

Giant Cell Tumor of Bone, Tendon, and Soft Tissue: Pathogenesis and Clinical Manifestations

Arwinda Febri Yulianti^{1*}, Lalu Dane Pembani Paerdoe¹, Rahmat Hidayat¹, Ahmad Sa'bi Al Qindi¹, Lalu Gde Gilang Alid Hadinata¹, Najwa Widad¹, Tabitha Afifah Febianisa¹, Evane Dyahayu Pramesti¹, Khairifathiyah¹, Azka Amalia¹, Dyah Purnaning¹

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

Article History

Received : September 29th, 2025

Revised : October 06th, 2025

Accepted : October 12th, 2025

*Corresponding Author:

Arwinda Febri Yulianti,
Program Studi Pendidikan
Dokter, Fakultas Kedokteran dan
Ilmu Kesehatan, Universitas
Mataram, Mataram, Nusa
Tenggara Barat, Indonesia;
Email:

arwindayulianti@gmail.com

Abstract: Giant Cell Tumor (GCT) is a primary neoplasm that is intermediate malignant, characterized by aggressive local growth and the possibility of metastasis, especially to the lungs. Giant Cell Tumor (GCT) occurs in bones, tendons, and soft tissues. The purpose of this literature study is to identify differences in GCT manifestations in various anatomical locations, evaluate risk factors that contribute to tumor growth and recurrence, and assess the effectiveness of various therapeutic modalities that have been used, both conservative and operative. The method used is a literature study by reviewing various scientific journals obtained from the database. The findings show that Giant Cell Tumor (GCT) is a group of neoplasms that are histologically similar but have different clinical, molecular characteristics, and anatomical locations, including GCT in bones (GCTB), tendons (GCTTS), and soft tissues (GCTST). Although generally classified as benign, GCT can be locally aggressive with a risk of recurrence and in some cases is capable of metastasis, especially to the lungs. GCTB is most commonly found in the long bones of individuals aged 20–40 years and is characterized by the H3F3A mutation, which is an important diagnostic marker. GCTTS, which originates in the synovium, is more common in women aged 30–50 years and shows increased CSF1 expression due to a genetic translocation.

Keywords: Giant cell tumor bone, giant cell tumor tendon, giant cell tumor soft tissue.

Pendahuluan

Giant Cell Tumor (GCT) merupakan salah satu neoplasma primer yang bersifat intermediate malignant, ditandai oleh pertumbuhan lokal yang agresif dan kemungkinan metastasis, terutama ke paru-paru (Rekhi & Dave, 2023). Tumor ini umumnya menyerang individu berusia 20 hingga 50 tahun, dengan puncak insidensi pada dekade ketiga kehidupan. Berdasarkan data epidemiologi, GCTB menyumbang sekitar 4–5% dari seluruh tumor primer tulang dan sekitar 20% dari tumor tulang jinak. GCT sedikit lebih banyak ditemukan pada wanita dibandingkan pria, dan insidensinya lebih tinggi di populasi di India selatan dan Cina (Jha & Chaudhary, 2023).

Giant Cell Tumor paling sering muncul di epifisis atau metafisis tulang panjang, terutama pada distal femur, proksimal tibia, dan distal

radius (Rekhi & Dave, 2023; Jha & Chaudhary, 2023). Manifestasi klinis utamanya berupa nyeri lokal yang progresif, pembengkakan, keterbatasan gerak sendi yang berdekatan, dan dalam beberapa kasus fraktur patologis (Jha & Chaudhary, 2023). Gejala-gejala ini berkembang secara perlahan, namun dapat menjadi berat jika tumor tidak tertangani. Secara radiologis, lesi ini biasanya tampak sebagai lesi litik ekspansif tanpa sklerosis perifer yang jelas, dengan batas yang relatif tajam (Rekhi & Dave, 2023; Palmerini et al., 2019).

Secara histopatologis, GCT ditandai oleh proliferasi sel stromal mononuklear neoplastik yang bercampur dengan sel raksasa multinuklear menyerupai osteoklas. Sel stromal inilah yang merupakan komponen neoplastik sebenarnya dan bertanggung jawab atas pertumbuhan tumor. Varian langka seperti giant-cell-poor GCTB

dapat menimbulkan tantangan diagnostik karena minimnya komponen sel raksasa (Yakoub et al., 2023).

Secara molekuler, GCT ditandai dengan mutasi pada gen H3F3A (khususnya p.G34W), yang kini menjadi marker diagnostik penting dalam membedakan GCT dari lesi tulang lainnya (Noh & Park, 2018). Kemajuan dalam pemahaman molekuler ini turut membuka peluang dalam pengembangan terapi target, seperti penggunaan denosumab, antibodi monoklonal yang menargetkan RANKL, dan menunjukkan hasil klinis menjanjikan dalam menekan aktivitas osteolitik tumor (Jha & Chaudhary, 2023).

GCT menempati posisi unik dalam spektrum tumor tulang, karena meskipun secara histologis jinak, tumor ini memiliki kecenderungan untuk rekuren lokal dan dalam kasus tertentu bertransformasi menjadi keganasan sekunder (Palmerini et al., 2019). Oleh karena itu, pendekatan diagnostik yang tepat, pemahaman mendalam mengenai aspek morfologis dan molekuler, serta strategi terapi yang sesuai sangat diperlukan untuk penatalaksanaan yang optimal.

Penelitian ini bertujuan untuk memahami karakteristik klinis, radiologis, dan histopatologis dari *Giant Cell Tumor* (GCT) yang terjadi pada tulang, tendon, dan jaringan lunak (soft tissue). Secara khusus, penulis bertujuan untuk mengidentifikasi perbedaan manifestasi GCT pada berbagai lokasi anatomis, mengevaluasi faktor risiko yang berkontribusi terhadap pertumbuhan dan kekambuhan tumor, serta menilai efektivitas berbagai modalitas terapi yang telah digunakan, baik secara konservatif maupun operatif. Selain itu, penelitian ini juga bertujuan untuk memberikan pemahaman yang lebih mendalam mengenai potensi agresivitas biologis GCT, terutama pada jaringan lunak dan struktur tendon yang lebih jarang terkena, guna mendukung upaya diagnosis dini, pengambilan keputusan klinis yang tepat, dan penyusunan strategi tatalaksana yang lebih optimal.

