



Facultad de Odontología

Escuela de Graduados

Programa de Especialización en Patología Oral y Maxilofacial

“Marcadores inmunohistoquímicos en Granuloma Central de Células Gigantes según su agresividad”

Trabajo de investigación para optar al Título de Especialista en Patología Oral y Maxilofacial

Residente: Dr. René Arriagada Herrera.

Docente Guía: Dr. Rodrigo Fuentes Cortés.

Valparaíso – Chile

2024

Índice

1. Introducción	1
2. Marco teórico	3
2.1 Marcadores inmunohistoquímicos	7
2.2. Etiología y patogenia	10
3.- Objetivos	20
3.1.- Pregunta de investigación.	20
3.2.- Objetivo General	20
3.3.- Objetivos específicos	20
4.- Materiales y método	21
4.1.- Diseño del estudio	21
4.2.- Criterios de inclusión	21
4.3.- Criterios de exclusión	22
4.4.- Participantes	21
4.5.- Fuentes de información seleccionadas para la búsqueda	22
4.6.- Estrategia de búsqueda	22
5- Resultados	23
5.1.- Búsqueda y selección de artículos	23
5.2- Inmuno marcadores estudiados	24
5.3.- Distribución de hallazgos según efectividad de marcadores inmunohistoquímicos	26
5.3.1.- Osteolisis	28
5.3.2.-Supresión tumoral	29
5.3.3.- Formación de células gigantes multinucleadas	29
5.3.4.- Procesos hormonales: Glucocorticoides y calcitonina	30
5.3.5.- Constitutivo: Miofibroblastos	31

5.3.6.- Angiogénesis	31
5.3.7.- Regulación del ciclo celular: Proteínas de regulación	31
5.3.8.- Marcadores linfáticos	32
5.3.9.- Señalización: Vía de Hedgehog	32
6.- Discusión	34
7.- Limitaciones y sugerencias	56
8.- Conclusiones	58
9.-Bibliografía	58

1.- Introducción

El granuloma central de células gigantes (GCCG) se caracteriza por la proliferación de células mononucleares y células gigantes multinucleadas en una matriz altamente vascular hemorrágica(1). Aunque clasificado histológicamente como una entidad benigna, la variabilidad en su comportamiento clínico ha suscitado un interés significativo en la comunidad médica y científica. Desde lesiones asintomáticas hasta formas agresivas que comprometen la integridad ósea y funcional del paciente, la gama de presentaciones clínicas del GCCG refleja su particular fisiopatología y la interacción con el microambiente local. Sin duda, las condiciones para plantear su diagnóstico parecen no ser dificultosas, no así la determinación de su plan terapéutico en la práctica clínica debido a su variabilidad en la presentación clínica y su potencial comportamiento agresivo. En este contexto, la utilización de técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) puede ser un aporte a dilucidar entre los distintos comportamientos clínicos posibles a pesar de tener una misma presentación histopatológica precisa del GCCG y la evaluación de su agresividad biológica.

La IHQ permite la detección de marcadores específicos de proliferación celular, diferenciación y microambiente tumoral que pueden estar asociados con la biología del GCCG. La expresión de marcadores como Ki-67, p53, CD68 y CD163 entre otros, puede proporcionar información sobre la actividad proliferativa, la supresión de apoptosis, la infiltración de células inflamatorias y la respuesta inmune en el microambiente tumoral del GCCG. Además, la detección de marcadores como RANKL (receptor activador del factor nuclear kappa-B ligando) y RANK (receptor activador del factor nuclear kappa-B) puede ofrecer información relevante sobre la posible participación del sistema RANK/RANKL en la patogénesis y la agresividad del GCCG.

Los fibroblastos emergen como el componente proliferativo preeminente dentro del GCCG, dado su fenotipo activo que incluye la expresión de proteínas vinculadas al ciclo celular. Esta activación celular contribuye al microambiente propicio para la formación y el desarrollo de la enfermedad. Además, su papel no se limita solo a la proliferación celular, ya que también desempeñan un papel en el reclutamiento y retención de monocitos. Estas células

mononucleares, una vez reclutadas, dan lugar a la formación de las células gigantes multinucleadas, contribuyendo así al proceso patológico característico del GCCG. A pesar de estas características fundamentales, aún persiste la carencia de un marcador molecular específico asociado con la predicción del comportamiento biológico del GCCG, lo que subraya la complejidad y la necesidad de una comprensión más profunda de esta enfermedad para mejorar su diagnóstico y tratamiento(1).

La determinación de la agresividad del GCCG es fundamental para guiar el manejo clínico y prever el pronóstico del paciente. Mientras que las lesiones benignas pueden ser manejadas mediante observación o tratamientos conservadores, las formas agresivas pueden requerir intervenciones quirúrgicas más extensas y vigilancia a largo plazo. Por lo tanto, la identificación de marcadores clínicos, radiológicos y patológicos que indiquen un comportamiento más agresivo del GCCG es clave para una toma de decisiones clínicas informada y una atención personalizada del paciente. La integración de la IHQ en el análisis histopatológico convencional no solo mejora la precisión diagnóstica del GCCG, sino que también permite una estratificación más refinada de la agresividad tumoral, lo que es fundamental para una selección de tratamiento adecuada y una vigilancia clínica apropiada, considerando que en estos casos, el factor tiempo se transforma en un enemigo a medida que va pasando, ya que el desarrollo de la enfermedad obliga a tomar medidas más drásticas conforme se van abarcando mayor cantidad de estructuras.

La identificación y el análisis de los distintos inmuno marcadores pueden ayudar en la comprensión de la fisiopatología del GCCG, así como en el desarrollo de posibles enfoques terapéuticos específicos en el futuro. Sin embargo, es esencial tener en cuenta que la investigación sobre marcadores moleculares en GCCG está en curso, y la lista de marcadores potenciales puede cambiar a medida que se realizan nuevos descubrimientos y avances en este campo.

En esta monografía, se abordará en profundidad la heterogeneidad en la agresividad del GCCG, examinando los factores moleculares, micro ambientales y clínicos que subyacen a su variabilidad biológica. Además, se analizarán las implicaciones de una evaluación precisa de la agresividad del GCCG en el diseño de estrategias terapéuticas y en el pronóstico del

paciente, con el propósito de establecer una base científica sólida para el manejo óptimo de esta entidad patológica.

2.- Marco Teórico

El GCCG ha sido por años una entidad controversial, al punto que se debió realizar una convención para poder acordar cual sería el nombre correcto para utilizar entre la comunidad científica. Dentro de la historia, hubo cambios en su denominación desde granuloma reparativo, descrito en 1953, a granuloma destructivo por Auclair 1988 y otros autores como Bataineh en 2002, De Lange y Van den Akker en 2005. El motivo de controversia fue que un principio se le reconoció como una alteración de carácter cicatrizal o reparativa, lo que fue refutado a lo largo del tiempo, asociándolo a procesos más bien líticos. Se trata de una entidad con una frecuencia por sobre el 10% de las lesiones benignas de los maxilares (2), donde además se ha comprobado su asociación a síndromes de Noonan, LEOPARD y NF1 (OMS, 2017).

Los estudios genéticos no se consideran usualmente como críticos para el diagnóstico al no existir una anomalía genética identificada para estas patologías, aunque la alteración genética más común corresponde al gen del NF1, el que puede ser somático o constitucional (3).

En líneas generales, corresponde a una lesión intraósea compuesta de tejido fibroso, donde existen células gigantes multinucleadas, hemorragia y hueso trabecular donde se distingue un comportamiento agresivo y otro no agresivo (3). La presencia de células gigantes al contrario de tratarse de una característica patognomónica, lo hacen formar parte de un grupo de variadas lesiones. Existen una diversidad de alteraciones que presentan células gigantes dentro de sus componentes, partiendo por las reactivas hasta las que son de agresividad considerable(4).

Dentro del grupo de las lesiones reactivas se encuentra el granuloma periférico de células gigantes (GPCG), el que se considera de baja agresividad; sin embargo, los procesos líticos correspondientes al granuloma central de células gigantes son de agresividad variable sin

tener claro el origen de esta agresividad, a pesar de tratarse de entidades similares histológicamente(4,5). Las células gigantes no tienen actividad proliferativa y muestran un perfil apoptótico, mientras que las células mononucleares son la parte proliferante de estas lesiones, expresando KI67 y marcadores PCNA(6).

Otra entidad asociada a células gigantes como diagnóstico diferencial es el tumor de células gigantes (TCCG), el que en cráneo es más común en hueso occipital, representando entre el 3 y 5% de los tumores de origen óseo, correspondiendo al 10-20% de los benignos (7). Se trata de una entidad sumamente similar al GCCG histológicamente, aunque la mutación del H3F3a se da solamente en las células estromales mononucleares, lo que evidencia que se trata de entidades diferentes(6). Otro diferencial es el tumor pardo del hiperparatiroidismo el que posee una serología distinta, aunque una imagen radiográfica indistinguible(8). Histológicamente, se ha reportado que el estroma del GCCG es más hemorrágico, con mayores áreas de fibrosis, depósitos de hemosiderina y osteoide, aunque aún no existe un consenso claro.(9)

Principalmente, el TCCG corresponde a una lesión agresiva y osteolítica que afecta principalmente las epífisis de huesos largos (10). La importancia de considerar este diferencial, esta principalmente dada porque existe evidencia TCCG raramente metastatizante en pulmón con alta recurrencia, aunque baja probabilidad de malignización(11). Con respecto a su imagenología, la típica imagen radiográfica del TCCG es una lesión osteolítica de contenido uniforme, expansiva, ubicada principalmente en la epífisis ósea, usualmente sin esclerosis periférica o reacción periosteal(9).

La mutación de la histona H3.3 ha surgido como un tema central en la discusión científica sobre el diagnóstico del TCCG. Esta mutación, que afecta los genes H3F3A y H3F3B, ha demostrado una especificidad notable en la identificación de este tumor en muestras de tejido tumoral. La alta prevalencia de esta mutación, particularmente en la posición G34W/L/V, resalta su importancia como un biomarcador distintivo del TCCG. Esta especificidad diagnóstica tiene implicaciones significativas tanto en la práctica clínica como en la investigación biológica.(10)

Desde una perspectiva clínica, la capacidad para detectar la mutación de la histona H3.3 en muestras de tejido tumoral brinda una herramienta valiosa para el diagnóstico definitivo del TCCG. Esta especificidad es clave en la diferenciación precisa entre el TCCG y otras neoplasias similares, lo que facilita una planificación terapéutica más efectiva y personalizada. Además, la identificación de esta mutación en pacientes puede tener implicaciones pronósticas, ya que ciertos subtipos de TCCG asociados con mutaciones específicas pueden exhibir diferentes respuestas al tratamiento y tasas de supervivencia.

Con respecto al grupo y sitio de mayor presentación, la frecuencia del GCCG es mayor en mujeres menores a 20 años, principalmente en sector anterior de la mandíbula(12). Otros autores en cambio indican una proporción de GCCG 2:3 en maxilar con respecto de la mandíbula(13). Existen reportes (2,4) que indican que dos tercios de los casos ocurren sobre los 30 años, siendo el doble de los pacientes afectados de sexo femenino. En tanto, en pacientes pediátricos, el GCCG corresponde a menos de un 1% de la patología maxilofacial pediátrica (14). La alta frecuencia demostrada en la evidencia lo hacen un tema interesante para poder investigar, sobre todo en poder llegar a reconocer los agentes o elementos que parecen participar de su etiología, aunque también debe considerarse su asociación a otras enfermedades.

Nuestro tema de investigación hace necesario aclarar que no todos los GCCGs tienen el mismo comportamiento, características clínicas radiográficas y por lo tanto una progresión impredecible, considerando la distinta capacidad de generar destrucción ósea en mayor o menor cantidad de tiempo. Sin duda, un aspecto importante de tratar es el comportamiento biológico del GCCG, el que puede presentar desde características menos evidenciables, clínica y radiológicamente, hasta las que se manifiestan de manera clara en los casos más agresivos, demostrándose desde una lesión asintomática hasta lesiones donde se manifiestan todos los signos y síntomas de agresividad local(15); este último punto, corresponde a aproximadamente un tercio de los pacientes afectados(12), generalmente en mandíbula(3).

Radiográficamente, inicia como una lesión unilocular, pudiendo convertirse en multilocular(13). Sin embargo, nuevamente existe controversia en la comunidad científica

con respecto a estos signos y síntomas tanto clínicos como radiológicos. Waldron y Whitaker entregan una lista de características clínico-radiológicas acerca de los tipos recurrente y no recurrente, así como de la variante agresiva y no agresiva. Dentro de las características de agresividad, destaca que se afirma que las lesiones con características de agresividad tienden además a la recurrencia(16). Mediante la imagenología convencional es posible interpretar las características radiográficas como las de un quiste radicular con características de sobre infección. Sin embargo, la interpretación de la tomografía computada cone beam (CBCT) , permite evidenciar las características de agresividad, las que quedan expuestas de manera más objetiva, considerando la capacidad osteolítica de la lesión, entendiendo características como interrupción y abombamiento de tablas óseas, además de desplazamiento y reabsorción de estructuras vecinas, tales como dientes y reparos anatómicos.

Es posible encontrar descripciones de GCCG desde tumoraciones de crecimiento lento y asintomáticas hasta lesiones de mayor agresividad, de crecimiento rápido, dolorosas, reabsorción de estructuras vecinas y con tendencia a la recurrencia(17). Otros autores, han descrito dolor y parestesia como determinantes de variante agresiva (18). Debido a la heterogeneidad de sus presentaciones y a la poca estandarización dentro de las mismas clasificaciones es que resulta difícil poder establecer con certeza qué tipo de GCCG corresponde a uno agresivo y cual no, sin considerar por supuesto, los casos extremos para cada característica(19).

Es importante destacar, que no se trata solamente de subclasificar una entidad como agresiva y no agresiva, sino que el enfoque debe estar en relación con poder realizar con certeza esta diferenciación para poder decidir en el mejor tratamiento realizable a cada paciente de acuerdo a cada caso. Existen autores que indican que el GCCG corresponde al 7% de los tumores mandibulares y 75% en personas bajo 30 años (16). Se debe considerar que la recurrencia en post quirúrgica puede alcanzar un 11-49% (20). En los años 80s, otros autores en tanto indicaban que el GCCG tenía una recurrencia de 10.7%, pero en pacientes pediátrico se hablaba históricamente de un 41% o bien, de un porcentaje marcadamente mayor(21).

Dentro de las distintas entidades con las que ha sido estudiado y comparado en su composición molecular, resulta inevitable considerar procesos de osteosíntesis presentes en otras alteraciones. Por otra parte, y en relación con entidades que han sido estudiadas molecularmente, resulta un buen ejemplo el considerar al osteosarcoma como una alteración productora de tejido osteoide o hueso inmaduro, que en su caso los estudios tienen el fin de comparar biomarcadores en relación a las lesiones fibro óseas de huesos maxilares, las que corresponden a sus diagnósticos diferenciales donde también se encuentra al GCCG(22). Dentro de la información que presenta la literatura, destaca que tanto el osteosarcoma y el GCCG, tienen fuerte expresión de STAB2. Como consecuencia, existen biomarcadores útiles en este tipo de diferenciación, ya que la escasa atipia celular de algunos casos de osteosarcoma hace difícil de poder diferenciar con lesiones fibro óseas de huesos maxilares(2).

2.1.- Marcadores inmunohistoquímicos

Los marcadores moleculares son proteínas o moléculas específicas que pueden usarse para identificar, caracterizar o clasificar ciertas células o tejidos. En el caso del GCCG se han estudiado diversos marcadores moleculares para comprender mejor su naturaleza y comportamiento. Los avances en la comprensión de los marcadores moleculares específicos para el GCCG pueden ser limitados debido a la rareza de esta condición, así como a la variabilidad en las presentaciones clínicas y en la histopatología de las lesiones individuales.

El estudio de estos marcadores moleculares en el granuloma central de células gigantes es fundamental para entender su fisiopatología, su comportamiento clínico y para potencialmente identificar posibles objetivos terapéuticos más específicos en el futuro. Es importante destacar que la investigación continúa avanzando, y la identificación de nuevos marcadores y la comprensión más detallada de los existentes son áreas de interés en este campo. En otras entidades, por ejemplo, la inmunohistoquímica resulta de mucha utilidad, por ejemplo, en el caso de la identificación de osteosarcomas, donde existen casos que la escasa atipia celular lo hace difícil de poder diferenciar con lesiones fibro óseas de huesos maxilares(22).

