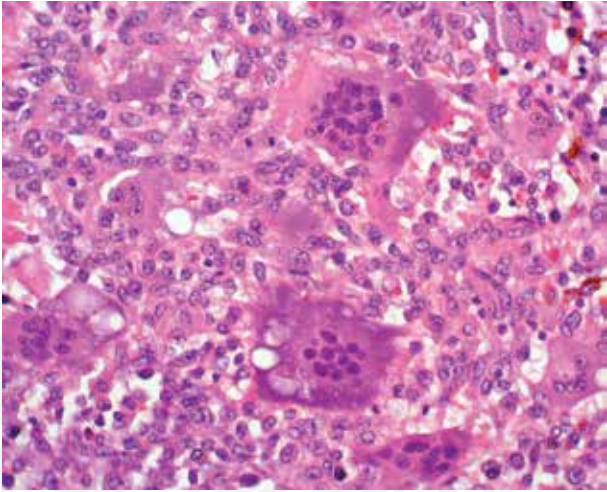


Figura 2. Corte histológico de una lesión ósea, coloreada con hematoxilina-eosina. Se observa el aspecto histológico característico del tumor de células gigantes de hueso: abundantes células gigantes multinucleadas de tipo osteoclasto que se mezclan con células mononucleadas, las cuales tienen núcleos similares a los de las células gigantes. 400X.

Tabla 2. Frecuencia de hallazgos histológicos atípicos en los pacientes con tumor de células gigantes de hueso confirmado

Característica histológica	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)
Invasión de tejidos blandos	32	27,4
Necrosis	21	17,9
Formación de osteoide	19	16,2
Áreas con células fusiformes de aspecto benigno	17	14,5
Áreas extensas (>30% del tejido) con aspecto fusiforme	7	6
Formación de quiste óseo aneurismático	4	3,4

Discusión

El tumor de células gigantes de hueso es una lesión poco frecuente en la población general [2] y en este caso se observó una frecuencia relativa de 5,4%, la cual es similar a la descrita en otras series [1, 2, 9]. Por razones desconocidas, este tumor es proporcionalmente más frecuente en la población de China, donde representa aproximadamente el 20% de los tumores óseos [3, 10].

Aunque el tumor de células gigantes de hueso es una neoplasia que por lo general es fácil de diagnosticar si se dispone de información clínica y radiológica completa, algunas características histológicas pueden generar dificultades para el diagnóstico de la lesión. No obstante, si se es consciente de que estos hallazgos histológicos menos habituales, o “atípicos”, se pueden presentar en algunos casos, el diagnóstico será menos difícil. En este sentido, la presencia de

áreas de células fusiformes, de necrosis, de quiste óseo aneurismático secundario, de invasión de tejidos blandos y de abundantes mitosis no atípicas, no descarta el diagnóstico de tumor de células gigantes de hueso [2, 8].

La presencia de osteoide dentro del tumor es un hallazgo frecuente en esta neoplasia (16,2% de los casos estudiados), lo que puede complicar el diagnóstico, ya que plantea la posibilidad de una lesión osteoblástica [11]. Este hallazgo es poco descrito en la mayoría de textos de patología ósea; sin embargo, el presente estudio y otros realizados [11, 12] sugieren que en algunos casos es posible que este hallazgo sea parte integral de la lesión. Adicionalmente, se desconoce el origen de este material osteoide, aunque podría ser de tipo reactivo, producido por osteoblastos que quedan atrapados dentro del tumor [2]; no obstante, el tumor de células gigantes de hueso es una lesión que en la mayoría de casos no invade el hueso, sino que lo reemplaza por expansión y compresión. En el presente estudio no se incluyó como casos con osteoide a aquellos en los que éste se identificaba en la periferia del tumor, es decir, en los bordes de hueso que rodeaban la lesión, ya que en cualquier tipo de tumor óseo es frecuente observar osteoide reactivo en estos sitios.

Adicionalmente, la naturaleza u origen de las células mononucleadas en este tumor, las cuales son consideradas las verdaderas células neoplásicas, no se conoce con certeza, pero en algunos estudios se ha documentado que pueden presentar algunos marcadores de diferenciación osteoblástica [12, 13-15], lo que sugiere la posibilidad de que el tumor de células gigantes de hueso sea un tumor osteoblástico [13, 16-18]. Por su parte, las células multinucleadas son de la estirpe monocitos-macrófagos, tienen características de osteoclastos y, aunque se desconoce la razón por la que proliferan en este tumor, se sabe que tienen capacidad de reabsorción ósea [13, 15, 19]. Todo lo anterior, sugiere que la presencia de osteoide podría ser común en el tumor de células gigantes de hueso; sin embargo, en la mayoría de casos sería rápidamente reabsorbido por los osteoclastos tumorales [17].