Bahan dan Metode

Artikel ini disusun dengan menggunakan metode penelusuran literatur dengan meninjau berbagai jurnal ilmiah yang diperoleh dari database seperti *PubMed*, *Google Scholar*, dan *ScienceDirect*. Proses pencarian dilakukan menggunakan kata kunci seperti “*giant cell tumor*”, “*giant cell tumor bone*”, “*giant cell*

tumor tendon” dan “*giant cell tumor soft tissue*”. Pemilihan sumber didasarkan pada kriteria inklusi, yakni hanya menggunakan jurnal terakreditasi yang relevan dengan topik bahasan. Selain itu, hanya literatur yang diterbitkan dalam rentang waktu 5 hingga 10 tahun terakhir yang dipertimbangkan. Berdasarkan kriteria tersebut, diperoleh beberapa artikel ilmiah yang dijadikan referensi dalam penulisan tinjauan pustaka ini.

Hasil dan Pembahasan

Definisi

Giant cell tumor bone

Giant Cell Tumor of Bone (GCT-B) adalah tumor jinak namun agresif secara lokal yang biasanya berkembang di ujung tulang panjang, paling sering di sekitar lutut. Tumor ini ditandai dengan keberadaan sel raksasa multinukleus yang menyerupai osteoklas, dan dapat menyebabkan kerusakan tulang serta rasa nyeri (American Academy of Orthopaedic Surgeon, 2021)

Giant cell tumor tendon

Giant Cell Tumor Selubung Tendon (GCTTS/*Giant cell tumor of Tendon Sheath*) merupakan tumor jinak namun bersifat lokal agresif yang berasal dari proliferasi sinovium (synovial), yaitu jaringan yang melapisi sendi, bursa, dan selubung tendon yang secara histologis ditandai oleh proliferasi sel-sel mononuklear, infiltrasi sel raksasa multinuklear, makrofag berbusa, hemosiderin dan jaringan fibrosa. GCTTS terbagi menjadi dua bentuk, yaitu tipe terlokalisasi (*localized type*) yang umumnya muncul sebagai massa tunggal padat di sekitar selubung tendon dan menyerang sendi kecil seperti sendi pada jari tangan. Kemudian ada tipe difus (*diffuse type*) yang lebih sering menyerang sendi besar seperti lutut serta memiliki kecenderungan kekambuhan dan infiltrasi yang lebih tinggi ke jaringan sekitar (Kager et al, 2022). Tumor ini meskipun GCTTS tergolong jinak, dapat tumbuh secara progresif dan menyebabkan kerusakan struktur pada jaringan sekitarnya seperti sendi dan tendon. Beberapa kasus GCTTS dikaitkan dengan kelainan genetik yang menyebabkan ekspresi berlebihan colony-stimulating factor (CSF-1), yang kemudian menarik dan mengakumulasi sel-sel inflamasi ke dalam jaringan tumor (Chandler et al, 2021).

Soft Tissue

Tumor sel raksasa jaringan lunak (GCTST) adalah neoplasma agresif lokal yang sangat langka yang pertama kali dideskripsikan oleh Salm dan Sissons pada tahun 1972. Tumor ini termasuk dalam kelompok tumor fibrohistiositik, menurut klasifikasi terbaru Organisasi Kesehatan Dunia untuk tumor jaringan lunak dan tulang. GCTST memiliki insidensi puncak pada dekade kelima kehidupan (rentang usia: 5–89 tahun) dan tidak menunjukkan predileksi jenis kelamin. Tumor ini biasanya muncul sebagai massa jaringan lunak superfisial yang tidak nyeri. Keterlibatan jaringan lunak yang dalam dapat terlihat (Nishio et al., 2024).

Etiologi

GCT Soft Tissue

Etiologi neoplasma ini tidak diketahui. GCTST secara histologis mirip dengan, tetapi secara genetik berbeda dari, giant cell tumor of bone (GCTB). Secara klinis, GCTST memiliki kecenderungan untuk kambuh secara lokal. Meskipun metastasis jauh jarang terjadi, GCTST ganas primer atau sekunder baru-baru ini dilaporkan. Sekitar dua pertiga GCTST muncul di ekstremitas atas dan bawah. GCTST juga dapat terjadi di tempat yang kurang umum, seperti batang tubuh dan kepala serta leher (Nishio et al., 2024).

GCT Tendon

GCT Tendon penyebabnya saat ini masih belum diketahui secara pasti banyak faktor yang telah diajukan seperti faktor neoplastik, inflamasi, dan trauma. Namun saat ini dengan analisis dna dan kromosom sangat mendukung asal muasal dari GCT Tendon, yang dimana bahwa peningkatan ekspresi dari CSF1 yang disebabkan oleh translokasi pada kromosom 1 dan 2 kini telah ditemukan (Jerome & Karunanithi, 2024; Tap & Healey, 2022).

GCT Bone

Etiologi dari GCT Bone untuk jelasnya belum diketahui, namun ada faktor-faktor yang dapat berperan dalam terjadinya GCT pada tulang. Dalam beberapa penelitian menyatakan bahwa faktor genetik tidak berkaitan dengan terjadinya GCT pada tulang dan hal tersebut tidak dapat diwariskan, namun terdapat kaitan antara faktor mutasi gen dengan kasus GCT pada tulang seperti faktor amplifikasi pada 20q11 dan centrosome. Faktor amplifikasi tersebut menyebabkan awal neoplastik (Hosseinzadeh et

al., 2024). Faktor lain yang dapat berperan juga adalah beberapa gangguan kesehatan yang telah dialami seperti hiperparatiroidisme, Paget bone disease, dan Gorlin-goltz syndrome.