Algunos de los marcadores moleculares que se han investigado en relación con el granuloma central de células gigantes incluyen:

- **RANK, RANKL y OPG:** Estos están involucrados en la regulación de la resorción ósea y se ha observado su expresión en GCCG. (23)
- **Proteínas osteoclásticas:** Entre ellas se incluyen la catepsina K, MMP (Metaloproteinasas de matriz), calcitonina, osteoprotegerina (OPG), factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y receptor del activador de NF- κ B NF κ B y B (RANK), tenascina, esclerostina, proteína SRC y CD44. Estas proteínas están implicadas en la resorción ósea y la formación de células gigantes multinucleadas en el GCCG. El tratamiento con calcitonina va a depender obviamente, de la expresión de los receptores de calcitonina que tenga el tumor(24–27, 69)
- **Factor de Transcripción NFATc1:** Es un regulador de la diferenciación de los osteoclastos, que se expresa en células gigantes multinucleadas y en mononucleares en menor manera(1). Está involucrado en la regulación de la diferenciación y fusión de células gigantes multinucleadas, un proceso característico del GCCG. (28)
- **Proteínas del citoesqueleto:** Actina, talina y vinculina son componentes estructurales clave que se han estudiado en células gigantes del GCCG. Estas proteínas desempeñan un papel en la formación y función de las células multinucleadas. (29)
- **MMPs (Metaloproteinasas de matriz):** Estas enzimas tienen un papel en la remodelación tisular y se ha observado su presencia en el GCCG. (24)
- **Interleucina-6 (IL-6) y Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- α):** Estas citocinas han sido detectadas en lesiones de GCCG y están asociadas con la resorción ósea y la inflamación. (26,30)
- **Citoquinas y quimiocinas:** Además de IL-6 y TNF- α , se han estudiado otras citoquinas y quimiocinas como IL-1, IL-8, MCP-1 y RANTES, que pueden estar implicadas en la regulación de la respuesta inflamatoria y la actividad de las células gigantes. (26,30)

- **Glucocorticoides y calcitonina:** Los glucocorticoides son esenciales para reducir la inflamación y controlar el crecimiento de células gigantes en GCCG, mejorando así el dolor y la función articular. La calcitonina complementa esta acción al inhibir la actividad de los osteoclastos, preservando el tejido óseo afectado.(31,32)
- **CD68:** Es un marcador de macrófagos y se ha detectado en células gigantes multinucleadas dentro de estas lesiones. (1,33)
- **CatepsinaD, CD163, CD115:** Marcadores que promueven la formación de células gigantes multinucleadas, protagonistas en el GCCG.(34)
- **c-Fms (receptor del factor estimulante de colonias de macrófagos):** Ha sido detectado en GCCG y está relacionado con la diferenciación de células mononucleares a células gigantes multinucleadas.(34)
- **TRAP (Tartrate-Resistant Acid Phosphatase):** Es una enzima presente en los osteoclastos y células gigantes, que está implicada en la resorción ósea(35).
- **P16:** Proteína supresora de tumores, juega un papel en la regulación del ciclo celular y la prevención de la proliferación celular descontrolada en el GCCG. Su expresión anormal puede estar asociada con la patogénesis de esta lesión.(36)
- **Bel-2:** Una proteína anti apoptótica que se ha observado en algunas lesiones de GCCG. (37)
- **CD34:** Es uno de los marcadores inmunohistoquímicos sensibles para endotelio vascular tanto para neoplasias benignas como malignas, ya que estas moléculas se encuentran en asociación con micro procesos endoteliales que ocurren en los extremos de los brotes vasculares, sugiriendo que juegan un rol importante en la adhesión y/o migración celular(38).
- **VIII RA, WT1, CD31, CD105:** Marcadores angiogénicos, lo que se encuentran en estudio con respecto a la génesis del GCCG, considerando su proliferación y características de agresividad local(1,10).
- **Proteínas relacionadas con la señalización celular:** Proteínas como MAP quinasas, fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), y STAT (factores de transcripción y activación de la transcripción) han sido estudiadas para comprender mejor los mecanismos de señalización en las células gigantes del GCCG. (22,39)

Estos marcadores moleculares no solo ayudan a comprender la fisiopatología del granuloma central de células gigantes, sino que también pueden ser relevantes en la identificación de nuevas dianas terapéuticas o en el desarrollo de enfoques clínicos más específicos para el diagnóstico y tratamiento de esta condición, considerando que la recurrencia post quirúrgica, corticoterapia local y otros tratamientos como la calcitonina es muy alta(20) .

2.2.- Etiología y patogenia

Histológicamente el hallazgo en común en estas lesiones es la hiperactividad de los osteoclastos, aunque el factor gatillante de esta actividad aun es desconocido. Existen corrientes de investigación desde los años 90, como las de Mundy en 1993 y Rosenberg en 1998 que indican que las citoquinas podrían jugar un rol importante en el desarrollo de esta entidad, con un enfoque en la reabsorción ósea. Otra teoría es la de la proliferación de fibroblastos, los que atraparían monocitos dando origen a estas células gigantes multinucleadas, las que se repartirían en acúmulos separados por tejido tipo cicatrizal, en áreas de hemorragia, siendo KI67+ por la proliferación de dichos fibroblastos(3).

En el contexto de los macrófagos y las células gigantes multinucleadas, como se mencionaba anteriormente, el uso de inmunomarcadores, como el CD68, puede proporcionar información sobre aspectos importantes en esta patología. El CD68 es una glicoproteína transmembrana cuya función exacta aún no se comprende completamente. Sin embargo, se ha observado que se expresa en una amplia variedad de células, aunque con niveles de expresión generalmente bajos. No obstante, su expresión es notablemente elevada en macrófagos tisulares, monocitos, osteoclastos e histiocitos humanos(1).

Como se mencionó anteriormente, en el GCCG los macrófagos y las células gigantes multinucleadas son protagonistas en su composición, por lo que el CD68 puede ser un marcador útil para identificar y caracterizar estas células. Se ha demostrado que el CD68 está fuertemente expresado en macrófagos asociados con el GCCG, lo que indica una activación macrofágica significativa en la lesión. Además, se ha investigado su expresión en células

gigantes multinucleadas y mononucleadas dentro del GCCG, lo que proporciona información sobre la presencia y la actividad de estas células inflamatorias en la enfermedad(1).

Por lo tanto, el uso de inmunomarcadores como el CD68 permite identificar y caracterizar células específicas dentro del GCCG, lo que ayuda a comprender mejor su patogénesis y proporciona potenciales objetivos terapéuticos para el tratamiento de esta enfermedad. La detección de la expresión elevada de CD68 en macrófagos y células gigantes multinucleadas resalta la importancia de estas células en la fisiopatología del GCCG y sugiere su posible implicación en la progresión y el curso clínico de la enfermedad(40).

Existe evidencia en estudios realizados donde la mutación responsable para la aparición en específico para el GCCG serían en los genes KRAS, TRPV4 y FGFR1, por lo que su origen sería más cercano al fibroma no osificante de huesos largos (FNO)(41). En el caso del TCCG, la mutación se encuentra en H3F3A, específicamente en los sitios PG34W y PG34L, por lo que a pesar de que su comportamiento pudiera parecerse, el GCCG (4,42) tiende a ser más similar molecularmente al FNO (4)(19). El 72% de los GCCG muestran mutaciones en los genes TRPV4, KRAS y FGF, además de activación de la vía MAPK/ERK, que se demuestra con la expresión de ERK1/2 en células mononucleares(6).

La mutación de la histona H3.3 en el TCCG, desde un punto de vista biológico, brinda una oportunidad única para entender los mecanismos moleculares que causan este tumor. Es necesario realizar una investigación más detallada para entender cómo estas mutaciones afectan la regulación epigenética y la expresión génica en el contexto del TCCG. Asimismo, descubrir vías de señalización específicas vinculadas a la mutación de la histona H3.3 podría generar nuevas posibilidades para crear tratamientos enfocados en dichas anomalías genéticas.(10).

En relación con GCCG asociados a síndromes como Noonan, Leopard y NF1, los resultados de la genotipificación de estos síndromes han determinado que su etiología es completamente distinta(19) . Algunos autores en cambio indican que podría existir un componente hereditario en el desarrollo del GCCG (43). Con respecto a las alteraciones genéticas de la

NF1, se cree que podrían contribuir a la aparición de GCCG al estar alterado el desarrollo de la neurofibrina, como proteína de supresión tumoral, involucrada en la vía RAS/MAPK, así como también en la alteración del colágeno tipo I. Esta vía corresponde a una de las principales teorías del desarrollo de GCCG (19).

Los macrófagos y las células gigantes multinucleadas tienen roles destacados en una variedad de procesos fisiológicos y patológicos, siendo componentes clave del sistema inmune. Los macrófagos, que son células especializadas en la fagocitosis, desempeñan un papel clave en la respuesta inmune innata al eliminar patógenos, presentar antígenos y modular respuestas inflamatorias. Su versatilidad funcional en diversos contextos patológicos y homeostáticos se refleja en su capacidad para polarizarse hacia diferentes fenotipos, como los macrófagos M1 proinflamatorios y los macrófagos M2 antiinflamatorios. En otro orden de ideas, las células gigantes multinucleadas, que se caracterizan por la fusión de múltiples monocitos o macrófagos, tienen una función destacada en el proceso de resorción ósea y remodelación tisular. Comúnmente se asocia su presencia con enfermedades como la osteoporosis, las neoplasias óseas y los granulomas, donde puede contribuir significativamente a la patogénesis y el curso clínico de estas enfermedades mediante su actividad osteoclástica. La interacción entre macrófagos y células gigantes multinucleadas es un tema de estudio muy interesante que revela aspectos importantes del sistema inmunitario, la regulación de tejidos y las enfermedades.

Dentro del marco del GCCG, la importancia particular se adquiere en la interacción entre macrófagos y células gigantes multinucleadas. Se ha probado que los macrófagos juegan un papel fundamental en el desarrollo del GCCG al reclutar y activar monocitos, quienes luego se fusionan para formar células gigantes multinucleadas en el estroma del tumor. Estas células con varios núcleos son las encargadas de reabsorber el hueso y destruir el tejido circundante, lo que contribuye a la expansión local del GCCG y su potencial efecto destructivo en el hueso. También se sugiere que la actividad osteoclástica de las células gigantes multinucleadas puede influir en la recurrencia y progresión de la enfermedad.

Por lo tanto, comprender la interacción entre macrófagos y células gigantes multinucleadas en el contexto del GCCG es fundamental para identificar nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a modular esta respuesta inmunitaria aberrante y a mejorar los resultados clínicos de los pacientes afectados por esta enfermedad.

La población de células mononucleares contiene no solo precursores de monocitos sino también células estromales mesenquimáticas que persisten después de la maduración. Posteriormente se les llama células estromales, aunque pueden ser consideradas células neoplásicas ya que mantienen la actividad proliferativa, teniendo además un rol en la tumor génesis(6). Algunos autores indican que la escasa diferenciación en la marcación de SABL2 indican que tanto en las lesiones fibro óseas, en los osteosarcomas y en los GCCG, indican que las matrices son ricas en osteoblastomas indiferenciados(22).

En el contexto de las lesiones, el tejido vascular periférico exhibe una organización distintiva que merece un análisis más detallado. Este tejido está delineado por una red de células endoteliales, las cuales forman una barrera entre el flujo sanguíneo y el entorno circundante. Además, estas células están acompañadas por una lámina basal bien definida, que actúa como un soporte estructural y proporciona un ambiente propicio para el funcionamiento adecuado de los vasos sanguíneos.

Esta configuración particular confiere a los vasos sanguíneos periféricos una apariencia que se asemeja a la de los vasos típicos que se encuentran en tejidos sanos y funcionales. Estos vasos periféricos están bien desarrollados y maduros, lo que les permite cumplir eficazmente su función de transporte de sangre y nutrientes hacia y desde el área circundante. Esta madurez vascular es esencial para garantizar una adecuada perfusión y oxigenación de los tejidos adyacentes, contribuyendo así a la salud y el mantenimiento del entorno tisular(44).

En contraste con esta organización periférica, los vasos sanguíneos que se encuentran en el centro de las lesiones muestran una morfología y una función diferentes. Esta área central suele estar caracterizada por una mayor inflamación y un ambiente tisular más alterado, lo que puede influir en el desarrollo y la maduración de los vasos sanguíneos en esta región.

Como resultado, los vasos en el centro de las lesiones tienden a presentar características de inmadurez estructural, lo que puede afectar su capacidad para realizar una perfusión adecuada y mantener la homeostasis tisular(1).

Por lo tanto, la distinción entre el tejido vascular periférico y central en las lesiones no solo proporciona información sobre la estructura y la función de los vasos sanguíneos en estos entornos patológicos, sino que también destaca la complejidad de la respuesta vascular ante condiciones de enfermedad y lesión. Este entendimiento más profundo de la microvasculatura en el contexto de las lesiones puede tener implicaciones importantes para el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas a mejorar la vascularización y promover la curación de tejidos en pacientes afectados(45).

Dentro de los inmunomarcadores estudiados con relación a células gigantes, se encuentra OCT-4, el que juega un rol crítico en el desarrollo y auto renovación de células embrionarias y está ligada a procesos oncogénicos(9). Al momento de comparar con algunos de sus diferenciales, autores indican que al estudiar OCT-4, este tiene una marcación positiva para TCCG, no así en GCCG o GPCG, mientras que SOX-2 resulta negativo para este grupo(9). Se ha estudiado que SOX-2 juega un papel importante en la tumor génesis de algunos cánceres, como es de células escamosas, gástrico, glioblastoma, colorrectal, pulmón y mama.

Otros estudios relacionados con la evaluación de los componentes genéticos del GCCG comparándolo con el TCCG o el fibroma de huesos largos, señalan una mayor o menor similitud entre una entidad u otra según las alteraciones genéticas que presentan (4)). Al relacionar ambas entidades, GCCG y TCCG, hay autores que indican que la probabilidad de encontrar GCCGs bilaterales es mayor en pacientes con NF1; no así TCCG, por lo que nos hace cuestionar el comportamiento biológico y los motivos de este desarrollo(18,43).

Otras corrientes de investigación han enfocado su fenotipificación mediante inmunohistoquímica, realizando reacciones comparativas con p53, Ki67, CD68, Vimentina, SMA y alfa-antitripsina, enfocados en evaluar si el GPCG corresponde a la variante periférica del GCCG, obteniendo como resultados que ambas lesiones tienen una misma histogénesis,

e incluso que el TCCG pertenece a esta misma entidad(33). A diferencia de los hallazgos mencionados, otros autores afirman que existirían diferencias marcadas entre el TCCG y el GCCG tras experimentar marcación inmuno histoquímica con P63, considerándolo un biomarcador útil como un diferencial para ambos(46). Contradictoriamente, se demostró negatividad en la marcación con P63 para todos sus casos estudiados, aunque es necesario especificar que los casos a estudiar fueron solo 10, afirmando que su marcación sería útil para diferenciar GCCG de TCCG, al ser el último positivo a la marcación (2). Estos resultados han sido reproducidos por otros autores(11) encontrándose incluso con evidencia que refuerza la necesidad de diferenciación de variantes agresiva y no agresiva de GCCG. Es importante considerar que P63 es el homólogo del factor de supresión tumoral P53, localizado en el cromosoma 3q27-29, pudiendo originarse de dos sitios de transcripción diferente, codificando para TAp63 o delta Np63. Se relaciona con el desarrollo de epitelios, estructuras craneofaciales y de extremidades(11). Lamentablemente, la cantidad de evidencia es escasa con respecto a P63, sin haber sido posible realizar la comparación de marcación de p63 entre el GPCG, el TCCG y el GCCG(11).

La presencia de tejido vascular y su proliferación ha sido tema de investigación una vez más controversial. La angiogénesis entendida como el proceso mediante el cual se forman nuevos vasos sanguíneos a partir de los preexistentes está regulada por una serie de señales bioquímicas que estimulan la proliferación y migración de células endoteliales, las cuales revisten los vasos sanguíneos. Estas señales incluyen factores de crecimiento como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que es uno de los principales inductores de la angiogénesis(24). En términos prácticos, comprender la angiogénesis es crucial para el desarrollo de tratamientos médicos y terapias dirigidas a controlar la formación de nuevos vasos sanguíneos, ya que la inhibición de la angiogénesis puede ser una estrategia terapéutica importante para privar al tejido patológico de nutrientes y oxígeno necesarios para su crecimiento y diseminación. Este proceso se lleva a cabo mediante la nueva formación de tejido vascular a partir del ya existente a través del modelado de la matriz extracelular. Uno de los mecanismos para medir la actividad angiogénica es el recuento de micro vasos en secciones de tejido, los que se expresan en densidad vascular media. Esta técnica está diseñada y establecida como un indicador pronóstico en varios tumores(16). En el caso de la

correlación entre marcadores de angiogénesis como el CD31 y Ki67, se ha afirmado que mayor vascularidad y tejido fibro endotelial se encontraría en relación directa con la agresividad del GCCG(47). Otro marcador es el CD34, el que se especula que es producido por células endoteliales y asociado también a angiogénesis(48). Sin embargo, los estudios con respecto a la angiogénesis son variados y no exclusivos para las lesiones de células gigantes, sino que también abarcan estudios de comparaciones entre ameloblastomas, quistes odontogénicos queratoquistes y GCCG mediante el uso de CD105, considerándose una alta marcación para el GCCG(49). En este último caso, existiría una mayor tendencia a la agresividad al compararlo con las demás entidades estudiadas, las que de por sí, se consideran tumores localmente agresivos. Solo unos pocos estudios han investigado la expresión e la endoglina CD105, la que corresponde a una glicoproteína de tipo 1 localizada en la membrana celular, la que participa activamente durante la angiogénesis(10,50,51). Sin embargo, existen corrientes que aseguran que los marcadores WT1, cd105 y cd31 si bien tienen una marcación positiva, no demuestran una diferencia clara para la variante agresiva versus la no agresiva.(10)

En el caso del GPCG, se ha evaluado la expresión de CD105 en el contexto de su comparación con GCCG, encontrando similitudes interesantes y diferencias destacables, encontrándose resultados parecidos en la expresión de CD105 tanto en los dos tipos de tumores, lo que sugiere una posible uniformidad en la vascularización del tumor en relación a la angiogénesis mediada por CD105. No obstante, al examinar el tejido circundante a las lesiones centrales de estos tumores, surgieron hallazgos divergentes. En este contexto, se ha observado una mayor expresión de CD105 en el tejido adyacente a las lesiones centrales de GPCG en comparación con GCCG. Esta diferencia sugiere que podría haber variaciones en la microvasculatura y la angiogénesis entre estos tumores en comparación con su entorno tisular circundante (49).

