

# Tumor de células gigantes do osso na fossa craniana anterior – case report e revisão sistemática

## Artigo de Revisão

### Autores

**João Rosa**

Unidade Local de Saúde de Santa Maria, Portugal

**Rita Tomás Pereira**

Unidade Local de Saúde de Santa Maria, Portugal

**Mariana Correia**

Unidade Local de Saúde de Santa Maria, Portugal

**Mariana Caetano**

Unidade Local de Saúde de Santa Maria, Portugal

**Ana Gradil**

Unidade Local de Saúde de Santa Maria, Portugal

**Irina Alves**

Unidade Local de Saúde de Santa Maria, Portugal

**César Silva**

Unidade Local de Saúde de Santa Maria, Portugal

**Vítor Oliveira**

Unidade Local de Saúde de Santa Maria, Portugal

**Leonel Luís**

Unidade Local de Saúde de Santa Maria, Portugal

**Correspondência:**

João Rosa

joaopgomesrosa@gmail.com

Artigo recebido a 25 de Abril de 2024.

Aceite para publicação a 28 de Novembro de 2024.

### Resumo

**Objetivos:** revisão da literatura sobre tumores de células gigantes do osso (TCGO) envolvendo a base do crânio anterior e apresentação de caso clínico com tratamento cirúrgico por via endoscópica endonasal.

**Desenho do Estudo:** revisão sistemática qualitativa.

**Material e Métodos:** revisão das bases de dados PubMed, BMCECochraneLibrary, baseada no modelo PRISMA. Descrição iconográfica com imagens da abordagem endoscópica transcribriforme.

**Resultados:** 36 artigos foram selecionados e identificaram-se 21 TCGO envolvendo a base do crânio anterior.

Apresentamos um caso de TCGO centrado à lâmina crivosa, submetido a excisão completa por via endoscópica endonasal na nossa instituição.

**Conclusão:** de acordo com a revisão bibliográfica, TCGO nasosinusais com envolvimento da base do crânio anterior são extremamente raros, sendo este o segundo descrito com origem na lâmina cribriforme. Embora benigno, no caso apresentado verificou-se um comportamento agressivo e a excisão cirúrgica completa por abordagem endonasal decorreu sem complicações.

**Palavras-chave:** tumor de células gigantes, base do crânio, fossa craniana anterior, placa cribriforme

### Introdução

O tumor de células gigantes do osso (TCGO), caracterizado pela presença de células gigantes multinucleadas, foi descrito pela primeira vez como “sarcoma mieloide” por Cooper e Travers em 1818. Em 1910, Bloodgood propôs a nomenclatura de “tumor benigno de células gigantes”, tendo sido removido o termo “benigno” após a demonstração de ocorrência de metástases. Em 1922, Steward propôs o termo “osteoclastoma” que caiu em desuso para a nomenclatura usada atualmente de “tumor de células gigantes”.<sup>1,2</sup>

O TCGO representa 3-7% de todos os tumores ósseos primários, sendo mais prevalente no

sexo feminino e entre os 20-40 anos de idade. Cerca de 75% ocorre nas áreas epifisárias dos ossos tubulares longos (fémur, tibia, rádio), desenvolvendo-se no crânio em apenas 0,5-2%, sobretudo no osso temporal, occipital, mandíbula e esfenoide.<sup>3-8</sup> Os sintomas de apresentação variam de acordo com a localização e extensão local do tumor, podendo incluir cefaleia, diplopia, amaurose, alteração do olfato, epistáxis, paralisia facial ou hipoacusia.<sup>3,9</sup>

Embora classificado como benigno, o TCGO pode apresentar um comportamento localmente agressivo, elevada taxa de recorrência (sobretudo na base do crânio onde a sua ressecção completa pode ser difícil), metastização pulmonar (4-5%) ou potencial transformação maligna para osteosarcoma (1-10%).<sup>4,6</sup>

A ressecção cirúrgica é o tratamento de eleição, podendo ser complementada, em caso de ressecção incompleta, com radioterapia adjuvante ou anticorpo monoclonal – denosumab.<sup>3,10</sup>

Com o objetivo de estudar esta patologia, os autores deste trabalho propuseram-se a realizar uma revisão sistemática sobre TCGO envolvendo a base do crânio anterior e apresentar um caso clínico submetido a tratamento cirúrgico por via endoscópica endonasal na nossa instituição.