Faktor hiperparatiroidisme yaitu peningkatan aktivitas tiroid yang menyebabkan kenaikan jumlah kalsium dalam darah. Kenaikan kadar kalsium dalam dikaitkan dengan kondisi seperti tumor dan kasus GCT (Delantoni, 2022). Paget bone disease (PDB) adalah kelainan fokal yang ditandai dengan peningkatan abnormalitas struktur dan ekspansi tulang. Paget bone disease memiliki komplikasi seperti neoplasma tulang, osteosarkoma, dan GCT tulang meski kemungkinannya tidak sebesar neoplasma. Komplikasi GCT pada Paget bone disease dapat memperparah akibat gangguan respon pengobatan antiresorptif sehingga dapat menimbulkan prevalensi gangguan kardiovaskuler (Rendina et al., 2015). Gorlin goltz syndrome merupakan kelainan yang mempengaruhi jaringan ektodermal dan mesodermal yang terkadang dikaitkan dengan kasus GCT tulang, meskipun GCT tulang jarang terjadi pada pasien anak-anak (Shao et al., 2014).

Epidemiologi

GCT Bone

Giant Cell Tumor of Bone (GCTB) menyumbang 4-10% dari tumor tulang primer dan 15-20% dari tumor tulang jinak. Tumor ini lebih sering terjadi pada dewasa muda (20-40 tahun) dan lebih banyak ditemukan pada wanita (rasio 1,3-1,5:1). Insidensinya lebih tinggi di Asia dibandingkan di Barat, dengan lokasi umum di sekitar sendi lutut dan radius distal. Meskipun jinak, GCTB dapat metastasis ke paru-paru pada 1-5% kasus (Maulida et al., 2023). Di sendiri Indonesia, GCTB menyumbang 4,7% dari seluruh kasus tumor tulang. Insidensinya lebih tinggi dibandingkan di Barat, dengan puncak kejadian pada usia 20-40 tahun. GCTB sering ditemukan pada tulang panjang, terutama di sekitar sendi lutut dan radius distal (Mohaidat et al., 2019)

GCT Soft Tissue

GCTST memiliki insidensi puncak pada dekade kelima kehidupan yaitu rentang usia 5 sampai 89 tahun dan tidak menunjukkan predileksi jenis kelamin. Biasanya muncul sebagai massa jaringan lunak superfisial yang tidak nyeri. Sekitar dua pertiga GCTST muncul di ekstremitas atas dan bawah. GCTST juga dapat terjadi di tempat yang kurang umum,

seperti batang tubuh, kepala, dan leher. Durasi gejala sebelum diagnosis berkisar antara 2 hingga 12 bulan, dengan durasi rata-rata 6,1 bulan. Kekambuhan pada GCTST tidak dapat di prediksi dan Kekambuhan lokal terjadi pada 6,2–21% kasus (Nishio *et al.*, 2024).

Giant cell tumor tendon (GCTT)

Giant cell tumor tendon (GCTT) atau tumor sel raksasa pada tendon yang dikenal sebagai tenosynovial giant cell tumor tipe lokal, merupakan jenis tumor tangan tersering kedua setelah ganglion. Pada kondisi ini tergolong langka dengan angka kejadian sekitar 1/50.000 orang. Giant cell tumor tendon lebih sering ditemukan pada wanita usia 30-50 tahun. Tumor ini biasanya berkembang secara perlahan, berbentuk massa yang padat dan elastis dan umumnya tidak menimbulkan rasa nyeri namun memiliki kecenderungan untuk kambuh kembali (Djitro *et al.*, 2020).

Patogenesis/patofisiologi

GCT Soft Tissue

Giant Cell Tumor of Soft Tissue (GCTST) merupakan neoplasma mesenkimal langka yang menunjukkan kemiripan morfologis dan imunofenotipik dengan giant cell tumor of bone (GCTB), namun muncul di jaringan lunak tanpa keterlibatan tulang. Meskipun secara histologis menyerupai GCTB, GCTST merupakan entitas tersendiri dengan perilaku biologis yang umumnya lebih jinak. Patofisiologi GCTST ditandai oleh proliferasi sel stroma mononuklear neoplastik yang menyusun komponen utama tumor, disertai infiltrasi banyak sel raksasa multinuklear mirip osteoklas. Sel-sel stroma neoplastik diduga berasal dari sel mesenkimal, dan memiliki peran utama dalam memediasi proses kemunculan dan diferensiasi sel raksasa melalui ekspresi RANKL (*receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand*).

Mekanisme kemunculan *osteoclast-like giant cells* ini serupa dengan yang terjadi pada GCTB, di mana interaksi RANK-RANKL antara sel stroma dan prekursor monosit makrofag memfasilitasi pembentukan multinukleasi. Meskipun secara imunohistokimia GCTST menunjukkan ekspresi marker seperti CD68 pada sel raksasa dan Vimentin pada sel stroma, mutasi H3F3A (*histone variant gene*) yang khas pada GCTB tidak ditemukan pada GCTST. Hal ini memperkuat bahwa meskipun terdapat kemiripan histologis, keduanya memiliki jalur molekuler yang berbeda.

Selain itu, ekspresi faktor-faktor inflamasi dan sitokin seperti M-CSF dan IL-6 turut berperan dalam menciptakan lingkungan mikro yang mendukung diferensiasi sel raksasa serta angiogenesis lokal (Lee *et al.*, 2017).