Existen enfoques orientados a comparar la expresión de receptores de calcitonina y glucocorticoides mediante el uso de inmunohistoquímica, describiéndolos como factores asociados a predicción de agresividad, aunque poco útiles al momento de tomar decisiones clínicas (32).

Otros corrientes de investigación indican que la expresión de RANK y RANKL se encuentra presente en las células gigantes y en células estromales, donde su maduración sería un determinante en la aparición de lesiones, por lo que el tratamiento con Denosumab podría ser una alternativa más confiable que la resección quirúrgica(52). El Denosumab es un anticuerpo monoclonal IGG2, inhibidor del ligando de la vía RANK que se ha presentado como una vía terapéutica de tratamiento para el GCCG (20).

Por otra parte existen autores que afirman que no existe relación genética con el desarrollo de GCCGs(3), reforzando la idea de que la expresión de RANKL en las células estromales proliferativas demuestra que dichas células pueden realizar la formación de células gigantes multinucleadas tipo osteoclastos desde la circulación de los monocitos (6). El mecanismo de acción en el GCCG se desarrolla en parte por un segmento de la población celular en esta lesión está compuesta por monocitos que expresan el factor nuclear KB que activa la vía del RANK, favoreciendo la unión entre ellos y su diferenciación hacia osteoclastos al unirse al factor RANKL, siendo éste el motivo de la efectividad del denosumab(20).

Algunos de los factores indicadores de agresividad son el tamaño y número de regiones nucleónicas AgNOR, además del aumento de Ki67 donde además es necesaria la determinación de VEGF y la expresión de MMP-9 como predictores de agresividad no solo para el GCCG sino también para el quiste óseo aneurismático(53).

Con respecto a su diferenciación en relación con la presencia de tejido osteoide no se han encontrado parámetros que pudieran diferenciar el uno del otro entre lesiones fibro óseas, GCCG, osteoblastoma y osteosarcoma con respecto de las tinciones de SATB2, solamente en lo que refiere a la producción de osteoide (22). La importancia en identificar dicho tejido osteoide reside en que el tratamiento del osteosarcoma es muy agresivo, considerando resección quirúrgica con márgenes amplios. La quimioterapia también es un factor para considerar ya que al aplicarse previamente suele producir necrosis. Existe además una potencial metástasis y una necesidad de estadificar el cáncer, en el contexto de identificación inmunohistoquímica de los distintos tipos de osteosarcomas.

Por otro lado, hay autores que afirman que no se ha logrado identificar diferencias entre GCCGs agresivos y no agresivos mediante marcadores de angiogénesis(10). Dentro de los posibles factores gatillantes de angiogénesis, se han realizado estudios utilizando el VEGF y analizando la participación de mastocitos en su desarrollo, encontrando una relación directa entre ellos(54).

Los componentes de vía de Hedgehog, ciclina D1 y SMA como componentes de GCCG no han reportado una relación directa con la agresividad, aunque la SMA ha tendido a tener una mayor inmuno reactividad, agregando además que debe ampliarse la investigación con respecto a la vía de Hedgehog(51). Respecto específicamente a SMA y el estudio de los miofibroblastos, hay que entender que se trata de fibroblastos con características similares a la de la musculatura, ya que presentan un aparato contráctil por la SMA es un marcador útil para estas células. De acuerdo con estudios con respecto a células mononucleares estromales, los histiocitos y los miofibroblastos han sido encontrados como partes responsables dentro del comportamiento de los GCCG(33). Pareciera que el complemento de la angiogénesis en conjunto con la densidad de miofibroblastos en las lesiones centrales de células gigantes podría ser un predictor de su comportamiento clínico, por lo que se propone la inmuno marcación de SMA y CD34 como factor pronóstico(16).

Otra área en relación es el estudio del tejido sanguíneo y las estructuras del sistema circulatorio es el factor VIII RA, el que corresponde a una variante del factor VIII de la coagulación. Es una proteína necesaria en el proceso de coagulación sanguínea. La designación "RA" podría señalar una variante o forma particular de esta proteína, aunque su contexto o características exactas no se especifican claramente a través de este nombre. Aunque es importante en la coagulación, el término "RA" no proporciona suficiente información por sí solo para determinar con certeza su funcionalidad o relevancia clínica. No obstante, se resalta que el factor VIII RA es comúnmente utilizado como marcador para las células endoteliales, ya que es producido por células endoteliales y por megacariocitos.

El factor VIII RA es relevante como marcador de células endoteliales debido a su función en la regulación vascular y coagulación. Debido a que es producido por las células endoteliales,

que recubren el interior de los vasos sanguíneos, y por los megacariocitos, precursores de las plaquetas, el factor VIII RA brinda una herramienta valiosa para investigar la salud vascular y evaluar la función endotelial. La presencia en el endotelio vascular sugiere una posible relación entre la función de las células endoteliales y los procesos de coagulación, lo que podría tener implicaciones significativas en la comprensión y el tratamiento de trastornos hemorrágicos y enfermedades vasculares. Por lo tanto, a pesar de que la designación "RA" no sea definitiva para caracterizar la especificidad del factor VIII, su papel como marcador de células endoteliales resalta su importancia en la investigación biomédica y clínica(1).

La diversidad de marcadores y la poca concordancia en los resultados, motivan a poder recabar la información que ofrece la comunidad científica en las publicaciones, con el objetivo de esclarecer hacia donde apunta la patogenia del GCCG en sus variantes agresiva como no agresiva, considerando por ejemplo que el tratamiento con corticoides es limitado para las lesiones amplias(20). Sin duda, el poder realizar la obtención de información de artículos científicos mediante los distintos motores búsqueda otorgará datos importantes acerca del contexto de en qué área la investigación se encuentra enfocando sus esfuerzos, con el objetivo de esclarecer el origen de esta entidad, confirmando o descartando teorías estudiadas anteriormente. Es fundamental, considerar que gran parte de los artículos presentan limitaciones y muchas veces no son comparables entre ellos, por lo que el estudio de biomarcadores podría ser una alternativa más homogénea y entregar una orientación acerca de qué es lo que vale la pena estudiar, contraponiéndolo con las corrientes que ya se han descartado después de haber sido estudiadas.

Actualmente, el poder determinar de manera objetiva mediante inmunomarcadores la agresividad de un GCCG es una herramienta muy útil para determinar el mejor tratamiento o bien, ser parte de la elaboración de terapias distintas a la resección en bloque, que es el tratamiento más utilizado y aceptado en la actualidad. Por el momento, el uso del denosumab parece ser una terapéutica correcta, demostrando incluso la disminución de su actividad metabólica, al compararlo con el uso de corticoesteroides o el uso de calcitonina, ya que han demostrado grandes tasas de recurrencia. Sin embargo, existe riesgo de osteonecrosis y alteración del metabolismo del fósforo y calcio, así como también osteonecrosis y fracturas femorales atípicas (15).

Dentro de los tratamientos no quirúrgicos convencionales, se encuentran el uso de interferón alfa, terapia sistémica de calcitonina, inyecciones intra lesionales de corticoesteroides y anticuerpos monoclonales anti resorptivos de tejido óseo. El objetivo es disminuir el tamaño de las lesiones, sin embargo, tienen una alta toxicidad asociada, tanto local como sistémicamente(3).

Es por esta razón que la mayoría de las publicaciones instan a poder continuar con la investigación de este importante capítulo de las lesiones óseas, para así además poder respaldar dichas alternativas de tratamiento, o bien, proponer nuevas.

3.- OBJETIVOS

3.1.- Pregunta de investigación.

- ¿El granuloma central de células gigantes de células gigantes presenta marcadores de inmunohistoquímica distintos según su agresividad?

3.2.- Objetivo General

- Reconocer perfil inmunohistoquímico de la variante agresiva y no agresiva en GCCG.

3.3.- Objetivos específicos

- Reconocer inmunomarcadores capaces de caracterizar molecularmente las lesiones centrales de células gigantes.
- Caracterizar el perfil molecular de las lesiones centrales de células gigantes de comportamiento agresivo.

4.- MATERIALES Y MÉTODO

4.1.- Diseño del estudio

Se realizó una revisión crítica de la literatura con especial enfoque en los marcadores inmunohistoquímicos del GCCG utilizados en distinguir molecularmente la variante agresiva de la no agresiva con el propósito de describir el conocimiento actual acerca de estas entidades, considerando su patogénesis poco clara a lo largo del tiempo. Para ello se realizó una búsqueda en la bibliografía encontrada en artículos publicados en revistas científicas electrónicas entre los años 2013 a 2023, utilizando distintos motores de búsqueda.

4.2.- Criterios de inclusión

- Artículos publicados en revistas científicas en formato digital.
- Todos los idiomas
- Publicados entre enero 2013 y noviembre 2023
- Personas de cualquier edad y sexo
- Deben presentar resultados de marcación inmunohistoquímica de agresividad o la predicción de la misma.
- Deben señalar qué inmunomarcador fue utilizado.
- No exclusivo de estudio de GCCG.
- Texto completo disponible

4.3.- Criterios de exclusión

- Estudios externos a la región maxilofacial
- Artículos repetidos en bases de datos

4.4.- Participantes

Pacientes estudiados en artículos científicos que presentaron GCCG donde se precisó su estudio mediante marcadores moleculares.

4.5.- Fuentes de información seleccionadas para la búsqueda

Para realizar la búsqueda de artículos relevantes se utilizaron 3 motores de búsqueda

- PubMed/MEDLINE
- SciVerse Scopus
- ISI Web of Science

4.6.- Estrategia de búsqueda

Para poder identificar artículos potencialmente relevantes, las siguientes palabras claves con el fin de poder abarcar la totalidad de la información disponible de manera digital:

- Central giant cell granuloma
- Central giant cell lesion
- Immunohistochemistry
- Jaws

La relevancia de estos términos corresponde a una revisión a partir de su selección en base MeSH, además de considerar su relación directa y atinencia al tema estudiado, identificando su amplio conocimiento de la comunidad científica, valorando además su especificidad tanto al realizar la búsqueda por separado como al realizar la selección de las distintas llaves de búsqueda.

Según el motor de búsqueda, se utilizaron distintas llaves de búsqueda con distintas palabras claves y campos de búsqueda, con el objetivo de abarcar la mayor cantidad de artículos disponibles para no excluir información relevante al tema, según lo que se muestra en la tabla I.

Tabla I: Estrategia de búsqueda.

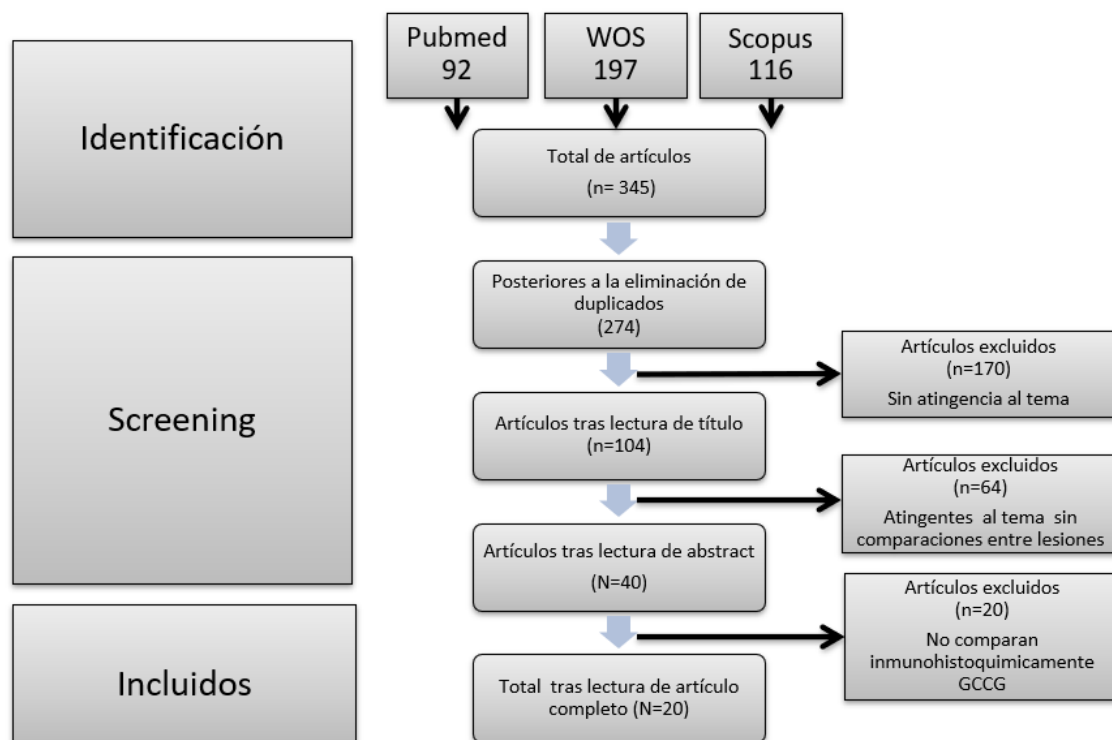
Motor	Llave de búsqueda	Campos
PubMed	"Central giant cell granuloma" AND Immunohistochemistry	Todos los campos
WOS	"Central giant cell granuloma" OR "Central giant cell lesion" AND Immunohistochemistry AND Jaws	Título / abstract
Scopus	"Central giant cell granuloma" OR "Central giant cell lesion" AND Immunohistochemistry AND Jaws	Título / abstract / palabras clave

5- RESULTADOS

5.1.- Búsqueda y selección de artículos

Una vez realizada la primera búsqueda, se obtuvieron un total de 345 artículos los que tras la eliminación de 37 duplicados se redujo el número total de artículos a 308. Posteriormente se llevó a cabo la lectura de título de cada uno de los artículos seleccionados, eliminando un total de 208 debido a su escasa atinencia al tema estudiar, obteniendo un total de 104. Después, a través de la lectura de abstract, se obtuvo un total de 40 artículos con información relevante respecto a inmunomarcadores, los que tras la lectura completa se redujo a un número definitivo de 20 artículos. Dicho proceso se resume en el esquema PRISMA (Figura I)

Fig. I: Esquema PRISMA.



5.2- Artículos seleccionados: Inmuno marcadores estudiados.

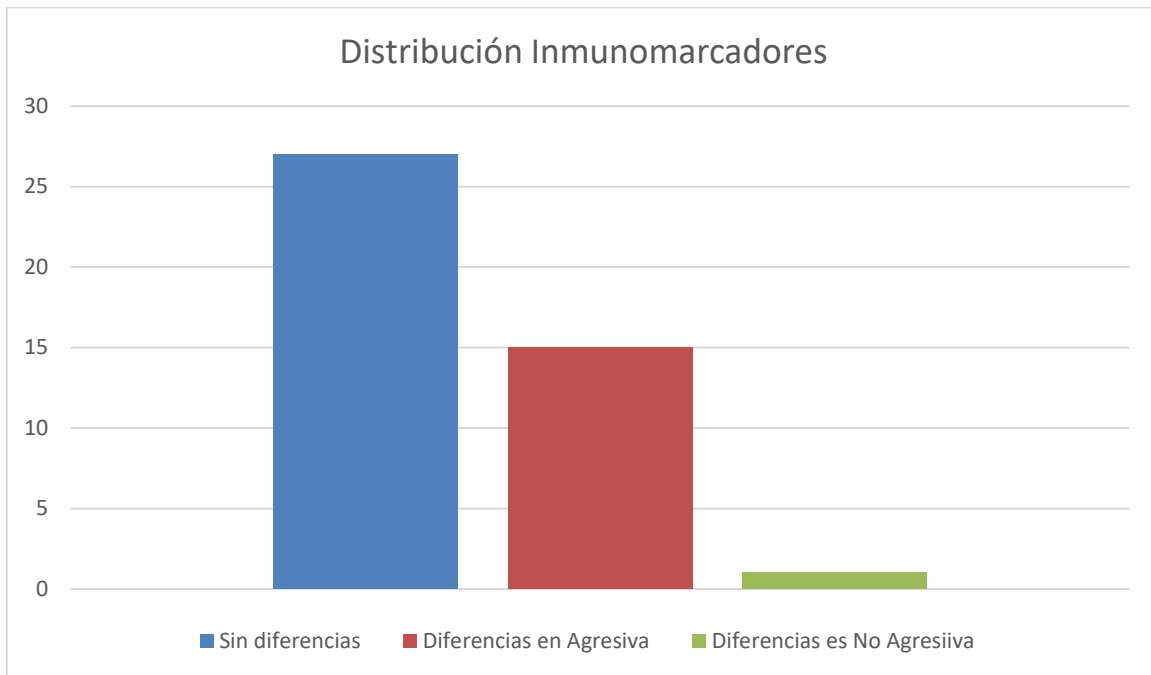
El total de artículos incluidos fue ordenado según año de publicación en orden cronológico; posteriormente se identificaron cada uno de los inmunomarcadores estudiados, así como el total de muestras en estudio, lo que se observa en Tabla I.

Del total de artículos estudiados, se identificaron 43 inmunomarcadores en uno o más artículos. De éstos, solo se encontraron 10 donde se repetía el mismo inmunomarcador. Al tratarse de variables heterogéneas debido a la poca coincidencia entre los mismos inmunomarcadores, la comparación entre los resultados se presenta de manera poco efectiva. Sin embargo, la comparación y estudio de dichos resultados se realizó al agruparlos según el tipo de proceso que se llevaba a cabo al identificar con la inmunohistoquímica.