## Material e Métodos

Foi realizada uma revisão sistemática qualitativa da literatura, em janeiro de 2024, das bases de dados PubMed, BMC e Cochrane Library, com as palavras-chave: (“giant cell tumor” OR “giant cell tumour” OR “osteoclastoma”) AND (“skull base” OR “cribriform plate” OR “olfactory cleft” OR “anterior cranial fossa”), seguindo as diretrizes do modelo *Preferred Reporting Items For Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Foram excluídos artigos referentes a outros tipos de tumor (n=19) ou localização como osso temporal, occipital e mandibular (n=50), artigos com falta de informação (n=3) ou casos já descritos em artigos prévios (n=3),

e linguagem não inglesa ou francesa (n=1). Incluíram-se estudos publicados entre 1982 e 2022, tendo sido colhidos os dados demográficos, localização do tumor, existência de extensão para a base do crânio anterior, tipo de cirurgia primária, ocorrência de recidiva, realização de tratamentos adjuvantes e tempo de seguimento.

Procedemos também à apresentação e descrição de um caso clínico submetido na nossa instituição a abordagem endoscópica endonasal transcribriforme.

## Resultados

Da revisão sistemática resultaram 112 artigos, dos quais, após selecção primária baseada na descrição do título e resumo foram aplicados os critérios de exclusão e selecionados 36 para análise completa. Destes, 20 descreveram casos de TCGO envolvendo a base do crânio anterior, totalizando 21 doentes.

A idade média foi de 21 anos ( $\sigma = 9,8$ , mínimo 2 – máximo 36) e 14 eram do sexo feminino (67%). A localização primária foi o seio esfenoidal/clivus em 17 casos (80,9%), etmoidal em 3 casos (14,3%, incluindo um com ponto de origem na lâmina cribiforme) e 1 caso (4,8%) no seio frontal. Os sintomas de apresentação mais comuns foram cefaleia (n=16, 76,2%), seguida de diplopia (n=10, 47,6%) e diminuição da acuidade visual (n=10, 47,6%).

A abordagem externa foi utilizada em 11 casos (52.4%), a endoscópica endonasal em 8 casos (38.1%) e a combinada em 1 casos (4,8%). A disseção foi descrita pelos autores como completa em 8 casos e incompleta ou subtotal em 11 casos. Em 15 doentes foi realizado tratamento adjuvante com radioterapia (71.4%, doses entre os 40 e os 60 Gy) e anticorpo monoclonal isoladamente em 2 casos (9.5%). O tempo de seguimento médio foi de 41.2 meses. À data de publicação dos artigos, 11 doentes encontravam-se livres de doença (52.4%), e 7 com doença residual ou recidiva (33.3%). O resultado não foi reportado em dois casos e num caso o doente faleceu por complicação da radioterapia.

### Descrição de caso ilustrativo:

Apresentamos o caso de uma mulher de 20 anos, sem antecedentes patológicos. Por história de cefaleia frontal realizou tomografia computadorizada e ressonância magnética que revelaram uma lesão globosa, bem delimitada, com 37x32x18mm de maiores eixos, centrada

na lâmina crivosa, com erosão óssea e extensão para os sulcos olfativos e etmóide, sem extensão intracraniana. A biópsia da lesão revelou o diagnóstico de TCGO. A cintigrafia óssea e a avaliação laboratorial excluíram a presença de lesões secundárias e hiperparatiroidismo.