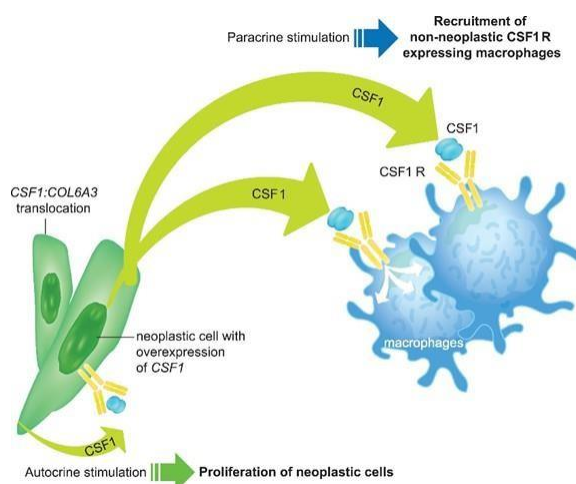
Sebagian besar kasus GCTB memiliki mutasi gen H3.3 Histone A (H3-3A). H3-3A, yang terletak di 1q42, adalah salah satu dari dua gen yang mengkode varian histone H3 (H3.3). H3.3 memiliki fungsi penting dalam menjaga integritas genom dalam perkembangan dan siklus sel yang tergabung dalam kromatin. Mutasi yang paling sering terjadi (mutasi H3.3 p.Gly34Trp) pada GCTB dapat dengan mudah dideteksi dengan menggunakan imunohistokimia (antibodi monoklonal kelinci anti-histone H3.3 G34W). Analisis imunohistokimia ini merupakan metode yang dapat diandalkan dan sangat spesifik untuk membedakan GCTB dari tiruan histologisnya, yaitu GCTST dikarenakan GCTST tidak memiliki mutasi gen H3-3A.

Berdasarkan temuan ini, GCTST kemungkinan secara genetik berbeda dari GCTB. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa setidaknya sebagian sel stroma mononuklear neoplastik pada GCTST berasal dari turunan osteoblas yang mengekspresikan *alkaline phosphatase* (ALP), *receptor activator of nuclear factor kappa B* (RANK), *runt-related transcription factor 2* (RUNX2), *osteoprotegerin* (OPG), dan *tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand* (TRAIL). Dibandingkan dengan GCTB, GCTST menunjukkan ekspresi *receptor activator of nuclear factor kappa B ligand* (RANKL) dan *SATB homeobox 2* (SATB2) yang lebih rendah. Di sisi lain, *osteoclast-like giant cells* pada GCTST mengekspresikan RANK, *tartrate resistant acid phosphatase* (TRAP), dan *vitronectin receptor* (VNR), tetapi tidak mengekspresikan RUNX2, RANKL, atau SATB2. Saat ini, peran yang tepat dari jalur RANKL dalam pembentukan osteoklas pada GCTST belum diketahui (Nishio *et al.*, 2024a).

GCT Tendon

GCT tendon ditemukan peningkatan ekspresi dari CSF1 (*colony-stimulating factor 1*) atau dikenal juga sebagai macrophage-CSF yang berperan dalam mengatur kelangsungan hidup, proliferasi, dan diferensiasi makrofag dan membentuk sel raksasa multinuklear (*giant cells*). Makrofag memiliki peran penting dalam imunitas bawaan, kondisi inflamasi, dan kanker (Tap & Healey, 2022). Salah satu penyebab dari

ekspresi berlebihan CSF1 ini adalah translokasi kromosom 1 dan 2 yang menghubungkan gen CSF1 pada kromosom 1p13 ke gen promoter kolagen COL6A3 (*Collagen type VI alpha 3 chain*) pada kromosom 2q37 (Tap & Healey, 2022; Vougiouklakis *et al.*, 2019) Pengikatan CSF1 ke CSF1R (*colony-stimulating factor 1 receptor*) menstimulasi aktivasi jalur pensinyalan yang memodulasi diferensiasi, proliferasi, dan kemotaksis, yang mengarah pada perekrutan sel inflamasi ke tendon. Pertumbuhan lesi terjadi oleh efek autokrin yang menyebabkan proliferasi sel neoplastik itu sendiri dan oleh efek parakrin yang mengakibatkan perekrutan makrofag pembawa CSF1R. Dengan demikian, lesi GCT tendon tersusun atas sel neoplastik yang mengekspresikan CSF1 yang berasal dari sel tendon yang dikelilingi oleh makrofag non-neoplastik yang mengekspresikan CSF1R (Tap & Healey, 2022).



Gambar 1. Mekanisme Penyakit GCT Tendon (Tap & Healey, 2022)

GCT Bone

Giant Cell Tumor of Bone (GCTB) adalah neoplasma tulang yang dicirikan oleh interaksi kompleks antara sel stromal neoplastik mononuklear dan sel raksasa mirip osteoklas. Secara molekuler, GCTB ditandai dengan mutasi pada gen H3F3A yang mengkodekan histon H3.3—protein penting dalam regulasi ekspresi gen dan struktur kromatin. Mutasi ini terjadi secara somatik pada sel stromal neoplastik dan telah terbukti menjadi penanda diagnostik molekuler yang sangat spesifik untuk GCTB (Noh & Park, 2018; Jha & Chaudhary, 2023).

Jalur RANK sering dilaporkan terlibat dalam patogenesis *Giant Cell Tumor of Bone* (GCTB). Jalur ini jalur sinyal kunci dari remodeling tulang yang memainkan peran

penting dalam diferensiasi prekursor menjadi sel multinuklear osteoklas, dan aktivasi osteoklas yang menyebabkan resorpsi tulang. Disregulasi kaskade sinyal ligan RANK (RANKL)-RANK-osteoprotegerin (OPG) menyebabkan ketidakseimbangan antara pembentukan tulang dan resorpsi tulang, yang menyebabkan perubahan pada massa tulang, meningkatkan destruksi tulang yang dimediasi oleh osteoklas, metastasis tulang, dan perkembangan tumor tulang yang ada (Wu, Tang & Li, 2015).

Secara molekuler dan biologi, patogenesis Giant Cell Tumor of the Bone (GCTB) dapat dibagi menjadi empat proses utama, yakni tumorigenesis sel stroma mononuklear neoplastik, generasi *giant cell* multinuklear reaktif, resorpsi/migrasi tulang, dan remodeling matriks tulang untuk angiogenesis, invasi, dan metastasis (Noh & Park, 2018).