Las células mononucleadas tienen capacidad de proliferar en cultivos y de generar tumores en modelos experimentales [15, 20, 21]; no obstante, estas células son una población heterogénea y pueden presentar múltiples estadios de diferenciación [17], incluso pueden diferenciarse, no solo a osteoblastos, sino también a otros tipos de células como condrocitos y adipocitos [15]. En estos tumores son frecuentes alteraciones citogenéticas como deleciones, inserciones, traslocaciones, entre otras [22, 23, 24]; sin embargo, se detectan pocas alteraciones clonales [25]. En estudios citogenéticos parece que son frecuentes las asociaciones teloméricas, en las que dos brazos de cromosomas diferentes se fusionan por sus extremos; estas asociaciones se presentan en más del 70% de casos [22, 24], aunque no hay un patrón predecible de estas asociaciones y aún no se conoce su importancia [17]. Las anomalías citogenéticas descritas en el tumor de células gigantes no se correlacionan con sistemas de graduación clínico del tumor [24].

Las células gigantes tienen propiedades de osteoclastos y expresan enzimas de este tipo de células además de receptores que son característicos de osteoclastos, incluyendo el receptor activador del factor nuclear kappa B (RANK) [26, 27], el receptor de calcitonina [28] y la integrina $\alpha_v\beta_3$ [29]. Quizá la diferencia más notoria de estas células con los osteoclastos normales es la gran cantidad de núcleos que contienen, hasta cientos [1, 30]. Es muy interesante que estas células expresan el receptor tipo 1 de la hormona paratiroidea (PTH1R) [31, 32], el cual no es detectable en osteoclastos normales. La fusión celular de monocitos para formar estas células gigantes multinucleadas de gran tamaño es iniciada por el ligando de RANK (RANKL) que está sobre-expresado en tumores de células gigantes [17].

Por otra parte, en algunos tumores malignos la presencia de necrosis y el alto conteo mitótico se asocian con mayor agresividad y mal pronóstico, aunque en el tumor de células gigantes de hueso no parece haber esta asociación [2, 33]. Debido al diseño metodológico, el presente estudio no permite concluir al respecto, pero plantea la necesidad de estudios posteriores que correlacionen estos hallazgos histológicos con el comportamiento clínico, lo que ayudaría a determinar el pronóstico en cada paciente.

En tres casos se encontró multifocalidad, un evento poco común en el tumor de células gigantes de hueso, informado en cerca del 1% de casos. La multifocalidad plantea la posibilidad de que sean lesiones metastásicas, lo que estaría asociado con peor pronóstico; sin embargo, en la mayoría de los casos es muy difícil, o incluso imposible, determinar con certeza si se trata de metástasis de una de las lesiones o si en realidad son trata de lesiones múltiples. Algunos estudios sugieren que las lesiones multifocales son más frecuentes en pacientes de menor edad (entre los 16 y los 25 años) [34, 35]; sin embargo, en la presente serie de casos los pacientes con lesiones múltiples tenían 26, 30 y 54 años. En cuanto a localización, se ha descrito que los tumores de células gigantes de hueso multicéntricos se ubican con mayor frecuencia alrededor de la rodilla, en concordancia con lo encontrado en el presente estudio [34, 35].

En cuanto a la metástasis del tumor de células gigantes de hueso, su frecuencia varía entre 2% y 9% de acuerdo con diferentes autores [36-42]. La mayoría de las metástasis son pulmonares, aunque también se han descrito a ganglios linfáticos, hueso, piel, cerebro, hígado, suprarrenales, riñones, mama y corazón [36-44]. En el presente estudio, solo se encontraron casos de metástasis pulmonares, aunque se debe tener en cuenta que el alcance y la metodología de este estudio no permiten determinar con precisión la frecuencia de metástasis, debido a que no se disponía de seguimiento clínico para la mayoría de los pacientes.

En conclusión, la frecuencia hallada del tumor de células gigantes de hueso con respecto a todos los tumores óseos es muy similar a la descrita en la mayoría de grandes centros del mundo, alrededor del 5% de todos los tumores óseos [1, 2, 8]. La mayoría de casos tiene un comportamiento localmente agresivo y en pocos casos hay multifocalidad. Debido a que un porcentaje pequeño de casos desarrolla metástasis a distancia, esta lesión no debería ser categorizada como benigna. Los hallazgos microscópicos atípicos en este tumor, incluyendo necrosis, abundantes mitosis, áreas fusocelulares, formación de osteoide y quiste óseo aneurismático secundario, aunque poco frecuentes, pueden ser parte integral de la lesión y no deberían impedir el diagnóstico del tumor de células gigantes de hueso.