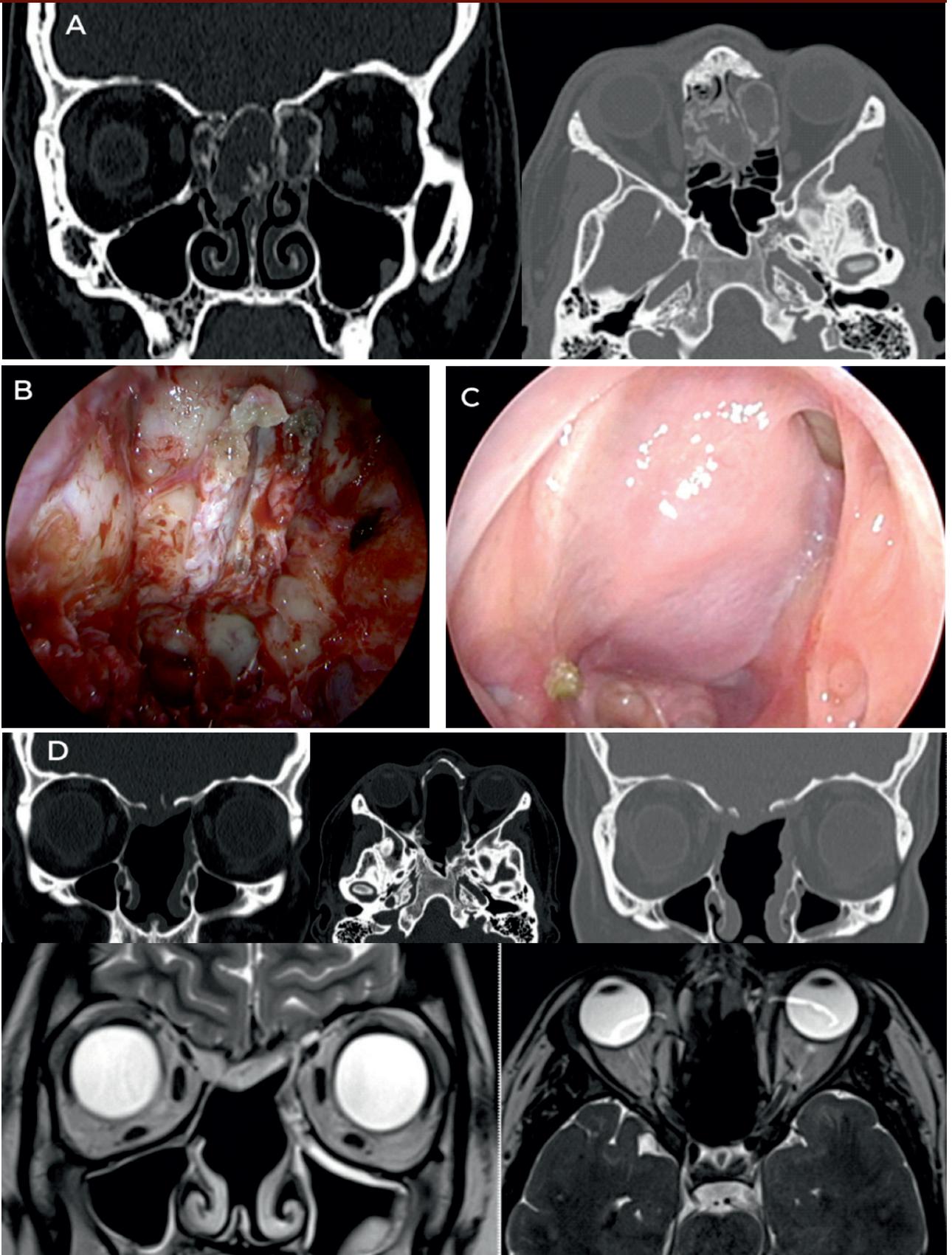
**Tabela 1**  
Revisão da literatura de TCGO com extensão para a base do crânio anterior