1. Tumorigenesis sel stroma mononuklear neoplastik

GCTB tersusun atas sel stroma mononuklear neoplastik dengan morfologi memanjang menyerupai fibroblas yang bersinergi dengan sel raksasa multinuklear yang berasal dari makrofag reaktif. Sel stroma ini terbukti sebagai konstituen neoplastik sejati karena memiliki kapasitas proliferaatif yang lebih tinggi, lebih banyak kelainan genetik, serta mengekspresikan lebih banyak sitokin dan penanda diferensiasi dibandingkan dengan sel raksasa. Mutasi G34W pada gen H3F3A sering ditemukan dan diduga berperan sebagai mutasi pendorong utama yang mengakibatkan ketidakstabilan kromosom dan remodeling struktural DNA. Mutasi ini memengaruhi ekspresi gen yang berkaitan dengan siklus sel, diferensiasi osteoblast, serta produksi kemokin dan sitokin inflamasi.

2. Generasi *giant cell* multinuklear reaktif

Berbeda dari sel stroma mononuklear, sel raksasa multinuklear pada GCTB merupakan sel reaktif yang terbentuk melalui fusi monosit yang berasal dari sumsum tulang. Sel-sel ini menunjukkan penanda osteoklastik, seperti ekspresi RANK dan sekresi sitokin pro-osteoklastogenik. Proses ini diperkuat oleh interaksi ligan RANKL yang dihasilkan oleh sel stroma neoplastik dengan reseptor RANK pada prekursor osteoklas. TGF- β juga memainkan peran penting dengan mengaktifkan MMP-2 dan MMP-9, yang berperan dalam migrasi dan fusi sel prekursor menjadi sel multinuklear.

3. Resorpsi/migrasi tulang

Komunikasi antar sel di mediasi oleh sejumlah jalur pensinyalan seperti WNT/ β -catenin dan TGF- β , yang mengatur proliferasi dan diferensiasi sel. Siklin D1 yang diinduksi oleh c-JUN, serta aktivasi CDK4, memperkuat proliferasi sel tumor dengan menginaktivasi pRB. Gen p21 dan NME2 juga meningkatkan akumulasi siklin D1 di inti sel dan mengaktifkan transkripsi c-myc. RUNX2 sebagai faktor utama osteoblastik turut terlibat dalam diferensiasi sel, namun aktivitasnya dapat dihambat oleh peningkatan fosforilasi pRB akibat overekspresi siklin D1, yang menyebabkan hambatan diferensiasi osteoblast dan mempertahankan fenotipe pra-osteoblastik dari sel stroma GCTB.

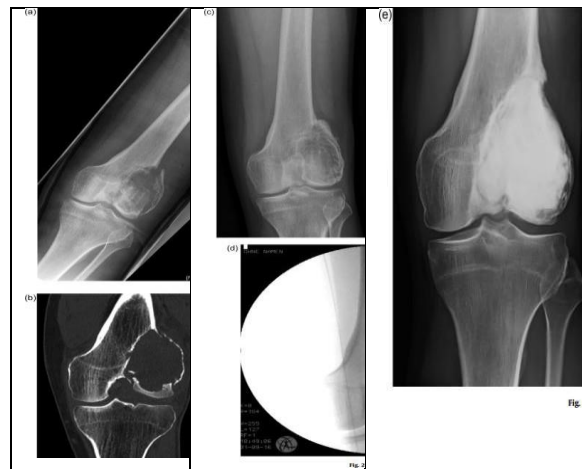
Remodeling matriks tulang untuk angiogenesis, invasi, dan metastasis MMPs, khususnya MMP-2 dan MMP-9, adalah enzim proteolitik utama yang berperan dalam degradasi matriks ekstraseluler tulang. Aktivasi MMPs difasilitasi oleh sinyal dari TGF- β dan faktor lain seperti NFATc1 dan RUNX2. Proses ini memungkinkan pergerakan sel dan pelepasan faktor pertumbuhan yang terperangkap dalam matriks tulang. Selain itu, aktivasi jalur PI3K/Akt juga berperan dalam migrasi dan invasi, mempercepat penyebaran lokal maupun jauh. Faktor tambahan seperti CCL2, IL-6, dan VEGF berkontribusi terhadap angiogenesis dan kelangsungan hidup sel tumor di lingkungan hipoksia.

Gambaran/manif estasi klinis

GCT Bone

Gejala yang paling sering muncul pada GCTB (Giant Cell Tumor of the Bone) adalah nyeri lokal yang bersifat progresif, tumpul dan menetap bahkan saat istirahat, pembengkakan lokal yang bisa teraba di area epifisis tanpa adanya tanda radang, penurunan fungsi ekstremitas terutama jika lokasi tumor berada di dekat sendi yang menyebabkan gerak sendi menjadi terbatas atau nyeri saat digunakan, deformitas jaringan lunak serta fraktur patologis. Fraktur patologis ditemukan sebanyak 10-35% dari seluruh penderita GCTB. Namun fraktur patologis tidak mempengaruhi tingkat kekambuhan lokal (Toni et al, 2024). Hasil studi yang dilakukan Niklas et al pada tahun 2022 terhadap 115 pasien GCTB dari tahun 2009-2019 dengan 47 pasien laki-laki dan 68 pasien wanita didapatkan GCTB terbanyak ada pada femur distal 47 kasus, tibia proksimal 28 kasus, radius

distal 9 kasus, femur proksimal 6 kasus, ankle 5 kasus dan pelvic 3 kasus (Niklas et al, 2022).