Tabla I.- Artículos seleccionados ordenados según año de publicación. Se describen el o los inmunomarcadores utilizados en cada uno de los trabajos de investigación, así también como el número total de casos estudiados y comparados, es decir, cantidad de casos de variante agresiva más cantidad de casos de variante no agresiva. La cuarta columna representa el proceso en el cual cada uno de los inmunomarcadores fue agrupado. La quinta columna descrita como “diferenciador” indica de manera dicotómica si es que dichos inmunomarcadores resultaron útiles para poder diferenciar la variante agresiva de la no agresiva.

Autores según año	Inmunomarcadores	N° de casos	Proceso asignado	Diferenciador
Khiavi et al, 2013	SRC	30	Osteolisis	No
Nogeira et al, 2013	P16	24	Supresión tumoral	Si
Tobon et al, 2015	NKFa Y NFKb	68	Osteolisis	Si
Martins et al, 2015	CAR, GR y Osteocalcina	31	Hormonales	No
Maiz et al, 2015	SMA, GR y CAR	35	Hormonales	No
Kahn et al, 2017	CD163 y CD115	67	Células gigantes	Si
Batista et al, 2018	CAR y GR	54	Hormonales	No
Atarbashi et al, 2018	Ciclina D1	16	Regulación ciclo celular	No
Martini et al, 2018	RANKL y OPG	20	Células gigantes	Si
Razabi et al, 2018	CD31 y KI67	50	Múltiple	Si
Yoon et al, 2019	NFACTc1	19	Células gigantes	Si
Melo Muniz et al, 2019	Ciclina D1 y SMA	23	Múltiple	No
Zargaran et al, 2020	CD44 y CD34	30	Múltiple	Si
Sargolzaei et al, 2020	VIII RA y CD68	22	Angiogénesis	Si
Nagar et al, 2020	P63	20	Regulación ciclo celular	No
Melo Muniz et al, 2020	CD68, CD163, CD34, CD105, D2-40, KI67	23	Múltiple	No
Tobon et al, 2021	Tenascina	48	Osteolisis	Si
Alves de Oliveira et al, 2021	WT1, CD31 y CD105	38	Angiogénesis	No
Kelly et al, 2022	Esclerostina	29	Osteolisis	No
Soni et al, 2022	CD34 y SMA	20	Múltiple	Si

Gráfico I: Hallazgos de inmunomarcadores capaces de diferenciar variante agresiva de la no agresiva.



En el gráfico 1 se expresa de manera general la cantidad de inmunomarcadores que no presentaron evidencia de efectividad para poder diferenciar la variante agresiva de la no agresiva en la primera columna. La segunda columna representa el total de inmunomarcadores con evidencia presente en la variante agresiva para poder realizar su diferenciación. La tercera columna muestra un inmunomarcador capaz de diferenciar la variante no agresiva.

5.3.- Distribución de hallazgos según efectividad de marcadores inmunohistoquímicos

Del total analizado, se encontraron estudios que demostraron diferencias en la identificación de la variante agresiva de la no agresiva. Otros en cambio manifestaron que a pesar de presentar diferencias entre los distintos inmunomarcadores, no representaban una eficacia clara debido a los estudios estadísticos realizados. Uno de los estudios analizados demostró diferencias estadísticamente significativas con respecto a biomarcadores útiles para identificar la variante no agresiva, lo que, si bien manifiesta una caracterización molecular distinta entre ambas variables, tiene relación con la ausencia de un marcador inmunohistoquímico ausente en la variante no agresiva. La mayoría de los artículos

demonstraron que es posible diferenciar la variante agresiva de la no agresiva, sin embargo, existe también un gran número de inmunomarcadores que no deberían ser considerados útiles en dicha identificación, por lo que la utilidad de los datos obtenidos refleja no solo qué marcadores podrían ser útiles, sino que también los que han demostrado poca o nula utilidad. Con el fin de poder realizar un análisis comparativo entre los distintos inmuno marcadores encontrados, fue necesario agrupar las distintas tinciones según su objetivo o el tipo de proceso a identificar.

Los marcadores fueron divididos en grupos afines al proceso que se deseaba estudiar, con el fin de obtener parámetros de comparación con respecto a la actividad que pudiera indicar las características de agresividad. Dichos marcadores se agruparon según lo expresado en la tabla 1.

Tabla II: Agrupación de inmunomarcadores según en proceso involucrado, asignando su participación dentro de aquellos que demostraron diferencias vs los que no mostraron diferencias para poder identificar la variable agresiva de la no agresiva.

Proceso	Inmunomarcador	Sin diferencias	Con diferencias	Muestras
Osteolisis	NFKb (55)	0	1	68
	NFKa(55)	0	1	68
	Tenascina (29)	0	1	48
	SRC (5)	1	0	30
	CD44 (38)	0	1	30
	Esclerostina (71)	1	0	29
Glucocorticoides y calcitonina	CTR (31,32, 56)	2	1	120
	GR (31,32, 56)	3	0	120
	Osteocalcina (56)	1	0	31
Supresor tumoral	P16 (36)	0	1	24
Miofibroblastos	SMA (16, 31, 51)	4	0	101

Proceso	Inmunomarcador	Sin diferencias	Con diferencias	Muestras
Formación de Células Gigantes	CD68 (34,50)	1	1	45
	CD163 (34,50)	1	1	90
	NFACTc1 (28)	0	1	19
	RANKL (23)	0	1	20
	OPG (23)	0	1	20
	CD115 (23)	0	1	67
Marcadores linfáticos	D2-40 (23)	1	0	23
Angiogénesis	VIII RA (1)	0	1	22
	WT1 (10)	1		38
	C D31 (10,47)	1	1	88
	CD105 (10,49)	2	0	61
	CD34 (16,38)	1	1	53
Proteínas de regulación	KI67 (47,50)	1	1	73
	Ciclina D1 (51,55)	2	0	39
	P63 (11,50)	2	0	43
Vía de Hedgehog	SHH (11,50)	1	0	23
	GLI1 (11,50)	1	0	23

Es importante destacar que en los artículos donde se estudió más de un inmunomarcador, estos fueron considerados de manera independiente. Cada grupo de inmunomarcadores agrupado en un proceso, se describe a continuación, partiendo por aquellos donde se demostraron marcadores mayormente diferenciales para variante agresiva de la no agresiva:

5.3.1.- Osteolisis

Dentro de los procesos descritos se evaluaron marcadores inmunohistoquímicos capaces de medir la actividad osteolítica celular a través de distintas moléculas presentes en distintas

etapas de dicho proceso. Un 66.7 de ellas demostró tener utilidad en la identificación de la variante agresiva de la no agresiva, mientras que la expresión de la proteína SRC no se demostró útil para la identificación de la variante agresiva de la no agresiva, considerándose clave para otorgar motilidad del citoesqueleto de los osteoclastos, aunque sin relevancia para la diferenciación entre una variable y otra(5). El inmunomarcador esclerostina tampoco mostró diferencias entre la variante agresiva de la no agresiva (gráfico II).

5.3.2.- Supresión tumoral

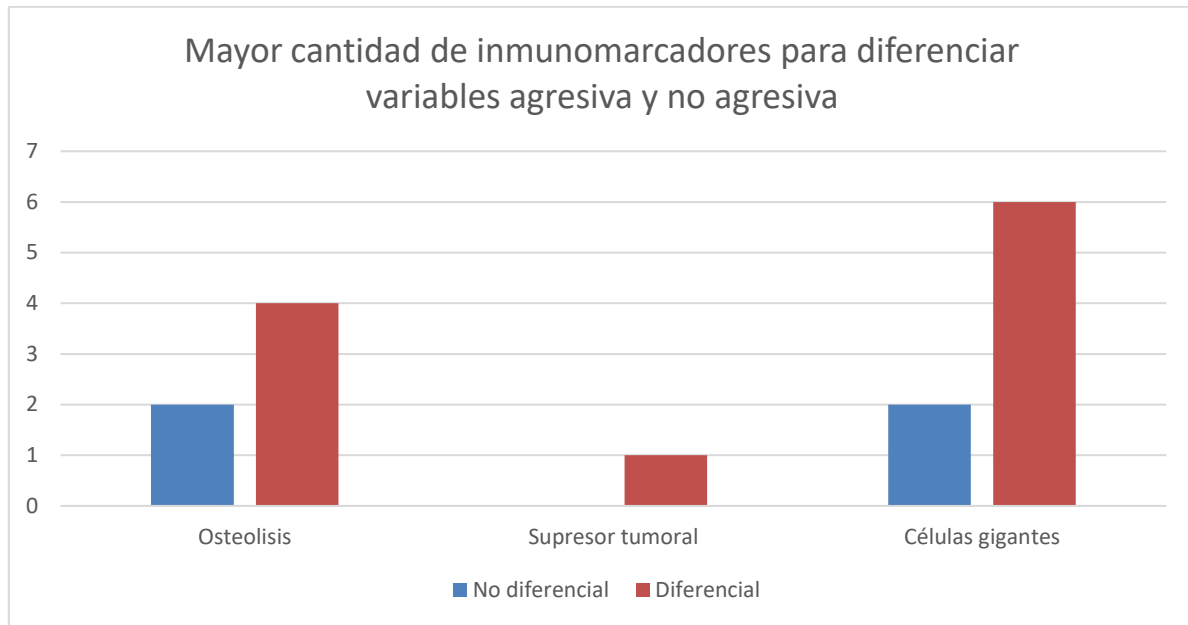
En este caso, se encontró solamente un estudio que utilizó el marcador P16 para poder evaluar la identificación de la variable agresiva. Sin embargo, este solamente se encontró útil para poder identificar la variable no agresiva, al estar presente. Este resultado dista de los demás analizados, ya que es el único que menciona presencia de un inmunomarcador en la variante no agresiva y ausencia en la agresiva (gráfico II).

5.3.3- Formación de células gigantes multinucleadas

Con respecto a dicho ámbito, es posible indicar que junto a los marcadores de osteólisis corresponden a los principales marcadores capaces de hacer diferencias entre ambas variables. En este caso, el total de inmunomarcadores capaces de realizar diferencias corresponde al 75%, aunque es importante destacar que aquellos que fueron considerados como incapaces de realizar algún tipo de diferenciación por unos autores (34) fue todo lo contrario para otros (50) (gráfico II).

Estos tres primeros procesos obtuvieron mayor porcentaje de inmunomarcadores capaces de diferenciar la variable agresiva de la no agresiva, por lo que fueron agrupados en el gráfico II, donde además se explica cada uno de los inmunomarcadores catalogados como diferencial, al ser capaz de identificar las variantes del GCCG.

Gráfico II: Cantidad de inmunomarcadores participantes en el proceso de osteólisis capaces de diferenciar las variables agresiva y no agresiva.



Osteolisis: Sin capacidad de diferenciar: Esclerostina-SRC.
Capaces de diferenciar: NFKb – NFKa – Tenascina- CD44

Supresor tumoral: Capaz de diferenciar: P16

Formación de células gigantes:
Sin capacidad de diferenciar: CD68-CD163
Capaces de diferenciar: CD68-CD163-NFACTc1- RANKL-OPG-CD115.

A continuación, se muestran los distintos grupos donde fueron más prevalentes los inmunomarcadores que no demostraron eficacia para la diferenciación de la variante agresiva de la no agresiva

5.3.4.-Procesos hormonales: Glucocorticoides y Calcitonina

La distribución de inmunomarcadores capaces de identificar la variable agresiva de la no agresiva se demostró bastante dispar en los estudios analizados, encontrándose los inmunomarcadores para receptores de glucocorticoides (GR) y receptores de Calcitonina (CTR) con resultados poco satisfactorios al momento de encontrar inmunomarcadores diferenciales. En este caso, todos los inmunomarcadores resultaron incapaces de diferenciar

una variante de la otra, salvo en el estudio presentado por Martins 2015, donde se indicó que el CTR presentaba diferencias entre una variable y otra (gráfico III).

5.3.5.- Constitutivo: Miofibroblastos

La dificultad en este marcador (SMA) está dada porque no es posible agruparlo con los demás inmunomarcadores, por lo que según los autores quienes realizaron estos estudios, su uso fue mayormente complementario y considerando estructuras afines del conjuntivo como presencia de fibroblastos, entre otras. Los resultados indican que no tiene una relevancia en la identificación de la variable agresiva. Sin embargo, no fue utilizado como inmunomarcador principal. Es importante destacar que su marcación fue positiva fuertemente para todos los casos de GCCG, tanto para la variable agresiva como para la no agresiva, por lo que no demuestra una capacidad para poder diferenciar una variable de otra en el GCCG (gráfico III).

5.3.6.- Angiogénesis

Con respecto a los marcadores de angiogénesis se consideraron las proteínas precursoras propiamente tal, además de los identificadores de tejido vascular. Se consideraron por lo tanto las moléculas involucradas, independiente de la etapa en la formación de vasos sanguíneos. Se observa una tendencia favorable a poder orientar la identificación de las distintas variantes a través de estos marcadores. De todas maneras, la diferencia entre 62.5 y 37.5% corresponde a una de las menores encontradas (gráfico III). En este caso, existieron opiniones transversalmente marcadas entre la capacidad del CD31 y CD34 de tener utilidad en la diferenciación de las variables (10,47) y (16,38)

5.3.7.- Regulación del ciclo celular: Proteínas de regulación

Con respecto a la identificación de distintos inmunomarcadores asociados a la proliferación celular, vale la pena indicar que fueron estudiados no por si solos, si no que como complemento de otro inmunomarcador, indicando que se busca establecer la replicación de

una célula en especial, no tan solo replicación celular como tal. Sin embargo, se encontraron en su mayoría negativos para la identificación de las variantes agresiva y no agresiva. Solamente un estudio mostró la capacidad de KI67 de demostrarse distinto entre una variable y otra (50) (gráfico III).

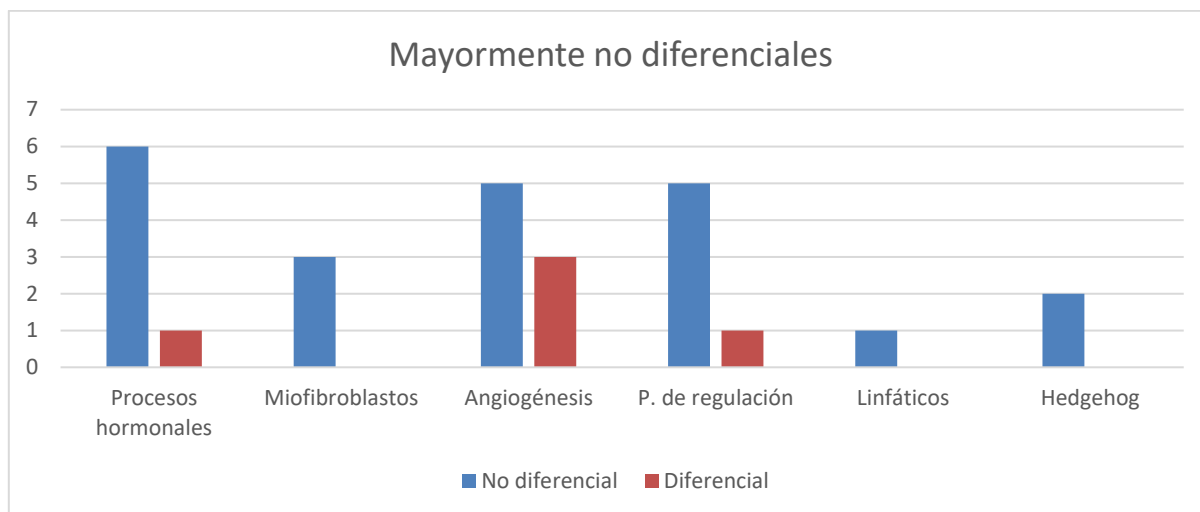
5.3.8.- Marcadores linfáticos

Solamente se realizó un estudio que considerada presencia de vasos linfáticos, los que no resultaron relevantes al momento de poder diferenciar las variantes agresiva de la no agresiva entre si, utilizando solamente D2-40 (gráfico III).

5.3.9.- Señalización: Vía de Hedgehog

La bibliografía no entregó ningún marcador útil como diferencial de agresividad. Solamente se encontró un estudio que investigaba la marcación de la vía de Hedgehog, aunque a través de proteínas separadas (gráfico III).

Gráfico III: Cantidad de inmunomarcadores participantes en el proceso de proliferación celular capaces de diferenciar las variables agresiva y no agresiva.