Autor	Sexo/Idade	Clínica	Localização	Tratamento primário	Resseção Completa	Adjuvante	Seguimento (meses)	Resultado
Singh et al. 2020	F, 35	Cefaleia, diplopia, alteração visual	Clívis	EE	Não	RT, 60 Gy	6	Tumor residual
Pousti et al. 2020	F, 27	Cefaleia, diplopia, alteração visual, obstrução nasal	Esfenóide	EE	Não	Denosumab	18	Livre de doença
Biswas et al. 2018	F, 18	Cefaleia, parestesia VI	Esfenóide	Externa – craniotomia	Não	RT, 45 Gy	N/A	Faleceu por complicação da RT
Sekar et al. 2018	M, 26	Cefaleia, diplopia, parestesia VI	Esfenóide	EE	Sim	Denosumab (neo)	14	Livre de doença
Satapathy et al. 2018	M, 24	Cefaleia, diplopia, alteração visual, parestesia VI	Clívis	Externa – craniotomia	Sim	RT, 60 Gy	8	Livre de doença
Tonari et al. 2017	F, 13	Alteração visual	Esfenóide	EE	Não	RT	144	Tumor residual
Yildirim et al. 2014	F, 27	Cefaleia, diplopia, parestesia VI	Esfenóide	EE	Sim	RT, 50-60 GY	6	Livre de doença
Iacoangeli et al. 2013	M, 31	Cefaleia, diplopia, parestesia VI	Clívis	EE	Sim	-	72	Livre de doença
Roy et al. 2013	M, 19	Cefaleia	Clívis	Externa – Le Fort 1	Não	RT, 45 Gy	18	Tumor residual
Battoo et al. 2012	F, 34	Obstrução nasal, epistáxis	Etmóide	N/D	Sim	RT, 52 Gy	36	Livre de doença
Kamoshima et al 2011	F, 2	Tumefação frontal	Frontal	Externa – craniectomia	Sim	-	18	Livre de doença
Company et al. 2009	M, 19	Diminuição AV, exoftalmia	Esfenóide	Externa – craniotomia	N/D	-	N/D	Recidiva
Gupta et al. 2008	F, 17	Cefaleia, diplopia, alteração visual	Clívis	Externa – Le Fort 1	Não	RT, 45 Gy	24	Tumor residual
Noel et al. 2006	F, 29	Cefaleia, diplopia, alteração visual	Esfenóide	EE	Não	RT, 43 Gy	83	Tumor residual
Zorlu et al. 2006	F, 19	Cefaleia, diplopia	Esfenóide	EE	Não	RT, 60 Gy	16	Recidiva
Hub et al. 2002	F, 15	Cefaleia, diplopia, parestesia VI	Lâmina cribiforme	Externa - craniotomia	Não	RT 57 Gy (recidiva)	69	Livre de doença
Sharma et al. 2002	M, 36	Cefaleia, amaurose, obstrução nasal	Esfenóide	Externa - craniotomia	Não	RT	120	Livre de doença
	M, 17	Cefaleia, amaurose, obstrução nasal	Esfenóide	Combinada	Não	RT	14	Livre de doença
Lewark et al. 2000	F, 11	N/D	Clívis	Externo – Le Fort 1	Não	RT	N/D	N/D
Uttley et al. 1991	F, 27	Cefaleia, alteração visual	Esfenóide	Externo – Le Fort 1	Não	RT	N/D	N/D
Handler et al. 1982	F, 14	Cefaleia, epistáxis	Etmóide	Externa - craniotomia	Não	-	24	Livre de doença

Legenda: M – masculino, F – feminino, EE – endoscópica endonasal, N/D – não disponível