Gambar 2. Kasus pasien laki-laki berusia 36 tahun dengan GCTB pada femur distal dengan fraktur patologis: (a) radiografi femur distal yang menunjukkan osteolisis dengan fraktur patologis kondilus latera. (b) CT-scan (kiri) dan MRI-scan (kanan) femur distal dengan fraktur patologis akibat GCTB. (c) radiografi 3 bulan setelah pengobatan denosumab sistemik yang menunjukkan sklerosis parsial pada lesi dan konsolidasi fraktur. (d) radiografi intraoperatif setelah kuretase intralesional dan rekonstruksi defek dengan semen tulang. (e) radiografi 36 bulan setelah operasi tanpa kekambuhan lokal (Niklas et al, 2022).

GCT Soft Tissue

GCTST memiliki insiden puncak pada dekade kelima kehidupan (rentang usia 5-89 tahun) dan tidak menunjukkan kecenderungan pada jenis kelamin tertentu. Biasanya muncul sebagai massa jaringan lunak yang tidak nyeri dan dangkal. Terlihat adanya keterlibatan jaringan lunak profunda. Diameternya berkisar antara 0,7 hingga 10 cm. Sekitar dua pertiga dari GCTST timbul pada ekstremitas atas dan bawah. GCTST juga dapat terjadi pada lokasi yang kurang umum, seperti batang tubuh, kepala dan leher. Durasi munculnya gejala sebelum terdiagnosis berkisar antara 2 hingga 12 bulan, dengan durasi rata-rata 6,1 bulan (Nishio et al., 2024a). Sebagian besar GCTST bersifat low-grade dan memiliki potensi metastasis yang rendah, walaupun dalam beberapa kasus terdapat varian high-grade dengan kemampuan infiltrasi dan rekurensi lokal yang lebih tinggi.

Secara histopatologis, GCTST ditandai oleh pola pertumbuhan padat, dengan sel-sel stroma bulat atau oval yang tersebar bersama sel raksasa multinuklear, mitosis yang dapat ditemukan namun biasanya tidak atipik, dan

jarang terdapat nekrosis. Oleh karena itu, penilaian derajat atipia selular dan aktivitas mitotik sangat penting dalam membedakan GCTST jinak dari bentuk yang lebih agresif atau dari tumor lain yang menyerupai secara morfologis, seperti tenosynovial giant cell tumor atau undifferentiated pleomorphic sarcoma. Secara klinis, GCTST biasanya muncul sebagai massa subkutan yang tidak nyeri dan tumbuh lambat. Meskipun sebagian besar kasus bersifat jinak, beberapa dapat menunjukkan perilaku agresif lokal dan dalam kasus yang jarang, metastasis jauh.

Faktor-faktor seperti ukuran tumor, lokasi, dan keberadaan atypia histologis dapat mempengaruhi prognosis dan risiko rekurensi (Chen et al., 2022; Hafiz et al., 2017; Hasan et al., 2023; Jiang et al., 2023; Wakely, 2022; Yadav et al., 2023). Penelitian terbaru juga mengidentifikasi varian baru dari GCTST, yaitu keratin-positive giant cell-rich tumor (KPGCT), yang menunjukkan ekspresi keratin pada sel mononuklear dan memiliki fusi gen HMGA2-NCOR2. Varian ini lebih sering ditemukan pada wanita muda dan memiliki potensi rekurensi lokal jika tidak diangkat secara lengkap (Agaimy et al., 2021; Nishio et al., 2024b).

GCT Tendon

Tumor tumbuh perlahan secara progresif. Pada umumnya tidak menimbulkan nyeri, tetapi seiring dengan membesarnya benjolan menyebabkan pergerakan jari semakin terganggu sehingga penderita merasa tidak nyaman dan kesulitan melakukan kegiatan sehari-hari, seperti menulis atau saat menggunakan sepatu. Massa dengan konsistensi kenyal, berbatas tegas, dan *mobile* terhadap kulit dan tulang (Djitro et al., 2020; Jerome & Karunanithi, 2025).



Gambar 3. Gambaran intraoperatif tumor besar di aspek volar jari telunjuk. (b) Tumor bertangkai, dan bagian yang dipotong menunjukkan multilobular,

berwarna coklat kekuningan akibat infiltrasi hemosiderin (Jerome & Karunanithi, 2025)



Gambar 4. (a) GCT pada selubung tendon teridentifikasi pada jempol kaki kanan seorang anak laki-laki berusia 11 tahun. (b) Secara makroskopis, lesi tampak sebagai nodul oranye-kuning berbatas tegas dengan konsistensi keras. (c) Lesi berukuran panjang sekitar 2,5 cm. (d) Pengangkatan tumor secara menyeluruh dapat dilakukan dan dapat memberikan hasil yang baik (Jerome & Karunanithi, 2025)

Penatalaksanaan

GCT soft tissue

Reseksi bedah merupakan penanganan standar untuk GCTST terlokalisasi. Prosedur pembedahan terdiri dari reseksi lebar dengan batas negatif (R0, tidak ada tumor mikroskopis yang tersisa). Pembedahan rekonstruksi dapat membantu mencapai pembedahan R0. Reseksi ulang direkomendasikan untuk pasien dengan batas positif. Secara umum, pendekatan yang mempertahankan anggota tubuh dan mempertahankan fungsi harus digunakan, jika memungkinkan, untuk penyakit lokal pada ekstremitas. Dalam kasus yang sangat terpilih, amputasi mungkin menjadi pilihan ketika reseksi lebar gagal mempertahankan fungsi anggota tubuh (Nishio et al., 2024).

GCT tendon

Untuk mengambil tindakan pada pasien yang telah mengalami GCT Tendon harus ditentukan terlebih dahulu apakah orang tersebut menderita GCT Tendon yang terlokalisasi atau yang diffuse. Untuk tindakannya sendiri bisa dilakukan dengan operatif, adjuvant radioterapi, maupun konservatif. Untuk adjuvant radioterapi bisa digunakan dosis 30–50 Gy (20 fraksi),

menggunakan teknik 3D conformal radiotherapy (3DCRT) (Jerome & Karunanithi, 2024).