Bibliografía

1. Karpik M. Giant Cell Tumor (tumor gigantocellularis, osteoclastoma) - epidemiology, diagnosis, treatment. *Ortop Traumatol Rehabil* 2010; 12: 207-215.
2. Dorfman HD, Czerniak B. Bone tumors. 1998. St. Louis. Mosby. pp 559-606.
3. Niu X, Zhang Q, Hao L, Ding Y, Li Y, Xu H, et al. Giant cell tumor of the extremity: retrospective analysis of 621 Chinese patients from one institution. *J Bone Joint Surg Am* 2012; 94: 461-467.
4. Kremen TJ Jr, Bernthal NM, Eckardt MA, Eckardt JJ. Giant cell tumor of bone: are we stratifying results appropriately? *Clin Orthop Relat Res* 2012; 470: 677-683.
5. Balke M, Schremper L, Gebert C, Ahrens H, Streitberger A, Koehler G, et al. Giant cell tumor of bone: treatment and outcome of 214 cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 969-978.
6. Cheng JC, Johnston JO. Giant cell tumor of bone. Prognosis and treatment of pulmonary metastases. *Clin Orthop Relat Res* 1997; 338: 205-214.
7. Tubbs WS, Brown LR, Beabout JW, Rock MG, Unni KK. Benign giant-cell tumor of bone with pulmonary metastases: clinical findings and radiologic appearance of metastases in 13 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 158: 331-334.
8. Reid R, Banerjee SS, Sciort R. Giant Cell Tumor. En: Fletcher DM, Unni KK, Mertens F (Eds.). WHO

- Classification of Tumors. Pathology & Genetics. Tumors of Soft Tissue and Bone. 2002. Lyon, France. IARC Press. pp 310-312.
9. **Turcotte RE.** Giant cell tumor of bone. *Orthop Clin North Am* 2006; 37: 35-51.
10. **Sung HW, Kuo DP, Shu WP, Chai YB, Liu CC, Li SM.** Giant-cell tumor of bone: analysis of two hundred and eight cases in Chinese patients. *J Bone Joint Surg* 1982; 64A: 755-761.
11. **Ghert M, Simunovic N, Cowan RW, Colterjohn N, Singh G.** Properties of the stromal cell in giant cell tumor of bone. *Clin Orthop Relat Res* 2007; 459: 8-13.
12. **Husain J, Jarial MS, Muller J, Kocoshis TA.** Giant-cell tumor of bone arising from the falx cerebri. A case report. *J Submicrosc Cytol Pathol* 2002; 34: 67-76.
13. **Masui F, Ushigome S, Fujii K.** Giant cell tumor of bone: an immunohistochemical comparative study. *Pathol Int* 1998; 48: 355-361.
14. **Salerno M, Avnet S, Alberghini M, Giunti A, Baldini N.** Histogenetic characterization of giant cell tumor of bone. *Clin Orthop Relat Res* 2008; 466: 2081-2091.
15. **Willing M, Delling G, Kaiser E.** The origin of the neoplastic stromal cell in giant cell tumor of bone. *Hum Pathol* 2003; 34: 983-993.
16. **Huang L, Teng XY, Cheng YY, Lee KM, Kumta SM.** Expression of preosteoblast markers and Cbfa-1 and Osterix gene transcripts in stromal tumour cells of giant cell tumour of bone. *Bone* 2004; 34: 393-401.
17. **Cowan RW, Singh G.** Giant cell tumor of bone: A basic science perspective. *Bone*. 2012; 52: 238-246.
18. **Murata A, Fujita T, Kawahara N, Tsuchiya H, Tomita K.** Osteoblast lineage properties in giant cell tumors of bone. *J Orthop Sci* 2005; 10: 581-588.
19. **Kim Y, Nizami S, Goto H, Lee FY.** Modern interpretation of giant cell tumor of bone: predominantly osteoclastogenic stromal tumor. *Clin Orthop Surg* 2012; 4: 107-116.
20. **Goldring SR, Roelke MS, Petrisson KK, Bhan AK.** Human giant cell tumors of bone identification and characterization of cell types. *J Clin Invest* 1987; 79: 483-491.
21. **Byers VS, Levin AS, Johnston JO, Hackett AJ.** Quantitative immunofluorescence studies of the tumor antigen-bearing cell in giant cell tumor of bone and osteogenic sarcoma. *Cancer Res* 1975; 35: 2520-2531.
22. **Gorunova L, Vult von Steyern E, Storlazzi CT, Bjerkhagen B, Follerås G, Heim S, et al.** Cytogenetic analysis of 101 giant cell tumors of bone: nonrandom patterns of telomeric associations and other structural aberrations. *Genes Chromosomes Cancer* 2009; 48: 583-602.
23. **Bardi G, Pandis N, Mandahl N, Heim S, Sfikas K, Willén H, et al.** Chromosomal abnormalities in giant cell tumors of bone. *Cancer Genet Cytogenet* 1991; 57: 161-167.
24. **Bridge JA, Neff JR, Bhatia PS, Sanger WG, Murphy MD.** Cytogenetic findings and biologic behavior of giant cell tumors of bone. *Cancer* 1990; 65: 2697-2703.
25. **Moskovszky L, Szuhai K, Krenács T, Hogendoorn PC, Szendrői M, Benassi MS, et al.** Genomic instability in giant cell tumor of bone. A study of 52 cases using DNA ploidy, relocalization FISH, and array-CGH analysis. *Genes Chromosomes Cancer* 2009; 48: 468-479.
26. **Atkins GJ, Kostakis P, Vincent C, Farrugia AN, Houchins JP, Findlay DM, et al.** RANK expression as a cell surface marker of human osteoclast precursors in peripheral blood, bone marrow, and giant cell tumors of bone. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1339-1349.
27. **Roux S, Amazit L, Meduri G, Guiochon-Mantel A, Milgrom E, Mariette X.** RANK (receptor activator of nuclear factor kappa B) and RANK ligand are expressed in giant cell tumors of bone. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 210-216.
28. **Nicholson GC, Horton MA, Sexton PM, D'Santos CS, Moseley JM, Kemp BE, et al.** Calcitonin receptors of human osteoclastoma. *Horm Metab Res* 1987; 19: 585-589.
29. **Lau YS, Sabokbar A, Gibbons CL, Giele H, Athanasou N.** Phenotypic and molecular studies of giant cell tumors of bone and soft tissue. *Hum Pathol* 2005; 36: 945-954.
30. **Zheng MH, Robbins P, Xu J, Huang L, Wood DJ, Papadimitriou JM.** The histogenesis of giant cell tumour of bone: a model of interaction between neoplastic cells and osteoclasts. *Histol Histopathol* 2001; 16: 297-307.
31. **Nakashima M, Nakayama T, Ohtsuru A, Fukada E, Niino D, Yamazumi K, et al.** Expression of parathyroid hormone (PTH)-related peptide (PTHrP) and PTH/PTHrP receptor in osteoclast-like giant cells. *Pathol Res Pract* 2003; 199: 85-92.
32. **Cowan RW, Singh G, Ghert M.** PTHrP increases RANKL expression by stromal cells from giant cell tumor of bone. *J Orthop Res* 2012; 30: 877-884.
33. **Bertoni F, Bacchini P, Staals EL.** Malignancy in giant cell tumor of bone. *Cancer* 2003; 97: 2520-2529.
34. **Hoch B, Inwards C, Sundaram M, Rosenberg AE.** Multicentric giant cell tumor of bone. Clinicopathologic analysis of thirty cases. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88: 1998-2008.
35. **Cummins CA, Scarborough MT, Enneking WF.** Multicentric giant cell tumor of bone. *Clin Orthop Relat Res* 1996; 322: 245-252.
36. **Viswanathan S, Jambhekar NA.** Metastatic giant cell tumor of bone: are there associated factors and best treatment modalities? *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468: 827-833.