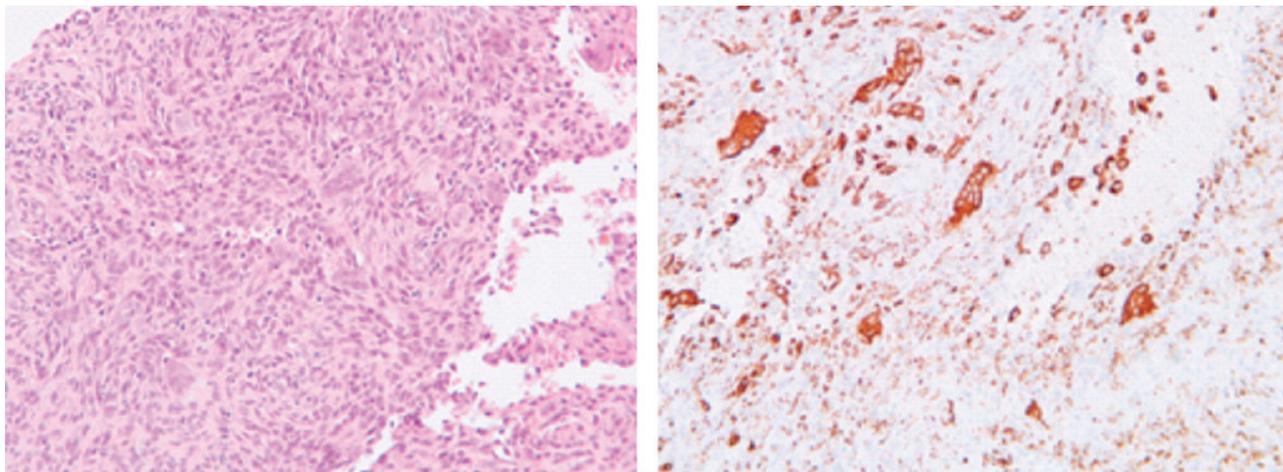
**Figura 1**

A. TC pré-operatória; B. Campo cirúrgico após remoção da placa cribriforme e exposição da dura; C. reconstrução do defeito 6 meses pós-operatório; D. TC e RM (T2) 6 meses pós-operatório evidenciando ausência de recidiva



## Figura 2

O tumor é constituído por células gigantes multinucleadas de tipo osteoclástico e células mononucleadas (A), imunorreativas para CD68 (B). Não se observam mitoses nem necrose.



Foi alcançada excisão completa do tumor da dura da fossa craniana anterior, superiormente, e das órbitas, lateralmente, por via endoscópica endonasal e abordagem transcribriforme, com preservação da integridade dural e ausência de complicações peri-cirúrgicas. O defeito foi reconstruído com retalho vascularizado nasoseptal alargado ao pavimento e parede nasal lateral. O exame histopatológico confirmou o diagnóstico com presença de raras mitoses e não se verificando atipia ou necrose. A doente mantém seguimento aos 8 meses sem intercorrências, à exceção de hiposmia expectável.

## Discussão

A literatura sobre TCGO envolvendo a base do crânio anterior é limitada e consiste sobretudo de *case reports*. Com a revisão sistemática identificamos 22 casos desde 1982, incluindo o caso descrito pelos autores, motivo desta publicação.

Zhang et al. verificam significância estatística na distribuição da localização do TCGO no crânio. Os ossos esfenoide (54%) e temporal (37%), formados por ossificação endocondral, são os mais frequentemente envolvidos, seguidos do occipital (5%) e frontal (3%).<sup>3,11</sup>

A abordagem deste tumor na base do crânio e seios perinasais apresenta dificuldades acrescidas, tendo em conta a taxa de recidiva,

que pode variar entre os 7-70%, de acordo com a extensão da ressecção alcançada, a possibilidade de comportamento localmente agressivo e a proximidade de estruturas vitais que possam limitar ou inviabilizar uma ressecção completa.<sup>5,12</sup>

Nos exames complementares imagiológicos, o TCGO apresenta-se frequentemente com lesões expansivas com realce de contraste devido à sua natureza vascular e ocasionalmente lesões líticas ósseas na radiografia e tomografia computadorizada. Na ressonância magnética apresenta habitualmente sinal isointenso nas imagens em T1 e hipotenso em T2, permitindo ainda aferir existência de extensão ou envolvimento de tecidos moles ou a estruturas circundantes nomeadamente extensão dural, orbitária ou envolvimento neurovascular.<sup>7,13,14</sup>