Selain dari jenis penanganannya, tatalaksana pada pasien GCT Tendon juga bisa didasari lokasi lukanya seperti di tangan dilakukan eksisi lengkap dengan bantuan mikroskop atau lensa pembesar penting untuk mencegah kekambuhan (tanpa magnifikasi: ~15%, dengan magnifikasi: ~5%), dan apabila pada kaki khususnya di forefoot dilakukan eksisi terbuka jika pada hindfoot dilakukan artroskopi bila memungkinkan, eksisi terbuka dan fusi sendi bila perlu (Jerome & Karunanithi, 2024).

GCT Bone

Tatalaksana pada GCT tulang yang paling umum dilakukan adalah tindakan operatif. Terdapat 2 jenis tindakan operatif yakni kuretase dan *wide resection*. Untuk menentukan tatalaksana yang diperlukan dapat dilakukan CT scan imaging terlebih dahulu, berdasarkan penentuan tingkatan *The Campanacci grading system* GCT dapat dibagi menjadi 4 stadium dari hasil penampakan radiografinya. Kekurangan dari tatalaksana kuretase adalah dapat berisiko terjadinya kekambuhan penyakit, sementara pada tatalaksana *wide resection* berisiko menimbulkan hasil fungsional yang lebih buruk (Oye et al., 2022).

Untuk penatalaksanaan Giant Cell Tumor pada tulang, prinsip umum yang biasa digunakan adalah kuretase khususnya pada campanacci 1 dan 2, selain kuretase adjuvan lokal seperti fenol, PMMA juga dapat digunakan. Denosumab juga menjadi salah satu obat yang sering digunakan, denosumab efektif untuk Giant Cell Tumor yang tidak dapat dioperasi dan tidak disarankan sebelum kuretase karena dapat meningkatkan kekambuhan lokal (Tsukamoto et al., 2021). Penanganan dari Giant Cell Tumor tulang juga bisa diklasifikasikan berdasarkan lokasinya. Jika ditemukan pada ekstremitas bisa dilakukan kuretase, untuk lokasi pelvis dan sakrum bisa dilakukan operasi dan apabila operasi tidak dilakukan maka dapat dilakukan pemberian denosumab dan embolisasi, apabila ditemukan di tulang belakang dapat dilakukan total spondilotomi (Tsukamoto et al., 2021).

Kesimpulan

Giant Cell Tumor (GCT) merupakan kelompok neoplasma yang secara histologis mirip namun memiliki perbedaan karakteristik klinis, molekuler, dan lokasi anatomis, meliputi

GCT pada tulang (GCTB), tendon (GCTTS), dan jaringan lunak (GCTST). Meskipun umumnya tergolong jinak, GCT dapat bersifat agresif secara lokal dengan risiko kekambuhan dan pada beberapa kasus mampu bermetastasis, terutama ke paru-paru. GCTB paling sering ditemukan pada tulang panjang individu usia 20–40 tahun dan ditandai dengan mutasi H3F3A yang menjadi penanda diagnostik penting. GCTTS, yang berasal dari sinovium, lebih sering terjadi pada wanita usia 30–50 tahun dan menunjukkan peningkatan ekspresi CSF1 akibat translokasi genetik. Sementara itu, GCTST adalah neoplasma langka jaringan lunak dengan insidensi puncak pada dekade kelima kehidupan dan tidak menunjukkan mutasi H3F3A, menandakan entitas yang berbeda secara genetik dari GCTB. Secara umum, diagnosis GCT memerlukan pendekatan integratif melalui pemeriksaan klinis, radiologis, histopatologis, dan molekuler. Penatalaksanaan utama melibatkan pembedahan dengan pendekatan berbeda tergantung lokasi tumor, serta terapi tambahan seperti denosumab untuk GCTB dan radioterapi untuk GCTTS. Pemahaman mendalam terhadap karakteristik masing-masing subtype GCT penting untuk meningkatkan akurasi diagnosis dan efektivitas penatalaksanaan.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih penulis ucapkan kepada Program Studi Pendidikan Dokter yang telah memberikan bimbingan dan fasilitas, sehingga artikel hasil tinjauan pustaka ini dapat terselesaikan.

Referensi

- Agaimy, A., Michal, M., Stoehr, R., Ferrazzi, F., Fabian, P., Michal, M., ... & Kösemehmetoğlu, K. (2021). Recurrent novel HMGA2-NCOR2 fusions characterize a subset of keratin-positive giant cell-rich soft tissue tumors. *Modern Pathology*, 34(8), 1507-1520. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00789-8>
- Chandler, A. C., Yakoub, M., Fujiwara, T., Donlin, L. T., Purdue, P. E., & Healey, J. H. (2022). Neoplastic synovial lining cells that coexpress podoplanin and CD90 overproduce CSF-1, driving tenosynovial giant cell tumor. *Journal of Orthopaedic*