37. **Goldenberg RR, Campbell CJ, Bonfiglio M.** Giant-cell tumor of bone. An analysis of two hundred and eighteen cases. *J Bone Joint Surg Am* 1970; 52: 619–664.
38. **Rock MG, Pritchard DJ, Unni KK.** Metastases from histologically benign giant-cell tumor of bone. *J Bone Joint Surg Am* 1984; 66: 269–274.
39. **Kay RM, Eckardt JJ, Seeger LL, Mirra JM, Hak DJ.** Pulmonary metastasis of benign giant cell tumor of bone. Six histologically confirmed cases, including one of spontaneous regression. *Clin Orthop Relat Res* 1994; 302: 219–230.
40. **Bertoni F, Present D, Enneking WE.** Giant-cell tumor of bone with pulmonary metastases. *J Bone Joint Surg Am* 1985; 67:890–900.
41. **Bertoni F, Present D, Sudanese A, Baldini N, Bacchini P, Campanacci M.** Giant-cell tumor of bone with pulmonary metastases. Six case reports and a review of the literature. *Clin Orthop Relat Res* 1988; 237: 275–285.
42. **Siebenrock KA, Unni KK, Rock MG.** Giant-cell tumour of bone metastasising to the lungs. A long-term follow-up. *J Bone Joint Surg Br* 1998; 80: 43–47.
43. **Reynen K, Köckeritz U, Strasser RH.** Metastases to the heart. *Ann Oncol* 2004; 15: 375–381.
44. **Alacacioglu A, Bengi G, Oztup I, Canda T, Balci P, Osma E, et al.** Metastasis of giant cell tumor to the breast: case report and review of the literature. *Tumori* 2006; 92: 351–353.



Gayser San Pedro de Atacama
Desierto de Atacama, Chile
Gustavo Andrés Cediel Giraldo
cedielgiraldo@gmail.com