O diagnóstico diferencial do TCGO inclui granuloma de células gigantes, tumor castanho associado ao hiperparatiroidismo, cordoma, quisto ósseo aneurismático, displasia fibrosa, granuloma eosinofílico e plasmocitoma. O diagnóstico definitivo é feito pelo exame anátomo-patológico, uma vez que os achados imagiológicos não são específicos.<sup>7,13-15</sup>

A via de sinalização do recetor ativador do fator nuclear Kappa-B (RANK) desempenha um papel essencial na remodelação óssea, assegurando o equilíbrio fisiológico entre a

formação e a absorção de osso. No TCGO esta via está desregulada pelo aumento da proteína ligando do RANK, produzida pelas células estromais do tumor, que ativa o RANK nas células gigantes osteoclasto-*like*, estimulando a sua diferenciação e ativação, promovendo a reabsorção óssea e o crescimento tumoral.<sup>12,16</sup> A instabilidade cromossômica secundária a alterações de centróssoma é um potencial mecanismo para a natureza agressiva dos TCGO.<sup>16</sup> Assim, histologicamente o TCGO é composto por células gigantes multinucleadas osteoclastos-*like*, células mononucleares redondas monócito-*like* e células neoplásicas estromais fusiformes fibroblastos-*like*.

Dado o pequeno número de casos de TCGO do crânio descritos na literatura, o comportamento clínico imprevisível e a variabilidade dos resultados das diferentes modalidades terapêuticas, não existem atualmente recomendações categóricas sobre o tratamento desta patologia. De acordo com a literatura, a excisão cirúrgica permanece como tratamento de eleição, permitindo quando completa, serem alcançadas taxas de controlo local entre 85-90%.<sup>3,12,14,16-18</sup> Nos seis casos desta revisão em que existiu ressecção completa o status foi "livre de doença", destes, três realizaram radioterapia adjuvante e um denosumab neoadjuvante.

A abordagem endoscópica endonasal permite o acesso à base do crânio anterior de um modo menos invasivo que as abordagens externas, possibilitando a identificação e ressecção precisa e eficaz do tumor, com menor morbidade associada.<sup>18,19</sup>

A remoção completa do tecido doente com margens livres é fundamental, estando com frequência impossibilitada pela localização anatómica ou envolvimento de estruturas vitais. Assim, o tratamento adjuvante é frequentemente utilizado, especialmente quando a massa tumoral não é totalmente removida.<sup>13,16</sup> No caso apresentado, a utilização de retalho nasal pediculado vascularizado assegurou uma rápida mucosilação da área de defeito ósseo final garantindo uma reconstrução eficaz e minimizando

risco de complicações como fístula de LCR no pós-operatório. O seguimento destes doentes nomeadamente com utilização de enxertos ou reconstruções com retalhos intranasais pediculados obriga a um controlo imagiológico que possa suplementar o controlo endoscópico, de forma a assegurar uma correta avaliação de potenciais recidivas. Embora previamente considerado radiorresistente e com potencial de transformação sarcomatosa pós-radioterapia, com a evolução das técnicas de radioterapia os estudos atuais revelam resultados encorajadores. Na literatura estão descritas taxas de controlo local a 5 anos de 70-85% com doses de 45-55 Gy (adjuvante pós-cirurgia) e, do mesmo modo, estudos de seguimento a longo prazo não identificaram aumento na taxa de transformação maligna.<sup>13,14</sup>

Demonstrado o impacto positivo na sobrevida livre de doença, a radioterapia adjuvante pós-operatória ou isolada têm sido utilizada para melhorar o controlo local quando a ressecção cirúrgica é incompleta, em casos de recidiva local ou quando o tratamento cirúrgico não é viável.<sup>16,17</sup>