Procesos hormonales: Incapaces de diferenciar: CTR
Capaces de diferenciar: CTR -GR -Osteocalcina

Miofibroblastos: Incapaz de diferenciar: P16

Angiogénesis: Incapaces de diferenciar: WT1-CD31- CD105-CD34
Capaces de diferenciar: VIII RA- CD31- CD34

Proteínas de regulación: Incapaces de diferenciar: KI67- Ciclina D1- P63
Capaces de diferenciar: KI67

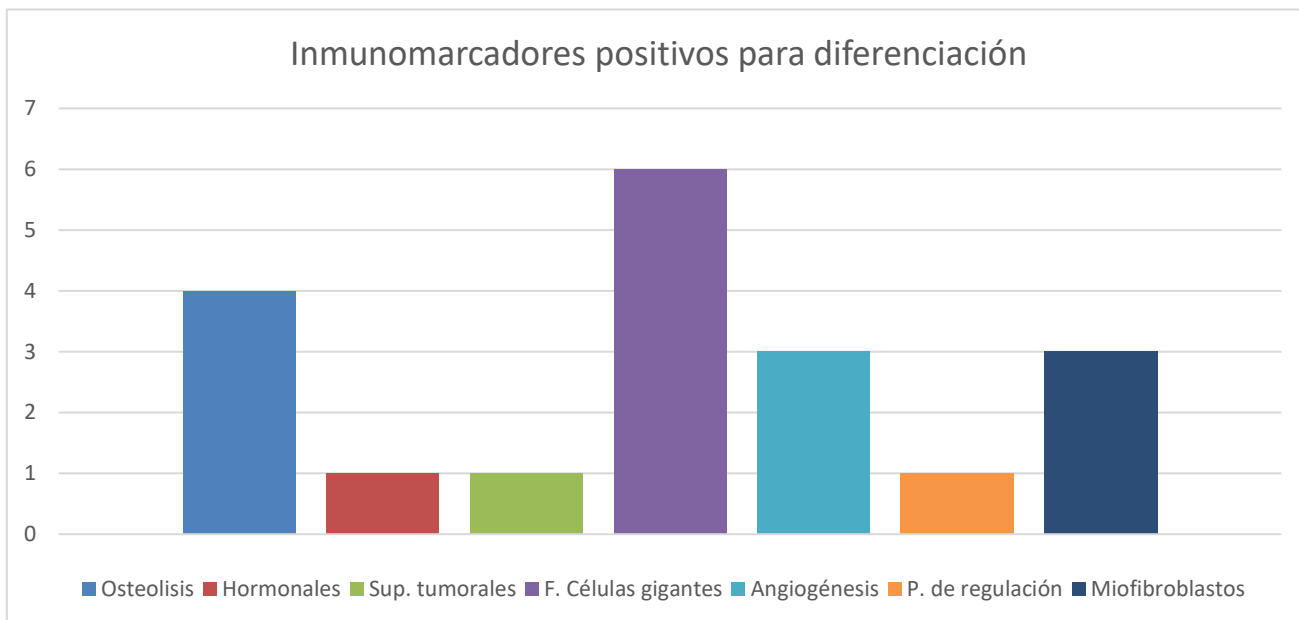
Marcadores linfáticos: Incapaces de diferenciar: D2-40

Vía de Hedgehog: Incapaces de diferenciar: SHH-GLI1

Del total de inmunomarcadores encontrados, se contabilizaron los que resultaron positivos para la diferenciación de la variante agresiva de la no agresiva, con el objetivo de poder obtener datos de utilidad que pudieran ser considerados como herramienta o como nuevos temas de investigación en el futuro, ya sea de manera individual o en conjunto.

De esta manera, el grupo de formación de células gigantes multinucleadas y angiogénesis lideran la cantidad de inmunomarcadores estudiados que resultaron positivos para la identificación de la variante agresiva de la no agresiva, recordando que uno de los marcadores resultó identificable solamente en la variante no agresiva.

Gráfico IV: Cantidad de inmunomarcadores participantes capaces de diferenciar la variante agresiva de la no agresiva según el proceso en el que participa.



Del total de inmunomarcadores positivos, el proceso que representa la mayor cantidad capaces de diferenciar la agresividad corresponde al de formación de células gigantes, seguido por el de osteólisis. Este resultado tiene sentido, considerando que se trata de procesos muy parecidos entre ellos. El proceso de angiogénesis corresponde a la tercera mayoría, sin embargo la cantidad de estudios encontrados dentro de este mismo proceso, como incapaces de realizar diferencias en la agresividad hacen que este resultado pueda parecer engañoso.

6.- Discusión

Dentro de la comunidad científica, existe consenso en que la predicción del comportamiento del GCCG resulta altamente desafiante a través de la histopatología. Sin embargo, algunos autores sugieren la posibilidad de orientar la diferenciación entre la variante agresiva y la no agresiva del GCCG basándose en características histológicas específicas. A pesar de los estudios publicados, resalta que la capacidad de la histopatología para predecir con precisión el comportamiento y la agresividad del GCCG sigue siendo limitada. Esto subraya la

necesidad de explorar otros enfoques diagnósticos y predictivos, como el análisis molecular, para mejorar la precisión en la diferenciación entre las variantes agresivas y no agresivas del GCCG.

Durante décadas, la distinción entre el TCCG y el GCCG ha sido objeto de un debate continuo en la comunidad científica. Históricamente, numerosos investigadores han explorado las similitudes y diferencias entre estos dos tipos de tumores en términos de sus características histológicas. Algunos argumentaban que estas entidades representaban variantes de la misma enfermedad, mientras que otros destacaban las divergencias que las definían como entidades distintas. Esta controversia ha generado una rica literatura científica que refleja la complejidad de la clasificación y comprensión de estos tumores óseos, y continúa siendo un área de interés y debate en el campo de la patología musculoesquelética.(11).

La interacción entre los macrófagos y las células gigantes multinucleadas es un tema para tomar en cuenta tanto en la inmunología como en la patología ósea. Los macrófagos, células especializadas en la fagocitosis, tienen un papel esencial en la respuesta inmune innata y en regular la inflamación. Su capacidad de polarizarse hacia diferentes fenotipos, proinflamatorios y antiinflamatorios, muestra su adaptabilidad funcional en varios contextos fisiológicos y patológicos. Las células gigantes multinucleadas, que se caracterizan por la fusión de monocitos o macrófagos, desempeñan un papel destacado en la resorción ósea y la remodelación tisular de manera paralela.(33)

En el GCCG se destaca la importancia de la interacción entre macrófagos y células gigantes multinucleadas. Es de conocimiento transversal la importante contribución de los macrófagos en el desarrollo del GCCG, que es facilitada por el reclutamiento y activación de monocitos que luego se fusionan para producir células gigantes multinucleadas en el entorno tumoral. Este proceso es importante en la formación de hueso y su renovación, al promover el crecimiento local del GCCG y su efecto destructivo sobre el hueso cercano. También se afirma que la actividad osteoclástica de las células gigantes multinucleadas podría tener un impacto significativo en la recurrencia y progresión de la enfermedad. Por lo tanto, es de

tremenda importancia comprender la interacción entre los macrófagos y células gigantes multinucleadas en el contexto del GCCG para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas que modulen esta respuesta inmune anómala y mejoren los resultados clínicos de los pacientes afectados(1).

Existe evidencia que afirma que dependiendo del medio ambiente, los macrófagos derivados de SF-1r pueden evolucionar en células con fenotipo anti inflamatorio (CD163) o en pro inflamatorias (CD68) (56).

La presencia de CSF-1 conduce a la diferenciación de los macrófagos hacia la vía de CD163, una ruta asociada a la promoción de la agresividad tumoral. Esta interacción entre CSF-1 y los macrófagos CD163 positivos resalta un papel crucial de esta citoquina en el microambiente tumoral, potencialmente contribuyendo a la progresión de las lesiones de células gigantes. Además, se ha demostrado que CSF-1 desempeña un papel crítico en la generación, maduración y supervivencia de los osteoclastos, células especializadas en la resorción ósea. Este hallazgo sugiere un posible mecanismo mediante el cual la regulación anómala de CSF-1 podría influir no solo en la proliferación de células gigantes, sino también en la remodelación del tejido óseo circundante, lo que podría contribuir aún más a la patogénesis y la agresividad de estas lesiones.(34)

Autores como Kahn et al 2017 refuerzan la teoría de que las alteraciones en los macrófagos que podrían dar origen a las lesiones de células gigantes están estrechamente relacionadas con la traslocación del gen CSF1, que conduce a una sobreexpresión en la producción de la proteína resultante, CSF-1. Esta sobreexpresión provoca un reclutamiento significativo de células que expresan el receptor CSF-1, también conocido como CSF-1R (CD115). Estas células positivas para CSF-1R provienen del linaje de monocitos de la médula ósea, que posteriormente se diferencian en células con fenotipos de macrófagos u osteoclastos. Además, en el contexto de otras lesiones, como la Sinovitis villonodular pigmentada, se ha observado que la aberración en el cromosoma 1p13 y la actividad del factor estimulante de colonias 1 (CSF-1) también están implicadas en la patogénesis. Esto sugiere un vínculo entre

las anomalías en la regulación de CSF-1 y el desarrollo de lesiones proliferativas de células gigantes en diversas localizaciones del cuerpo.(57)

El debate con respecto de si el GCCG representa un proceso reactivo o neoplásico ha generado constantes controversias en la literatura médica. Estas dos perspectivas presentan argumentos sólidos respaldados por evidencia clínica y molecular, lo que muestra la complejidad de esta enfermedad, demostrando fundamentos desde ambas posturas. Dicho debate y su historia, es representado en publicaciones como las de Galila y Johnson en 1981, quienes respaldan un proceso reactivo. A pesar que el tiempo transcurre y existen nuevas actualizaciones como la de Ramesh et al 2020, no existen argumentos suficientes para hacer afirmaciones de forma fehaciente.

Una de las sugerencias de la teoría reactiva es que el GCCG es una respuesta no neoplásica del tejido óseo a varios estímulos como trauma, infección o cambios hormonales. Se dice que la presencia de células multinucleadas gigantes y células inflamatorias en el GCCG refleja una reacción local del tejido óseo ante estos estímulos. También, la falta de mutaciones genéticas recurrentes comunes en los tumores sólidos respalda esta visión(58).

Zargarán et al el 2019 tienen una postura distinta a la descrita, donde la teoría neoplásica postula que el GCCG es una entidad clonal derivada de una proliferación anormal de células mesenquimales, con características histológicas y moleculares que sugieren un proceso tumoral. Por otro lado, Se han observado aberraciones cromosómicas y mutaciones genéticas en algunas células del GCCG, lo que apoya la noción de una proliferación clonal. Asimismo, esta perspectiva también es respaldada por la capacidad de recurrencia local después de la cirugía y la posibilidad de transformación maligna en casos raros(38).

Según Sargolzaei et al el 2018, resulta difícil clasificar definitivamente el GCCG, ya que en muchos casos presenta características intermedias entre un proceso reactivo y neoplásico. Es importante resaltar esto. Es necesario un enfoque multidisciplinario que integre datos clínicos, radiológicos, histopatológicos y moleculares para lograr un diagnóstico preciso y

una estrategia terapéutica óptima, dado la variabilidad en la presentación clínica y los hallazgos histopatológicos.(1)

Sin el afán de quitar importancia a este tema de discusión, lo más importante es el seguir investigando esta compleja entidad para mejorar nuestra comprensión y abordaje clínico del GCCG, ya que la distinción entre un proceso reactivo y neoplásico puede tener implicaciones significativas en el manejo clínico y el pronóstico del paciente.

Además, la dificultad en predecir el comportamiento del GCCG a través de la histopatología plantea desafíos significativos en el manejo clínico de esta enfermedad. Aunque se han propuesto ciertas características histológicas como indicadores de agresividad, como el mayor contenido de células gigantes multinucleadas, estas observaciones no siempre son consistentes y pueden variar entre diferentes estudios y patólogos. Esta variabilidad en la interpretación histológica resalta la necesidad de contar con herramientas complementarias para una evaluación más precisa del GCCG y una mejor estratificación del riesgo para los pacientes. Nuestra revisión bibliográfica arrojó que se han realizado múltiples intentos para poder determinar el rol y la función de las células gigantes multinucleadas, mediante inmunohistoquímica, encontrando que no existen marcadores histológicos que puedan predecir el comportamiento biológico de estas lesiones a partir de dicha identificación de manera concreta, al igual como lo realizaron Soni et al 2022, aunque en postura completamente opuesta existen autores que afirman poder orientar la diferenciación de la variante agresiva, considerando que histológicamente, en el GCCG agresivo pueden observarse mayor contenido y tamaño de células gigantes multinucleadas(13).

En este sentido, el desarrollo de biomarcadores moleculares y genéticos podría representar una estrategia prometedora para mejorar la precisión diagnóstica y predictiva del GCCG. La identificación de marcadores moleculares específicos asociados con la agresividad del GCCG podría proporcionar una evaluación más objetiva y reproducible de su comportamiento biológico. Estos biomarcadores podrían incluir alteraciones genéticas, como mutaciones en genes de la vía RAS/MAPK, así como expresión diferencial de proteínas relacionadas con la proliferación celular, la invasión y la angiogénesis.

Estos hallazgos en conjunto destacan la complejidad de la angiogénesis en los tumores óseos y enfatizan la importancia de llevar a cabo más investigaciones para comprender mejor los mecanismos subyacentes a estas diferencias observadas por ejemplo en la expresión de CD105. Este mayor entendimiento podría tener implicaciones importantes para el desarrollo de enfoques terapéuticos dirigidos a la angiogénesis en el tratamiento del GCCG y del TCCG, así como también de otros tumores óseos relacionados(49).

Además, es fundamental considerar el papel de la radiología y la imagenología en la evaluación del GCCG. En su artículo del año 2011, Jadu et al indicaron que la utilización de técnicas avanzadas de imagen, como la resonancia magnética y la tomografía computarizada, puede proporcionar información valiosa sobre la extensión del tumor, su relación con estructuras circundantes y la presencia de características radiológicas sugerentes de agresividad. La combinación de hallazgos histológicos, moleculares y radiológicos podría permitir una evaluación integral y multimodal del GCCG, mejorando así la capacidad de los clínicos para tomar decisiones informadas sobre el manejo y tratamiento de esta enfermedad(18). Considerando que actualmente la imagenología ha avanzado de manera considerable, factores como la calidad de imagen y la resolución de contraste aportan aún mas información para poder orientar el diagnóstico preliminar(59).

Migueta et al el 2022 indican que es importante considerar el papel de los estudios genéticos en la comprensión del GCCG. Se ha observado que la alteración más común se encuentra en el gen NF1, tanto en su forma somática como constitucional (6). Esto sugiere una posible contribución genética en el desarrollo del GCCG. Es relevante destacar que el GCCG se ha descrito en pacientes con condiciones genéticas como la Neurofibromatosis, el síndrome de Noonan, Querubismo y síndrome de RAMON, todos los cuales presentan alteraciones en la vía RAS/MAPK.(8)

Además, complementando esta vía, autores como Hernandez et al 2022 observaron que el GCCG puede estar asociado con mutaciones en otros genes de la vía de señalización RAS/MAPK, como BRAF y MAP2K1. Esta conexión genética sugiere la posibilidad de que

estas mutaciones contribuyan a la patogénesis del GCCG, aunque se requiere más investigación para comprender completamente su papel y su impacto clínico(20).

Resulta clave considerar que las lesiones fibro óseas y el GCCG comparten no solo características histológicas similares, sino también ciertos factores moleculares y de expresión génica. Chračanovic et al 2014 observaron que ambas entidades presentan una sobreexpresión de genes implicados en la vía de señalización RAS/MAPK, como BRAF y MAP2K1, lo que sugiere una posible conexión molecular entre ellas. Sin embargo, la naturaleza exacta de esta conexión y su relevancia clínica aún no están completamente esclarecidas(15).

Sin embargo, es importante señalar que los estudios genéticos en relación con el GCCG aún son limitados y la comprensión de las implicaciones clínicas de estas mutaciones es incompleta. Aunque se han identificado estas asociaciones genéticas, no hay conclusiones definitivas sobre su papel en la patogénesis del GCCG. Se necesitan más investigaciones que exploren la relación entre las alteraciones genéticas y las características clínicas del GCCG para mejorar nuestra comprensión de su etiología y guiar el desarrollo de enfoques terapéuticos más específicos y efectivos para esta enfermedad.(7)

En relación con la genética y como ejemplo en otras entidades, existe además otra lesión dentro de los diferenciales, conocida como Sinovitis villonodular pigmentada, la cual corresponde a un tumor poco frecuente de las articulaciones. En este caso, también se manifiesta una variable agresiva y no agresiva; sin embargo, se ha descubierto que el origen de esta alteración corresponde a una aberración en el cromosoma 1p13, demostrando que se trata además del factor colono estimulante 1 como el responsable de origen.(34).

La investigación sobre la microvasculatura en el contexto de las lesiones ha revelado una interesante heterogeneidad en la composición y la madurez de los vasos sanguíneos, tanto en la periferia como en el centro de las lesiones. En nuestra revisión destacan la cantidad de inmunomarcadores referente a la angiogénesis que se están estudiando. Este fenómeno ha sido cuidadosamente examinado por expertos como Matos y colaboradores, quienes han

realizado importantes observaciones sobre la expresión de colágeno tipo IV en los vasos sanguíneos presentes en las profundidades de las lesiones. Estos hallazgos sugieren que la vascularización en estas áreas específicas puede estar menos desarrollada en comparación con la región periférica de las lesiones. En esta discusión, exploraremos cómo estas diferencias en la estructura y función vascular proporcionan información sobre la complejidad de la respuesta vascular en entornos patológicos y sus implicaciones para la terapia y la curación de tejidos afectados.(1)

En el caso del GPCG como diferencial, puede ser que una mayor expresión de CD105 en el GPCG en las áreas periféricas indique un proceso de angiogénesis más activo o una respuesta vascular adaptativa específica a las características locales del microambiente tumoral. Las diferencias en la expresión de CD105 entre los tipos de tumores y su tejido circundante generan preguntas intrigantes sobre cómo se produce la formación de nuevos vasos sanguíneos en el contexto del GPCG, y su posible influencia en el origen y desarrollo clínico de estos tumores (49).

Grad-Arkish et al 2021 indican que es relevante señalar que el estudio de entidades similares al osteosarcoma en relación con las lesiones fibro óseas en los huesos maxilares arroja luz sobre la conexión entre estas lesiones y el GCCG. La observación de un desarrollo sincrónico entre el GCCG y las lesiones fibro óseas sugiere una posible relación patológica entre estas entidades. Sin embargo, es importante destacar que tanto el origen como la patogenia de estas lesiones siguen siendo en gran medida desconocidos. Esta falta de comprensión subraya la complejidad de estas entidades y la necesidad de investigaciones adicionales para elucidar sus mecanismos subyacentes. El esclarecimiento de los factores que contribuyen al desarrollo y progresión del GCCG y las lesiones fibro óseas no solo podría mejorar nuestra comprensión de estas enfermedades, sino también conducir al desarrollo de estrategias terapéuticas más efectivas y dirigidas.(22)

El origen del GCCG ha sido relacionado con procesos reparativos después de inflamación o traumatismos por autores como Hernandez et al 2022 (20). Es importante considerar que el termino GCCG fue utilizado por Jaffe en 1953 para distinguirlo de TCCG de huesos largos,

apoyado en la descripción histopatológica de presencia de células gigantes tras un traumatismo o hemorragia, lo que ha sido reforzado por Soni et al 2022 (16). La controversia con respecto a la etiología del GCCG permanece en el tiempo, ya que hay autores como Paulo et al 2022, que indican que puede tratarse de un resultado de un proceso reactivo, infeccioso e incluso inflamatorio(60).

En un comienzo, la diferenciación con otras entidades similares en el estudio celular demostró múltiples dificultades en poder definir la agresividad mediante histopatología y marcadores, incluso considerando parámetros morfométricos, análisis de marcación en marcadores de proliferación celular, número de células gigantes multinucleadas y aumento en el número de mitosis(3), enfocando incluso la investigación en la presencia de tejido osteoide en GCCG, aunque con el objetivo de compararlo con el TCCG(2); lamentablemente, este tipo de comparaciones no arroja mucha información acerca de las caracterizaciones biológicas en las subpoblaciones del TCCG(6).

Migueta et al 2022, demostraron a través de la secuencia sanguínea, la micro disección de GCCG y cultivo primario celular, que en el TCCG y en GCCG las mutaciones están restringidas a las células mononucleares del estroma. Estudiaron además la diferenciación osteogénica de las células estromales, a través de la cuantificación de la mineralización de la matriz extracelular, la actividad de la fosfatasa alcalina y la expresión genética de marcadores de diferenciación de osteoblastos. Otros autores en relación con estudios genéticos en cambio indican que El rol del gen H3.3 no tiene relación con las lesiones de células gigantes, ya que resultó sin expresión al estudiarlo y compararlo entre lesiones agresivas y no agresivas, por lo que no existiría un rol en la patogénesis. Si resulta útil para el TCCG, donde si tiene expresión positiva(10). Existen autores en cambio, que indican que el desbalance de p63 podría ser la causa de la patogénesis, encontrándose en el cromosoma 11 la aberración responsable de la heterogeneidad intra tumoral(11).

La distinción entre el TCCG y el GCCG radica en la presencia de la mutación del gen H3F3A, exclusivamente detectada en el TCCG y no en el GCCG. Es importante subrayar que estas

dos condiciones no son variantes de una misma enfermedad que se manifiestan en diferentes sitios del cuerpo, sino entidades clínicas completamente diferentes(34).

La inmunodepresión de RANK y RANKL en casos de GCCG indica un papel principal en el desarrollo de esta enfermedad. Se propone que las células gigantes multinucleadas se generan a partir de células mononucleares circulantes reclutadas hacia el estroma rico en células fusadas. En este proceso, las células estromales que expresan RANKL interactúan específicamente con los precursores de osteoclastos mononucleares que expresan RANK. (23)

Ya que las células gigantes comparten características con los osteoclastos, la formación y actividad osteoclástica parecen tener un papel importante en la expansión osteolítica asociada al GCCG. Se plantea la posibilidad de controlar esta expansión osteolítica mediante agentes terapéuticos que interfieren con la interacción entre RANK y RANKL(2).

Martini et al 2018 proponen que Entre los posibles candidatos se incluyen la osteoprotegerina y el AMG/162, que funcionan como inhibidores de esta interacción. La osteoprotegerina previene la unión de RANKL a RANK al unirse como una proteína soluble, lo que bloquea la activación de los precursores de osteoclastos. De manera alternativa, el AMG/162 es un anticuerpo monoclonal que se enfoca específicamente en RANKL para evitar su interacción con RANK(23).

Al bloquear la vía RANK/RANKL, estas terapias podrían detener la formación y función de los osteoclastos, disminuyendo así la resorción ósea y el avance del GCCG. Ofreciendo nuevas posibilidades terapéuticas, esta estrategia representa un enfoque prometedor para el tratamiento de esta enfermedad que podría mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes afectados. A pesar de la evidencia recabada, autores como Hosur et al 2028 indican que aún así, se requieren más investigaciones para verificar la efectividad y seguridad de estas estrategias en el marco clínico del GCCG(2).

Por otra parte, la interacción del factor VIII-RA en la osteoclastogénesis a través de la regulación de OPG, RANK y RANK-L ha sido objeto de estudio por Baud'huin et al.,

quienes exploraron el papel de este factor de coagulación en la formación de osteoclastos. Sus hallazgos sugieren que el factor VIII-RA puede influir en la osteoclastogénesis mediante su interacción con OPG, una proteína que actúa como un inhibidor natural de la formación de osteoclastos al bloquear la señalización de RANK-L.

En este estudio, se demostró que la interacción entre el factor VIII-RA y OPG puede conducir a la inhibición de la osteoclastogénesis inducida por RANK-L. Considerando la importancia de OPG, RANK y RANK-L como componentes esenciales en la formación y activación de osteoclastos, estos hallazgos sugieren un posible mecanismo mediante el cual el factor VIII-RA podría modular la resorción ósea y el desarrollo de lesiones de células gigantes(1).

La implicación de esta interacción en la patogénesis del GCCG abre nuevas posibilidades para el desarrollo de enfoques terapéuticos innovadores. Al comprender cómo el factor VIII-RA puede influir en la formación y actividad de los osteoclastos a través de la regulación de OPG, RANK y RANK-L, se pueden explorar nuevas estrategias terapéuticas que se enfoquen en esta vía específica(44).

Por lo tanto, este estudio resalta la importancia de investigaciones adicionales para especificar la correlación entre el factor VIII-RA y la osteoclastogénesis, con el objetivo de desarrollar enfoques terapéuticos más eficaces y específicos para el tratamiento de las lesiones de células gigantes. Estas investigaciones podrían proporcionar una base sólida para el desarrollo de nuevas modalidades de tratamiento que aborden directamente los mecanismos subyacentes de la enfermedad y mejoren los resultados clínicos para los pacientes afectados por GCCG.

Con respecto a la diferenciación con otras entidades, resalta la importancia de considerar la variabilidad en las características histológicas y moleculares del GCCG, lo que puede afectar su diagnóstico y manejo clínico. La similitud entre el GCCG y el fibroma no osificante óseo plantea interrogantes sobre la posible continuidad histogenética entre estas dos entidades y la necesidad de investigar más a fondo sus similitudes y diferencias. La presencia de mutaciones restringidas a una subpoblación pequeña de células mononucleares sugiere la

existencia de heterogeneidad genética dentro del GCCG, lo que puede tener implicaciones en su biología tumoral y en la respuesta al tratamiento. Estos hallazgos subrayan la importancia de abordar el GCCG desde una perspectiva integral que considere tanto sus características histológicas como moleculares para mejorar nuestra comprensión de su patogénesis y guiar el desarrollo de estrategias terapéuticas más precisas y efectivas. (5)

Existe una posible relación entre las lesiones fibro óseas y el GCCG, respaldando la hipótesis de que estas entidades pueden compartir una vía patogénica común. La presencia de estromas fibro celulares con inducción de tejido osificante, aunque sin ribetes osteoblásticos evidentes, es una característica histológica compartida entre las lesiones fibro óseas y el GCCG. Sin embargo, en el caso del GCCG, la matriz está típicamente compuesta por tejido fibro celular hemorrágico junto con la presencia de células gigantes multinucleadas, y en muchos casos se observa una clara inducción a la formación ósea. Este fenotipo histológico distintivo del GCCG podría reflejar diferencias en la regulación molecular y en la composición de la matriz extracelular en comparación con las lesiones fibro óseas(22).

Es particularmente interesante destacar la expresión difusa de STAB2 observada en los casos donde se detectó el desarrollo de GCCG en sincronía con lesiones fibro óseas, independientemente de la cantidad de osteoide producido. Esta observación plantea la hipótesis de que STAB2 podría desempeñar un papel importante en la patogénesis del GCCG, posiblemente mediando la interacción entre las células tumorales y la matriz extracelular.

La expresión de SATB2 está estrechamente relacionada con la regulación de procesos biológicos clave, incluyendo la osteogénesis y la regeneración ósea. Como factor de transcripción, SATB2 tiene la capacidad de interactuar y enlazarse con reguladores importantes de la osteoblastogénesis, como los genes RUNX2 y ATF4. Estos genes son conocidos por su papel clave en la diferenciación y la función de los osteoblastos, las células responsables de la formación ósea. SATB2 también ejerce una influencia negativa sobre genes como hOX2, que son inhibidores potentes de la formación ósea, lo que resulta en la promoción de la diferenciación de los osteoblastos y la formación de nuevo tejido óseo(22).

Es importante destacar que la expresión difusa de STAB2 en casos de GCCG asociados con lesiones fibro óseas plantea interrogantes sobre el papel de este receptor en la patogénesis de estas entidades. STAB2, un receptor para el ácido hialurónico y otros componentes de la matriz extracelular podría estar implicado en la regulación de la angiogénesis, la migración celular y la interacción célula-matriz, todos procesos clave en el desarrollo y progresión del GCCG. Sin embargo, la función específica de STAB2 en el contexto del GCCG y su relación con las lesiones fibro óseas requieren una investigación más detallada.(10)

Sin embargo, hasta la fecha, la información recopilada en estudios relacionados con el GCCG no proporciona evidencia sobre la marcación de SATB2 en esta enfermedad. Aunque SATB2 se utiliza comúnmente para la identificación de osteosarcomas y para diferenciar entre lesiones fibro óseas, su potencial utilidad como marcador en el GCCG no ha sido evaluada completamente. La falta de datos sobre la expresión de SATB2 en el GCCG destaca la necesidad de investigaciones adicionales que exploren el perfil de expresión de este marcador en esta enfermedad específica. Esto podría proporcionar información valiosa sobre los mecanismos subyacentes del GCCG y podría tener implicaciones en el diagnóstico y la estratificación del riesgo en pacientes con esta enfermedad.(61)

Los avances tecnológicos en el campo de la patología han abierto nuevas oportunidades para mejorar la objetividad y reproducibilidad en la evaluación del GCCG(28). La incorporación de programas informáticos especializados para el cálculo de porcentajes o recuentos de marcadores podría proporcionar una visión más objetiva y, por lo tanto, más comparable dentro del mismo estudio, lo que aumentaría la confiabilidad de los resultados y las posibilidades de comparación con estudios similares. Esto es especialmente relevante en el caso del recuento y comparación de marcadores como la microvascularidad y los miofibroblastos, los cuales han sido objeto de estudio en relación con la agresividad del GCCG(16).

El estudio de Kumta et al el 2003 indica que se ha explorado la relación entre la agresividad del GCCG y la microvascularidad y actividad miofibroblástica, utilizando métodos de

análisis cuantitativo. Aunque algunos autores han establecido que tanto la vascularidad como la actividad proliferativa juegan un papel clave en el crecimiento tumoral y la invasividad, otros estudios sugieren que estas asociaciones pueden ser más complejas y estar influenciadas por una serie de factores adicionales, incluidas las características genéticas y moleculares del tumor(24). Dicha afirmación fue reafirmada por Oliveira et al 2018, donde se indicó que la evaluación de marcadores angiogénicos en variantes agresiva y no agresiva podrían contribuir a definir el comportamiento biológico del GCCG y poder encaminar los tratamientos hacia algunos menos invasivos(10).

El estudio de la angiogénesis realizado por Sargolzaei el 2018 revela conexiones interesantes con la actividad del complejo factor VIII-RA y su implicación en la remodelación ósea dentro de esta enfermedad. Se ha observado que el factor VIII-RA, además de su participación en la coagulación sanguínea, tiene un impacto en la angiogénesis al promover la formación y estabilización de los nuevos vasos sanguíneos. Esta actividad del factor VIII-RA en la angiogénesis puede tener implicaciones importantes en el contexto del GCCG, donde el suministro de sangre es necesario para el crecimiento y la viabilidad del tumor.

En relación con la actividad directa del factor VIII-RA sobre la osteoclastogénesis y su papel en la remodelación ósea, se plantea una interesante interacción con la angiogénesis en el GCCG. Se ha sugerido que la formación de nuevos vasos sanguíneos en el microambiente tumoral no solo proporciona nutrientes y oxígeno para el crecimiento celular, sino que también puede influir en la dinámica ósea del GCCG(44).

Por un lado, la angiogénesis excesiva puede inducir la formación de tejido óseo desorganizado y anormal, contribuyendo así al daño óseo observado en el GCCG. Por otro lado, la remodelación ósea provocada por la actividad osteoclástica de los osteoclastos estimulados por el factor VIII-RA puede desencadenar respuestas angiogénicas adicionales para proporcionar un suministro adecuado de sangre y nutrientes al tejido en remodelación.

En conjunto, estas interacciones entre el factor VIII-RA, la angiogénesis y la remodelación ósea resaltan la complejidad del microambiente tumoral en el GCCG y sugieren posibles puntos de intervención terapéutica para modular el crecimiento y la progresión del tumor.(1)

La observación de una alta expresión de VIII RA en los vasos sanguíneos periféricos a las lesiones estudiadas en el GCCG es uno de los hallazgos más intrigantes en la investigación realizada por Sargolzaei et al. No obstante, la expresión fue mucho menor en los vasos sanguíneos que se formaron en el centro de las lesiones. La distribución del factor VIII RA sugiere una discrepancia con la vascularización de las lesiones de GCCG(1).

Varias implicaciones interesantes sobre la naturaleza del GCCG y su microambiente tumoral son planteadas por la participación del VIII RA, como lo indica Baud'huin desde el año 2009. La elevada expresión de VIII RA en los vasos sanguíneos periféricos indica un entorno propicio para la angiogénesis, que es el proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de los ya existentes. La angiogénesis periférica aumentada podría ser un indicador de una respuesta inflamatoria más intensa en el área circundante a las lesiones, posiblemente debido a la presencia de células inflamatorias y la liberación de factores angiogénicos.(44)

En los vasos sanguíneos centrales de las lesiones, la menor expresión de VIII RA podría indicar un entorno menos propenso a la angiogénesis y posiblemente más inactivo en el centro de los granulomas. Esta observación podría indicar que hay una disparidad en la composición celular y la actividad metabólica entre las regiones periféricas y centrales de las lesiones de GCCG.

Estos descubrimientos en conjunto sugieren que el factor VIII RA podría desempeñar un papel en la regulación de la angiogénesis y la respuesta inflamatoria en el GCCG. La distribución diferencial de VIII RA en los vasos sanguíneos periféricos y centrales podría ofrecer información sobre la dinámica del microambiente tumoral en esta enfermedad, así como abrir nuevas vías de investigación para comprender mejor su patogénesis y potencialmente identificar nuevos enfoques terapéuticos dirigidos a su diagnóstico y tratamiento precoz.(1,44)

Por otra parte, los componentes de vía de Hedgehog, ciclina D1 y SMA como componentes de GCCG no han reportado una relación directa con la agresividad, aunque la SMA ha tendido a tener una mayor inmuno reactividad, agregando además que debe ampliarse la investigación con respecto a la vía de Hedgehog (62). Respecto específicamente a SMA, el estudio de los miofibroblastos, hay que entender que se trata de fibroblastos con características similares a la de la musculatura, ya que presentan un aparato contráctil por la SMA es un marcador útil para estas células. De acuerdo con estudios con respecto a células mononucleares estromales, los histiocitos y los miofibroblastos han sido encontrados como partes responsables dentro del comportamiento de los GCCG(31). Pareciera que el complemento de la angiogénesis en conjunto con la densidad de miofibroblastos en las lesiones centrales de células gigantes podría ser un predictor de su comportamiento clínico, por lo que se propone la inmunomarcación de SMA y CD34 como factor pronóstico(33). En este mismo sentido, resulta importante reconocer que dentro de las conclusiones de los estudios analizados sugieren nuevas investigaciones enfocadas en cuales son los factores que tanto las células mononucleares como los multinucleadas reconocen como factores de la patogénesis de manera conjunta, contrario a lo propuesto por otros autores donde se plantea hacerlo de manera independiente(11).

Borges et al el 2008 estableció que las lesiones no agresivas del GCCG presentan diferencias significativas en cuanto a su vascularidad, en comparación con las lesiones agresivas(63). A lo largo del tiempo, se ha observado una correlación entre el grado de angiogénesis tumoral y el resultado clínico, lo que sugiere una relación directa entre la vascularidad y la agresividad del tumor. Esta relación se fundamenta en la necesidad de los tejidos tumorales de un suministro adecuado de oxígeno y otros nutrientes para su crecimiento y replicación. La angiogénesis, por lo tanto, desempeña un papel crucial al proporcionar el entorno vascular necesario para el crecimiento del nuevo tejido neoplásico.