O denosumab é um anticorpo monoclonal humano que inibe o RANKL, inicialmente indicado na osteoporose para prevenir a reabsorção óssea. Foi aprovado em 2013 pela Agência Europeia de Medicamentos e *Food Drugs Administration* para o tratamento de TCGO irrecetáveis, metastizados ou casos com progressão e recidiva. A dose de 120mg é administrada por via subcutânea uma vez por semana durante três semanas, e depois a cada quatro semanas. Atua ao inibir a atividade osteoclástica, tendo demonstrado reduzir a carga tumoral em cerca de 90%. Esta nova opção terapêutica torna-se importante, tanto no contexto de ressecções incompletas e também como neoadjuvante permitindo a citoredução de tumores previamente irrecetáveis, como descrito no caso de Sekar A et al. A eficácia, dose e duração do tratamento usando imunoterapia em tumores ósseos do crânio ainda não estão estabelecidos, podendo concorrer com efeitos adversos

como hipercalcemia, fraturas de stress e osteonecrose.<sup>12,16,20</sup> Não estão identificados fatores preditivos do curso da doença, sendo o seguimento regular a longo prazo essencial. A maioria das recidivas ocorre nos primeiros dois anos, mas estão descritos casos tardios, inclusive uma recidiva maligna aos 10 anos de seguimento.<sup>21</sup>

## Conclusão

De acordo com a revisão bibliográfica, os TCGO nasosinusais com envolvimento da base do crânio anterior são extremamente raros, sendo este o segundo descrito com origem na lâmina cribiforme. Embora benigno, no caso apresentado verificou-se um comportamento agressivo. A excisão cirúrgica completa por abordagem endoscópica endonasal foi alcançada e decorreu sem complicações.

## Conflito de Interesses

Os autores declaram que não têm qualquer conflito de interesse relativo a este artigo.

## Confidencialidade dos dados

Os autores declaram que seguiram os protocolos do seu trabalho na publicação dos dados de pacientes.

## Proteção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estão de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos diretores da Comissão para Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

## Financiamento

Este trabalho não recebeu qualquer contribuição, financiamento ou bolsa de estudos.

## Disponibilidade dos Dados científicos

Não existem conjuntos de dados disponíveis publicamente relacionados com este trabalho.

## Referências bibliográficas

1. Noël G, Ben Jelloun H, Feuvret L, Calugaru V, Mazeron JJ, Habrand JL. Les tumeurs à cellules géantes de la base du crâne : revue de la littérature à partir de deux cas.

Cancer Radiother. 2006 Jun;10(4):175-84. doi: 10.1016/j.canrad.2006.05.008.

2. Sharma RR, Mahapatra AK, Pawar SJ, Sousa J, Dev EJ. Craniospinal giant cell tumors: clinicoradiological analysis in a series of 11 cases. J Clin Neurosci. 2002 Jan;9(1):41-50. doi: 10.1054/jocn.2001.0963.

3. Yaprak Bayrak B, Özcan E, Vural Ç, Emengen A, Çabuk B, Ceylan S. A single-center experience with giant cell tumors of sphenoid bone and clivus. Tumori. 2021 Dec;107(6):NP94-NP100. doi: 10.1177/03008916211024357.

4. Bardakhchyan S, Kager L, Danielyan S, Avagyan A, Karamyan N, Vardevanyan H. et al. Denosumab treatment for progressive skull base giant cell tumor of bone in a 14 year old female – a case report and literature review. Ital J Pediatr. 2017 Mar 29;43(1):32. doi: 10.1186/s13052-017-0353-0.

5. Hug EB, Muenter MW, Adams JA, De Vries A, Rosenberg AE, Munzenrider JE. 3-D-conformal radiation therapy for pediatric giant cell tumors of the skull base. Strahlenther Onkol. 2002 May;178(5):239-44. doi: 10.1007/s00066-002-0931-x.

6. Larson AK, Amjad EH, RAulicino M. A rare giant cell lesion originating from the nasal septum. Ann Clin Case Stud. 2018; 1(1):1002.

7. Singh S, Mankotia DS, Shankar KB, Siraj F. A rare tumor of clivus masquerading as pituitary adenoma. Asian J Neurosurg. 2020 Dec 21;15(4):1091-1095. doi: 10.4103/ajns.AJNS\_188\_20.