La molécula de adhesión celular endotelial plaquetaria CD31 ha surgido como un marcador útil para la evaluación de las paredes vasculares en lesiones como el GCCG y se ha relacionado con la angiogénesis(2). Autores como Hosur, Peacock y Razavi han observado

una asociación entre la expresión de CD31 y la formación de nuevos vasos sanguíneos en el contexto del GCCG. Sin embargo, aún no se comprende completamente el papel exacto que desempeña esta molécula en la regulación de la angiogénesis en esta enfermedad(2,47,61)

En el contexto del GCCG, la comprensión de la angiogénesis y su relación con la agresividad del tumor podría tener implicaciones importantes para la estratificación del riesgo y el diseño de enfoques terapéuticos más efectivos. La identificación de biomarcadores asociados con la angiogénesis tumoral podría proporcionar herramientas adicionales para la evaluación del riesgo y la predicción del pronóstico en pacientes con GCCG(64). Además, el desarrollo de terapias dirigidas a inhibir la angiogénesis podría representar una estrategia prometedora para el tratamiento de lesiones agresivas del GCCG y la prevención de la recurrencia tumoral. Sin embargo, se requiere una investigación adicional para validar estos hallazgos y determinar su relevancia clínica en el contexto del GCCG.

En 2002, el estudio de Carlos et al demostró que los corticoesteroides tienen una acción apoptótica en células con características similares a los osteoclastos, lo que sugiere su potencial como tratamiento para el GCCG. Sin embargo, el uso de corticoesteroides presenta desafíos significativos, como la necesidad de un tiempo prolongado de tratamiento y la administración frecuente a través de múltiples inyecciones. Además, este enfoque terapéutico requiere una colaboración estrecha y una responsabilidad continua por parte del paciente, lo que puede limitar su efectividad en algunos casos (65).

Los resultados obtenidos con respecto a marcadores de angiogénesis y osteogénesis podrían abrir nuevas vías para el desarrollo de tratamientos alternativos para el GCCG. Dado que SATB2 desempeña un papel importante en la regulación de la osteogénesis y la diferenciación de osteoblastos, la intervención temprana en los receptores de SATB2 podría representar una estrategia terapéutica prometedora, especialmente en pacientes jóvenes donde la cirugía puede no ser una opción deseada. Este enfoque podría permitir la modulación de los procesos biológicos involucrados en la formación y proliferación del tejido tumoral, lo que podría llevar a una reducción en el tamaño del tumor y una disminución de los síntomas asociados con el GCCG(60).

El hecho de que la expresión de SATB2 sea difusa y no presente diferencias significativas entre el GCCG, GPCG y los casos de GCCG de variante agresiva en pacientes jóvenes es un hallazgo intrigante. Este resultado sugiere que SATB2 podría desempeñar un papel importante en la biología de todas estas variantes de lesiones óseas, independientemente de su agresividad o de la presencia de lesiones fibro óseas concurrentes(61). En el caso específico del GPCG

La presencia de expresión similar de SATB2 en el GCCG tanto en su variante agresiva como en la no agresiva respalda la teoría de que este marcador podría ser una diana terapéutica potencialmente efectiva para el tratamiento del GCCG en general. Esta observación sugiere que la modulación de SATB2 podría tener efectos beneficiosos en la regulación de los procesos biológicos involucrados en la patogénesis del GCCG, independientemente de la agresividad de la lesión(16).

Además, el hecho de que la expresión de SATB2 sea similar en GCCG en desarrollo sincrónico con lesiones fibro óseas subraya la posible implicación de SATB2 en la patogénesis de ambas lesiones. Esto sugiere que SATB2 podría estar involucrado en procesos biológicos compartidos entre el GCCG y las lesiones fibro óseas, lo que podría ofrecer nuevas perspectivas sobre las interacciones entre estas entidades y las vías moleculares subyacentes.(39)

En conjunto, estos hallazgos apuntan hacia SATB2 como un candidato prometedor para futuras investigaciones y desarrollo de terapias dirigidas para el tratamiento del GCCG y otras lesiones óseas similares. Sin embargo, se necesita una mayor investigación para comprender completamente el papel de SATB2 en la patogénesis del GCCG y su potencial utilidad como objetivo terapéutico en esta enfermedad(22)

Sin embargo, es importante destacar que estos hallazgos aún se encuentran en una etapa inicial y requieren una validación adicional a través de estudios clínicos y preclínicos. Además, es fundamental considerar los posibles efectos secundarios y la seguridad de cualquier enfoque terapéutico nuevo antes de su implementación clínica. A pesar de estos

desafíos, el estudio de SATB2 y su potencial papel en el tratamiento del GCCG representa un área emocionante de investigación que podría tener un impacto significativo en la atención y el manejo de esta enfermedad en el futuro.(22,39)

La proteína tumoral del Wilm (WT1) es un factor de transcripción que desempeña un papel destacado en el desarrollo renal y en la regulación de la angiogénesis. Se ha demostrado que WT1 está involucrado en la proliferación y diferenciación de las células endoteliales, así como en la formación y remodelación vascular durante el desarrollo embrionario y en la homeostasis vascular en adultos(10). Además, estudios han revelado que los niveles elevados de WT1 están asociados con un aumento en la angiogénesis en una variedad de tumores sólidos, incluidos el carcinoma de células renales y el cáncer de ovario.

Gomes et al 2022 indican que en el caso de tumores de origen vascular, WT1 ha sido estudiada ampliamente(42). En los tumores, la sobreexpresión de WT1 se correlaciona con la activación de la vía del VEGF, una de las principales vías de señalización implicadas en la angiogénesis tumoral. Kumta et al el 2003 reforzaron la idea de que la interacción entre WT1 y VEGF promueve la formación de nuevos vasos sanguíneos al estimular la proliferación y migración de las células endoteliales y al aumentar la permeabilidad vascular(24). En el caso del VEGF, autores como Peacock en 2012 concluyen que ha sido estudiado, llegando a concluir en que no existe diferencias entre la variante agresiva y la no agresiva en GCCG(61)

No obstante, la expresión de WT1 en lesiones de células gigantes aún no ha sido completamente evaluada hasta el momento. La expresión de WT1 en el GCCG podría revelar datos importantes sobre su influencia en la regulación del desarrollo de vasos sanguíneos y su posible participación en la evolución del tumor. Esta investigación podría ofrecer nuevas posibilidades para el entendimiento más claro de los mecanismos subyacentes del GCCG y para descubrir nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a la angiogénesis en esta enfermedad. Por otro lado, el estudio analizado correspondiente a Oliveria Filho et al 2021 afirmó que no es posible diferenciar entre la variante agresiva de la no agresiva mediante los marcadores WT1, CD31 y Cd015(10).

Con respecto al estudio de los macrófagos, células gigantes y relación con angiogénesis, En un estudio realizado por Sargozalei et al, se determinó que los GCCG de la variante agresiva tienen menor expresión de CD68 en células gigantes multinucleadas, la compararlo con la variante no agresiva y con el GPCG. Encontraron diferencias estadísticamente significativas en la intensidad de la marcación de la variante no agresiva con respecto a la agresiva. En este mismo estudio, no hubo diferencias en la expresión de marcadores vasculares, donde se utilizó el VIII RA(1). Dichos hallazgos se contraponen a los expuestos anteriormente, donde múltiples autores indican que la angiogénesis tiene una importancia destacada para la orientación de la agresividad.(1)

Otro marcador estudiado mediante inmunohistoquímica es el P63, que se encuentra en el cromosoma 3q27-29 y reconocido como el homólogo del factor de supresión tumoral P53. A partir de sitios de transcripción distintos, este gen puede generar dos variantes de proteínas diferentes, conocidas como TAp63 y delta Np63. La función de P63 está íntimamente ligada al desarrollo de varios tejidos, como los epitelios, y también a la formación de las estructuras craneofaciales y de las extremidades. En resumen, el P63 tiene un papel fundamental en el desarrollo y la homeostasis de varios tejidos y estructuras del cuerpo humano. Al momento de analizar y comparar TCCG y GCCG, las células gigantes multinucleadas toman menos importancia que las mononucleares al momento de ser evaluadas con respecto a la patogénesis. En el caso de p63, este regula la proliferación de células mononucleares en TCCG al existir una inhibición del factor de supresión tumoral p53(11). Resulta relevante considerar que la eliminación del gen p63 mediante la transfección de ARNip reduce en gran medida la proliferación celular y detención inducida del ciclo celular en la fase S en GCT de células mononucleares(66). Sin embargo, existe evidencia que indica que No existen diferencias entre la variante agresiva y no agresiva en la expresión de p63(11)

Los miofibroblastos no solo participan en la cicatrización, sino que participan activamente en la inflamación, fibrosis y progresión tumoral(67). Existen estudios que relacionan la presencia de miofibroblastos con quistes y tumores odontogénicos, donde su presencia estaría relacionada directamente con la agresividad de este tipo de lesiones, según lo indicado por

Mashhadiabbas 2010(68). Con respecto a la agresividad, algunos autores afirman que existe una relación directa entre la presencia de miofibroblastos y la agresividad de las lesiones estudiadas, como por ejemplo reabsorción radicular y compromiso óseo, incluso considerando el patrón de distribución alrededor de los vasos sanguíneos neoformados (16). Esta información es complementaria a la entregada por otros autores, donde se indica que mayor vascularidad y tejido fibro endotelial se encontraría en relación directa con la agresividad del GCCG (47). Por lo tanto, no solo debe considerarse el patrón de distribución de los vasos sanguíneos, sino también su densidad como un factor pronóstico para la agresividad, en conjunto con los miofibroblastos.

En otro aspecto, dentro de los inmunomarcadores destaca la esclerostina, la que se trata de es una proteína que desempeña un papel importante en la regulación del metabolismo óseo, específicamente en el proceso de formación y resorción del tejido óseo, siendo producida principalmente por los osteocitos. Es conocida por su capacidad para inhibir la formación ósea y promover la resorción ósea. Actúa como un inhibidor de la vía de señalización Wnt, que es una vía crucial para la formación ósea, al interferir con la señalización de esta vía en las células osteoblástica. En los artículos estudiados, no se demostró evidencia que demostrara a esta proteína como un inmunomarcador útil para predecir el comportamiento del GCCG, a pesar de que cuando la esclerostina está presente en niveles elevados, inhibe la vía de señalización Wnt, lo que conduce a una disminución en la formación de hueso y, por lo tanto, a un aumento en la resorción ósea. Se considera una proteína clave en la regulación del equilibrio entre la formación y la resorción ósea (69).

Además de los avances en el análisis histológico y molecular, se han realizado estudios de inmunofluorescencia que han utilizado análisis computacionales para cuantificar parámetros en lesiones de células gigantes. Estos estudios han demostrado la viabilidad de utilizar marcadores específicos, como NFATc1 y TRAP-Cba1, para evaluar la actividad de los osteoclastos en el GCCG. Se ha encontrado una relación directa entre la expresión de NFATc1 y la actividad y recurrencia del GCCG. Esta asociación entre la actividad de los osteoclastos y el comportamiento del tumor sugiere un posible papel de la resorción ósea en la progresión y agresividad del GCCG(28). Se ha sugerido que las células mesenquimáticas

presentes en el GCCG tienen la capacidad de diferenciarse en diversas líneas celulares, incluidas las de fibroblastos y osteoblastos. Esta plasticidad celular podría contribuir a la heterogeneidad biológica del GCCG y a su capacidad para interactuar con el microambiente tumoral de manera dinámica. El entendimiento de estos procesos de diferenciación celular podría tener implicaciones importantes para el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas específicamente a las poblaciones de células responsables de la progresión y recurrencia del GCCG.

En conjunto, los hallazgos de nuestro estudio resaltan la complejidad de la biología del GCCG y la necesidad de un enfoque multidisciplinario que integre diferentes técnicas de análisis, incluyendo la inmunofluorescencia y la imagenología computacional, para una mejor comprensión de su patogénesis y comportamiento clínico. La identificación de biomarcadores específicos y la comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes podrían abrir nuevas vías para el desarrollo de terapias más efectivas y personalizadas para los pacientes con GCCG. Sin embargo, se requiere más investigación para validar estos hallazgos y traducirlos en aplicaciones clínicas prácticas.

Por lo tanto, la integración de herramientas tecnológicas avanzadas en la evaluación del GCCG podría proporcionar una perspectiva más completa y precisa de su biología y comportamiento clínico. La combinación de análisis histológicos tradicionales con técnicas de imagenología y análisis molecular, respaldados por programas informáticos especializados, podría permitir una evaluación más integral y multimodal del GCCG, lo que a su vez podría mejorar la estratificación del riesgo y la selección de tratamientos personalizados para los pacientes. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la interpretación de estos datos tecnológicos aún requiere experiencia y validación clínica adecuada para garantizar su relevancia clínica y utilidad en la práctica médica

Además, es necesario considerar la posibilidad de que estas observaciones reflejen una heterogeneidad biológica dentro del espectro de lesiones fibro óseas y del GCCG. La variabilidad en la expresión de marcadores moleculares y en las características histológicas podría reflejar diferentes subtipos de estas enfermedades, cada uno con sus propios

mecanismos de patogénesis y potencial terapéutico. Por lo tanto, es fundamental llevar a cabo estudios adicionales que exploren la diversidad biológica y molecular dentro de estas entidades, con el fin de identificar biomarcadores predictivos de progresión y respuesta al tratamiento, así como desarrollar terapias dirigidas más específicas y efectivas para los pacientes afectados.

En parte, la investigación da entender que actualmente el GCCG tiene un comportamiento difícil de predecir ya que no existen estudios basados en marcadores inmunohistoquímicos capaces de identificar componentes determinantes en su desarrollo. Finalmente, resulta clave destacar la importancia del trabajo de un equipo multidisciplinario en la investigación, diagnóstico y tratamiento de GCCG(3).

7.- Limitaciones y sugerencias

La variabilidad en la presentación clínica y patológica y la inexistencia de parámetros objetivos para la clasificación en variantes agresiva y no agresiva sin duda representa un punto importante a considerar. El GCCG puede mostrar una amplia variabilidad en su apariencia clínica y características histológicas similares, siendo una lesión poco común. La identificación de marcadores inmunohistoquímicos específicos y la interpretación de los resultados pueden ser dificultadas por esta variabilidad al momento de decidir cuál se trata de una variante agresiva de una que no lo es, al momento de poder estudiar inmunomarcadores.

Existe escasez de estudios específicos al tratarse de una alteración poco común, donde hay una disponibilidad limitada de estudios específicos que evalúen los marcadores inmunohistoquímicos asociados con esta lesión. Puede ocurrir una escasez de datos que impida obtener conclusiones sólidas y aplicables.

La literatura sobre los marcadores inmunohistoquímicos en el GCCG puede ser variada en cuanto a las técnicas empleadas, los grupos estudiados y los resultados presentados. La comparación directa de los estudios y la síntesis de los datos pueden ser dificultadas por esta

diversidad, como resultó finalmente en nuestro estudio, donde fue necesario agrupar los inmunomarcadores en grupos. Esto puede representar un sesgo en nuestro estudio, ya que existen proteínas estudiadas que podrían haber sido consideradas como parte de otro proceso o bien como protagonistas en un proceso más específico.

Se deben considerar las limitaciones en el análisis de muestras, ya que podría haber limitada disponibilidad de muestras de tejido adecuadas y bien conservadas para realizar estudios inmunohistoquímicos en el GCCG, al considerar que la mayoría de los estudios analizados corresponden a GCCG que ya habían sido diagnosticados como tal, por lo que al menos deben haber pasado por el proceso de recuperación antigénica. La calidad de los resultados puede verse afectada y la capacidad para realizar análisis detallados puede limitarse, además de representar un sesgo por omisión en nuestra investigación. Tampoco es posible esclarecer la posibilidad de haber encontrado falsos positivos o negativos en las investigaciones analizadas.

En referencia al último párrafo, los sesgos de publicación podrían afectar nuestros resultados. Es posible que los estudios con resultados positivos tengan más probabilidad de ser publicados que aquellos con resultados negativos, lo cual podría introducir un sesgo de publicación en la literatura disponible sobre este tema.

Al no haber marcadores específicos podría haber limitaciones en la interpretación de resultados. Podrían existir además superposición con otras lesiones benignas o malignas que podrían mostrar características similares.

Es importante destacar la necesidad de estudios multicéntricos y colaborativos para poder obtener resultados recolectables con certeza, con el objetivo de tener un mayor número de casos para mejorar la comprensión de los marcadores inmunohistoquímicos asociados con esta lesión y validar los hallazgos existentes.

8.- Conclusiones

- 1.- No existe un perfil inmunohistoquímico específico que permita reconocer la variante agresiva y la no agresiva en GCCG.
- 2.- No es posible reconocer inmunomarcadores capaces de reconocer con certeza una variante de la otra. Sin embargo, existen algunas tendencias como marcadores de angiogénesis y de desarrollo de células gigantes multinucleadas que podrían orientar investigaciones futuras.
- 3.- Resulta imposible caracterizar el perfil molecular de los GCCG de comportamiento agresivo debido a la escasez de estudios y la heterogeneidad de los mismos.
- 4.- Los resultados contradictorios y la falta de consenso entre los estudios existentes resaltan la complejidad de este problema y la necesidad de abordarlo con un enfoque multidisciplinario y exhaustivo.