8. Handler SD, Savino PJ, Peyster RG, Schatz NJ. Giant cell tumor of the ethmoid sinus: an unusual cause of proptosis in a child. Otolaryngol Head Neck Surg. 1982 Jul-Aug;90(4):513-5. doi: 10.1177/019459988209000430.

9. Liu S, Tang R, Mao S, Zhang W. Clinical outcomes of coblation-assisted pediatric endoscopic endonasal skull base surgery. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2022 May;156:111089. doi: 10.1016/j.ijporl.2022.111089.

10. Huh A, Vilelli N, Martinez D, Ting J, Birhiray R, Payner TD. et al. Denosumab treatment for a residual giant cell tumor of the clivus: a case report and review of the literature. World Neurosurg. 2018 Oct;118:98-101. doi: 10.1016/j.wneu.2018.06.242.

11. Zhang Z, Xu J, Yao Y, Chu S, Cheng H, Chen D. et al. Giant cell tumors of the skull: a series of 18 cases and review of the literature. J Neurooncol. 2013 Dec;115(3):437-44. doi: 10.1007/s11060-013-1242-z.

12. Sekar A, Rudrappa S, Gopal S, Ghosal N, Gupta V, Ts L. Preoperative cytoreduction of clival giant cell tumor: an effective replication of the systemic modality in the skull base. World Neurosurg. 2018 Nov;119:97-102. doi: 10.1016/j.wneu.2018.07.207.

13. Biswas R, Halder A. A rare case report of giant cell tumor of the sphenoid bone in a patient who developed "erythema multiforme associated with phenytoin and cranial radiation therapy syndrome". Asian J Neurosurg. 2018 Jul-Sep;13(3):877-880. doi: 10.4103/ajns.AJNS\_352\_16.

14. Zhao J, Qian T, Zhi Z, Li Q, Kang L, Wang J. et al. Giant cell tumor of the clivus: A case report and review of the literature. Oncol Lett. 2014 Dec;8(6):2782-2786. doi: 10.3892/ol.2014.2528.

15. Company MM, Ramos R. Giant cell tumor of the sphenoid. Arch Neurol. 2009 Jan;66(1):134-5. doi: 10.1001/archneurol.2008.509.

16. Pousti BT, Andera L, Haugen TW. Sphenoid sinus

giant cell tumor: a case report and literature review. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2020;82(3):168-174. doi: 10.1159/000506207.

17. Zorlu F, Selek U, Soylemezoglu F, Oge K. Malignant giant cell tumor of the skull base originating from clivus and sphenoid bone. *J Neurooncol.* 2006 Jan;76(2):149-52. doi: 10.1007/s11060-005-4343-5.

18. Yildirim AE, Divanlioglu D, Cetinalp NE, Ozhamam E, Belen AD. Endoscopic endonasal treatment of a large clival giant cell tumor invading the cavernous sinus and temporal lobe. *J Craniofac Surg.* 2014 Mar;25(2):446-8. doi: 10.1097/SCS.0000000000000485

19. Iacoangeli M, Di Rienzo A, Re M, Alvaro L, Nocchi N, Gladi M. et al. Endoscopic endonasal approach for the treatment of a large clival giant cell tumor complicated by an intraoperative internal carotid artery rupture. *Cancer Manag Res.* 2013;5:21-4. doi: 10.2147/CMAR.S38768

20. Goto Y, Furuno Y, Kawabe T, Ohwada K, Tatsuzawa K, Sasajima H. et al. Treatment of a skull-base giant cell tumor with endoscopic endonasal resection and denosumab: case report. *J Neurosurg.* 2017 Feb;126(2):431-434. doi: 10.3171/2016.3.JNS152802.

21. Sasagawa Y, Tachibana O, Shiraga S, Takata H, Kinoshita E, Nojima T. et al. Secondary malignant giant cell tumor of the clivus: Case report. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012 Jul;114(6):786-8. doi: 10.1016/j.clineuro.2011.12.041.