9.- Bibliografía

1. Sargolzaei S, Taghavi N, Poursafar F. Are CD68 and factor VIII-RA expression different in central and peripheral giant cell granuloma of jaw: An immunohistochemical comparative study. *Turk Patoloji Derg.* 2018;34(1):49–56.
2. Hosur MB, Puranik RS, Vanaki SS, Puranik SR, Ingaleswar PS. Clinicopathological profile of central giant cell granulomas: An institutional experience and study of immunohistochemistry expression of p63 in central giant cell granuloma. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology.* 2018 May 1;22(2):173–9.
3. Diab J, Huang G, Morrow R, Moore L, Gue S, Moore M. Central giant cell granuloma in a paediatric maxilla: surgical management and a novel gene translocation. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol.* 2022 Jan 1;34(1):76–9.
4. Ramesh V. “Central giant cell granuloma” - An update. Vol. 24, *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology.* Wolters Kluwer Medknow Publications; 2020. p. 413–5.
5. Khiavi MM, Aghbali AA, Halimi M, Kouhsoltani M, Hamishehkar H. Immunohistochemical expression of Src protein in peripheral and central giant cell granulomas of the jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology.* 2013 Sep;17(3):358–62.
6. Miguita L, de Souza JC, Bastos VC, Pereira NB, de Freitas RAB, Guimarães LM, et al. Central giant cell granulomas of the jaws stromal cells harbour mutations and have osteogenic

- differentiation capacity, in vivo and in vitro. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2022 Feb 1;51(2):206–16.
7. Bocanegra-Becerra JE, Showing MGP, Huamán Tanta LA. Surgical management of giant cell tumor invading the occipital bone: A case report and literature review. Vol. 13, *Surgical Neurology International*. Scientific Scholar; 2022.
 8. Ruddocks LA, Nascimento AF, Bhattacharyya I, Islam MN, Cohen DM. Central odontogenic fibroma in association with brown tumor of hyperparathyroidism in a patient with neurofibromatosis type 1. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2022 Jan 1;133(1):e26–32.
 9. Bodhankar K, Bansal S, Jashnani K, Desai RS. Immunohistochemical expression of stem cell markers OCT-4 and SOX-2 in giant cell tumor, central giant cell granuloma, and peripheral giant cell granuloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2020 Jul 1;130(1):78–84.
 10. de Oliveira Filho SA, Martins AFL, Mosconi C, de Paula HM, Mendonça EF. Angiogenesis pattern and H3.3 histone mutation in aggressive and non-aggressive central giant cell lesions. *Arch Oral Biol*. 2021 Oct 1;130.
 11. Nagar SR, Bansal S, Jashnani K, Sinha A, Desai RS. A Comparative Analysis of p63 Expression in Giant Cell Tumour (GCT), Central Giant Cell Granuloma (CGCG) and Peripheral Giant Cell Granuloma (PGCG). *Head Neck Pathol*. 2020 Sep 1;14(3):733–41.
 12. Walsh H, Crane H, Hunter KD. Giant cell lesions of the jaws. *Diagnostic Histopathology*. Volume 28, Issue 5, May 2022, Pages 217-227
 13. Amigo Vásquez S, Quintanilla Sfeir M, Hidalgo Rivas A. Granuloma central a células gigantes agresivo, de presentación atípica: reporte de un caso. *Aggressive central giant cell granuloma: report of an atypical case*.
 14. Ha WN, Kelloway E, Dost F, Farah CS. A retrospective analysis of oral and maxillofacial pathology in an Australian paediatric population. *Aust Dent J*. 2014;59(2):221–5.
 15. Chrcanovic BR, Gomes CC, Gomez RS. Central giant cell lesion of the jaws: An updated analysis of 2270 cases reported in the literature. Vol. 47, *Journal of Oral Pathology and Medicine*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 731–9.
 16. Soni J, Phulari RS, Shah A. Correlation of density of microvessels and myofibroblasts with the aggressiveness of central giant cell granulomas of jaws: A preliminary study. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. 2022 Feb 1;26(4):601.
 17. Sakaniva VCFD, Gringo CPO, Yaedú RYF, Pagin O. Radiographic characteristics of the maxillomandibular complex in neurofibromatosis: short communication and literature review. *Oral Radiol*. 2022;

18. Jadu FM, Pharoah MJ, Lee L, Baker GI, Allidina A. Central giant cell granuloma of the mandibular condyle: A case report and review of the literature. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2011 Jan;40(1):60–4.
19. Shum BJ, Kim MS, Kondra K, Hammoudeh JA, Strom C, Ryabets-Lienhard A. A Unique Case of Aggressive Central Giant Cell Granuloma in a 10-Year-Old Boy With 16p13.11 Microdeletion Syndrome. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2022;10.
20. Hernández Peláez L, Fernández Morán E, García Suárez L, De Lucio Delgado A, Villegas Rubio JA. Experience with Denosumab in central giant-cell granuloma. *Andes Pediatrica*. 2022 Mar 1;93(2):247–52.
21. Chuong R, Kaban LB, Kozakewich H, Perez-Atayde A. Central Giant Cell Lesions of the Jaws: A Clinicopathologic Study. Vol. 44, *J Oral Maxillofac Surg*. 1986.
22. Grad-Akrish S, Rachmiel A, Ben-Izhak O. SATB2 is not a reliable diagnostic marker for distinguishing between oral osteosarcoma and fibro-osseous lesions of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2021 May 1;131(5):572–81.
23. Martini G, Capella D, Rivero ERC, Gondak RO. Immunohistochemical expression of RANKL in oral giant cell lesions is predictive of aggressiveness. *Braz Oral Res*. 2018;32:1–8.
24. Kumta SM, Huang L, Cheng YY, Chow LTC, Lee KM, Zheng MH. Expression of VEGF and MMP-9 in giant cell tumor of bone and other osteolytic lesions. *Life Sci*. 2003 Aug 1;73(11):1427–36.
25. Mohtasham N, Saghravanian N, Fatemi B, Vahedi M, Afzal-Aghaee M, Kadeh H. A comparative study of osteopontin and MMP-2 protein expression in peripheral and central giant cell granuloma of the jaw. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2019 Mar 1;85(2):150–6.
26. Papanicolaou P, Chrysomali E, Stylogianni E, Donta C, Vlachodimitropoulos D. Increased TNF- α , IL-6 and decreased IL-1 β immunohistochemical expression by the stromal spindle-shaped cells in the central giant cell granuloma of the jaws. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012 Jan;17(1).
27. Zargarani M, Moghimbeigi A, Afsharmoghadam N, Nasr Isfahani M, Hashemi A, Author C. A Comparative Study of Cathepsin D Expression in Peripheral and Central Giant Cell Granuloma of the Jaws by Immunohistochemistry Technique. Vol. 17, *J Dent Shiraz Univ Med Sci*. 2016.
28. Yoon JH, Li M, Basile JR, Lin YL. Computer-assisted analysis of immunohistological parameters in oral giant cell granulomas. *Oral Dis*. 2019 Apr 1;25(3):796–802.
29. Tobón-Arroyave SI, Isaza-Guzmán DM, Flórez-Moreno GA. Immunohistochemical Comparative Study of Aggressive and Non-aggressive Central Giant Cell Lesions of the Jaws

Based on the Tenascin-C Expression Profile. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*. 2021 Jul 1;69(7):475–84.

30. Aghbali A, Rafieyan S, Mohamed-Khosroshahi L, Baradaran B, Shanebandi D, Kouhsoltani M. IL-4 induces the formation of multinucleated giant cells and expression of $\beta 5$ integrin in central giant cell lesion. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017 Jan 1;22(1):e1–6.
31. Noya Maiz N, de la Rosa-García E, Irigoyen Camacho ME. Immunohistochemical expression of alpha-smooth muscle actin and glucocorticoid and calcitonin receptors in central giant-cell lesions. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2016 Apr 1;45(4):289–94.
32. Batista Severo ML, Lopes MLD de S, Miguel MC da C, Germano AR, Nogueira RLM, Turatti E, et al. Immunoexpression of calcitonin and glucocorticoid receptors in central giant cell lesions of the jaws. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2018 Oct 1;47(9):907–13.
33. Kujan O, Al-Shawaf AZ, Azzeghaiby S, AlManadille A, Aziz K, Raheel SA. Immunohistochemical Comparison of p53, Ki-67, CD68, Vimentin, α -smooth Muscle Actin and Alpha-1-Antichymotrypsin in Oral Peripheral and Central Giant Cell Granuloma. *Journal of Contemporary Dental Practice*. 2015 Jan 1;16(1):20–4.
34. Kahn A, Chaushu G, Ginene L, Vered M. Age and Expression of CD163 and Colony-Stimulating Factor 1 Receptor (CD115) Are Associated With the Biological Behavior of Central Giant Cell Granuloma. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2017 Jul 1;75(7):1414–24.
35. Torabinia N, Razavi SM, Shokrolahi Z. A comparative immunohistochemical evaluation of CD68 and TRAP protein expression in central and peripheral giant cell granulomas of the jaws. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2011 Apr;40(4):334–7.
36. Nogueira RLM, Faria MHG, Osterne RLV, Cavalcante RB, Ribeiro RA, Nonaka CFW, et al. Central giant cell lesion of the jaws: study of CCND1 gene amplification and p16INK4a protein levels. *J Mol Histol*. 2013;44(5):527–34.
37. Sarode SC, Sarode GS. Cellular cannibalism in central and peripheral giant cell granuloma of the oral cavity can predict biological behavior of the lesion. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2014;43(6):459–63.
38. Zargar M, Baghaei F, Moghimbeigi A, Baghai F. Explanation for different behavior of peripheral and central giant cell granuloma by CD44 and CD34 immunostaining. *J Invest Clin Dent*. 2019 Nov 1;10(4):e12451.
39. Conner JR, Hornick JL. SATB2 is a novel marker of osteoblastic differentiation in bone and soft tissue tumours. *Histopathology*. 2013 Jul;63(1):36–49.

40. Aragão Mdo S, Piva MR, Nonaka CF, Freitas Rde A, de Souza LB, Pinto LP. Central giant cell granuloma of the jaws and giant cell tumor of long bones: an immunohistochemical comparative study. *J Appl Oral Sci.* 2007 Aug;15(4):310-6.
41. Guimarães LM, Martins-Chaves RR, Chabot PQ, Schreuder WH, de Castro WH, Gomez RS, et al. A new TRPV4 mutation in a case of multiple central giant cell granulomas of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2023 Mar 1;135(3):e68-73.
42. Gomes CC. Recurrent driver mutations in benign tumors. Vol. 789, *Mutation Research - Reviews in Mutation Research.* Elsevier B.V.; 2022.
43. Tecco S, Caruso S, Nota A, Leocata P, Cipollone G, Gatto R, et al. Bilateral Central Giant Cell Granuloma of the mandibular angle in three females from the same family. *Head Face Med.* 2018 Sep 4;14(1).
44. Baud'huin M, Duplomb L, Téletchéa S, Charrier C, Maillason M, Fouassier M, et al. Factor VII-von Willebrand factor complex inhibits osteoclastogenesis and controls cell survival. *Journal of Biological Chemistry.* 2009;284(46):31704-13.
45. Hm El-Attar R, Wahba OM. Expression of Ki67, CD31, CD68 and P53 in Peripheral and Central Giant Cell Granuloma of the Jaws [Internet]. 2016. Available from: <http://www.imedpub.com/>
46. Hammas N, Laila C, Youssef ALM, Hind EF, Harmouch T, Siham T, et al. Can p63 serve as a biomarker for giant cell tumor of bone? A Moroccan experience. *Diagn Pathol.* 2012 Sep 27;7(1).
47. Razavi SM, Yahyaabadi R. Comparative study of correlation between angiogenesis markers (CD31) and Ki67 marker with behavior of aggressive and nonaggressive central giant cell granuloma with immunohistochemistry technique. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2018 Aug 1;19(8):2279-83.
48. Kumar VV, Krishanappa SJ, Prakash SG, Channabasaviah GH, Murgod S, Pujari R, et al. Quantification and correlation of angiogenesis with macrophages by histomorphometric method in central and peripheral giant cell granuloma: An immunohistochemical analysis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2016 Mar 1;10(3):ZC01-5.
49. Ali K, Khan SZ, Sultana N, Alghamdi O, Mohammad S, Mokeem SA, et al. Assessment of Tumor Angiogenesis by Expression of CD 105 in Ameloblastoma, Odontogenic Keratocyst and Central Giant Cell Lesion. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2020;21(11):3373-9.
50. Melo-Muniz VRV, Nunes FD, Cangussu MCT, Cury PR, Xavier FCA, de Azevedo RA, et al. Central giant cell granuloma: A clinicopathological and immunohistochemical study of

macrophages, blood vessels, lymphatic vessels and regulatory proteins. *Ann Diagn Pathol*. 2020 Jun 1;46.

51. Melo Muniz VRV, Nunes FD, Xavier FC de A, Cangussu MCT, de Almeida Freitas R, Cury PR, et al. Potential role of Hedgehog signaling pathway and myofibroblastic differentiation in central giant cell granuloma—A preliminary study. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2019 Oct 1;48(9):855–60.
52. Vanderniet JA, Wall CL, Mullins A, London K, Lim L, Hibbert S, et al. Denosumab for central giant cell granuloma in an Australian tertiary paediatric centre. *Bone*. 2022 Jun 1;159.
53. Piotrowska-Seweryn A, Oleś K, Grajek M, Chekan M, Maciejewski A, Lange D. Surgical treatment and reconstruction of central giant cell granuloma (CGCG) of mandible of aggressive behaviour – case report and literature review. *Polski Przegląd Otolaryngologiczny*. 2019 Oct 11;8(3):1–5.
54. Farhadi S, Shahsavari F, Taleghani F, Komasi E. Mast cell concentrations in peripheral and central giant cell granulomas: Is there any angiogenetic role? *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2016;17(2):673–6.
55. Moghadam AA, Ghorbanpour S. Cite this article as: Atarbashi Moghadam S., Ghorbanpour M. Evaluation of Cyclin D1 Expression in Aggressive and Nonaggressive Central Giant Cell Granuloma of the Jaws. Vol. 19, *J Dent Shiraz Univ Med Sci*. 2018.
56. Ries CH, Cannarile MA, Hoves S, Benz J, Wartha K, Runza V, et al. Targeting tumor-associated macrophages with anti-CSF-1R antibody reveals a strategy for cancer therapy. *Cancer Cell*. 2014 Jun 16;25(6):846–59.
57. Cupp JS, Miller MA, Montgomery KD, Nielsen TO, O'connell JX, Huntsman D, et al. Translocation and Expression of CSF1 in Pigmented Villonodular Synovitis, Tenosynovial Giant Cell Tumor, Rheumatoid Arthritis and Other Reactive Synovitides. 2007.
58. Gallia L, Johnson JT. Central giant cell granuloma. *Arch Otolaryngol*. 1981 Sep;107(9):584–6.
59. Shrestha S, Zhang J, Yan J, Zeng X, Peng X, He B. Radiological features of central giant cell granuloma: Comparative study of 7 cases and literature review. Vol. 50, *Dentomaxillofacial Radiology*. British Institute of Radiology; 2021.
60. de Paulo LFB, dos Santos Souza AI, da Silva CF, Rossi ME, Lima LB. Conservative treatment of central giant cell granuloma in a pediatric patient - Case report. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentaria e Cirurgia Maxilofacial*. 2022;63(4):237–43.
61. Peacock ZS, Jordan RCK, Schmidt BL. Giant cell lesions of the jaws: Does the level of vascularity and angiogenesis correlate with behavior? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2012;70(8):1860–6.

62. Shimo T, Matsumoto K, Takabatake K, Aoyama E, Takebe Y, Ibaragi S, et al. The role of sonic hedgehog signaling in osteoclastogenesis and jaw bone destruction. *PLoS One*. 2016 Mar 1;11(3).
63. Borges HOI, Machado RA, Vidor MM, Beltrão RG, Heitz C, Filho MSA. Calcitonin: A non-invasive giant cells therapy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008 Jul;72(7):959–63.
64. Maeda K, Chung YS, Takatsuka S, Ogawa Y, Onoda N, Sawada T, et al. Tumour angiogenesis and tumour cell proliferation as prognostic indicators in gastric carcinoma. Vol. 72, *British Journal of Cancer*. 1995.
65. Carlos R, Sedano HO. Intralesional corticosteroids as an alternative treatment for central giant cell granuloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002;93(2):161–6.
66. Lau CPY, Ng PKS, Li MS, Tsui SKW, 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 Feb;42(2):437–43.
67. Bagul N, Ganjre A, Goryawala SN, Kathariya R, Dusane S. Dynamic role of myofibroblasts in oral lesions. Vol. 6, *World Journal of Clinical Oncology*. Baishideng Publishing Group Co., Limited; 2015. p. 264–71.
68. Mashhadiabbas F, Mashhadiabbas F, Moghadam SA, Moshref M, Elahi M. Immunohistochemical Detection and Ultrastructure of Myofibroblasts in the Stroma of Odontogenic Cysts and Ameloblastoma [Internet]. Vol. 12, *Iranian Red Crescent Medical Journal IRCMJ*. 2010. Available from: www.SID.ir
69. Kelly SP, Ramkumar DB, Lozano-Calderon SA, Newman ET, Raskin KA, Chebib I, et al. Sclerostin Immunohistochemical Staining in Aggressive Maxillofacial Giant Cell Lesions: Initial Results and Potential Therapeutic Target. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2022 May;33(3):790–3.