- Research*®, 40(8), 1918-1925. 10.1002/jor.25216. Epub 2021 Dec 2. PMID: 34855235; PMCID: PMC9160208.
- Chen, P., Hu, Q., & Wu, J. (2022). Giant Cell Tumor of Soft Tissue—A Rare Cause of Mass in the Liver: A Case Report. *Frontiers in Surgery*, 9, 830852. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.830852>
- Delantoni, A. (2022). Perspective Chapter: Parathyroid Glands in Dentistry. In *Parathyroid Glands-New Aspects*. IntechOpen. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.104942>.
- Djitro, T. B., Haryanti, D. A., Suryawinata, K., & Karman, I. I. (2020). Case Report and Literature Review: Giant Cell Tumor of Tendon Sheath. *Majalah Patologi Indonesia*, 29(1), 48-51. <https://majalahpatologiindonesia.com/p/index.php/patologi/article/view/407/284>
- Giant cell tumor of bone OrthoInfo AAOS. (2021). <https://orthoinfo.aaos.org/en/diseases--conditions/giant-cell-tumor-of-bone/>
- Hafiz, S., Shaheen, M., Awadh, N., & Esheba, G. (2017). Giant cell tumor of soft tissue: A case report for the first time in ear. *Human Pathology: Case Reports*, 10, 12–14. <https://doi.org/10.1016/j.ehpc.2017.04.004>
- Hasan, A., Nafie, K., Adwi, M., Abdelmaksoud, A., Abdelwahed, M. S., Samman, A., Alghamdi, M. A., Al-Ghamdi, H. S., Hendi, H. A., & Horsu, S. K. A. (2023). Giant Cell Tumor of Soft Tissue on the Forearm Skin: Case Report and Literature Review. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 11(C), 71–75. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2023.11042>
- Hosseinzadeh, S., Tiwari, V., & De Jesus, O. (2024). Giant cell tumor (osteoclastoma). In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559229/>
- Jerome, J. T. J., & Karunanithi, D. (2025). Giant cell tumor of the tendon sheath: A critical review of current diagnostic and therapeutic approaches with treatment recommendations for hand and foot lesions. *Journal of Musculoskeletal Surgery and Research*, 9(1), 28–41. https://doi.org/10.25259/JMSR_246_2024
- Jerome, J. T., & Karunanithi, D. (2024). Giant cell tumor of the tendon sheath: A critical review of current diagnostic and therapeutic approaches with treatment recommendations for hand and foot lesions. *Journal of Musculoskeletal Surgery and Research*, 9, 28–41. https://doi.org/10.25259/jmsr_246_2024
- Jha, Y., & Chaudhary, K. (2023). Giant cell tumour of bone: a comprehensive review of pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Cureus*, 15(10). <https://doi.org/10.7759/cureus.46945>
- Jiang, Y., Chen, K., Yu, M., Qin, J., & Wang, J. (2023). Uterine giant cell tumor of soft tissue: A case report. *Medicine (United States)*, 102(42), E35414. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035414>
- Kager, M., Kager, R., Fałek, P., Fałek, A., Szczypiór, G., Niemunis-Sawicka, J., ... & Burdan, F. (2022). Tenosynovial giant cell tumor. *Folia Medica Cracoviensia*, 93-107. 10.24425/fmc.2022.141702. PMID: 36256897.
- Lee, J. C., Liang, C. W., & Fletcher, C. D. M. (2017). Giant cell tumor of soft tissue is genetically distinct from its bone counterpart. *Modern Pathology*, 30(5), 728–733. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.236>
- Maulida, A. I., Ramzi, A., Kayla, B. G., Nadila, C., Salsabila, D., Anggy, F., ... & Nurhidayati, N. (2023). Giant cell tumor: Pathogenesis and clinical manifestation. *Jurnal Biologi Tropis*, 23(1), 193-199. 10.29303/jbt.v23i4b.5831.
- Mohaidat, Z. M., Al-Jamal, H. Z., Bany-Khalaf, A. M., Radaideh, A. M., & Audat, Z. A. (2019). Giant cell tumor of bone: Unusual features of a rare tumor. *Rare Tumors*, 11, 2036361319878894. 10.1177/203636131987888.
- Niklas Deventer, Tymoteusz Budny, Georg Gosheger, Anna Rachbauer, Jan Puetzler, Jan Christoph Theil, Dmytrii Kovtun, Marieke de Vaal, Nils Deventer, Giant cell tumor of bone: A single center study of 115 cases, *Journal of Bone Oncology*, Volume 33, 2022, 100417, ISSN 2212-1374, <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2022.100417>.
- Nishio, J., Nakayama, S., Koga, K., & Aoki, M. (2024). Giant cell tumor of soft tissue: An updated review. *Journal of Clinical*

- Medicine*, 13(10), 2870. 10.3390/jcm13102870
- Nishio, J., Nakayama, S., Koga, K., & Aoki, M. (2024a). Giant Cell Tumor of Soft Tissue: An Updated Review. *Journal of Clinical Medicine*, 13(10), 1–12. <https://doi.org/10.3390/jcm13102870>
- Nishio, J., Nakayama, S., Koga, K., & Aoki, M. (2024b). Keratin-Positive Giant Cell-Rich Tumor: A Review and Update. *Cancers*, 1–11.
- Noh, B. J., & Park, Y. K. (2018). Giant cell tumor of bone: updated molecular pathogenesis and tumor biology. *Human pathology*, 81, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.06.017>
- Oye, M., Schuck, N., Kandah, F., & Reddy, P. (2022). In Plain Sight: An Inconspicuous Case of a Giant Cell Tumor. *The American Journal of Medicine*, 135(10), 1198–1201. 10.1016/j.amjmed.2022.06.002. Epub 2022 Jul 8. PMID: 35817137.
- Palmerini, E., Picci, P., Reichardt, P., & Downey, G. (2019). Malignancy in giant cell tumor of bone: A review of the literature. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 18, 1533033819840000.
- Rekhi, B., & Dave, V. (2023). Giant cell tumor of bone: An update, including spectrum of pathological features, pathogenesis, molecular profile and the differential diagnoses. *Histology and Histopathology*, 38(2), 139–153. 10.14670/HH-18-486
- Rendina, D., De Filippo, G., Ralston, S. H., Merlotti, D., Gianfrancesco, F., Esposito, T., ... & Gennari, L. (2015). Clinical characteristics and evolution of giant cell tumor occurring in Paget's disease of bone. *Journal of Bone and Mineral Research*, 30(2), 257–263. 10.1002/jbmr.2349. PMID: 25196811.
- Shao, L., Mardis, N., Nopper, A., Jarka, D., & Singh, V. (2013). Giant cell tumor of bone in a child with Goltz syndrome. *Pediatric and Developmental Pathology*, 16(4), 308–311. 10.2350/13-01-1295-CR.1
- Tap, W. D., & Healey, J. H. (2022). Role of colony-stimulating factor 1 in the neoplastic process of tenosynovial giant cell tumor. *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 44(1), 239–248. <https://doi.org/10.3233/TUB-220005>
- Todi, N., Hiltzik, D. M., & Moore, D. D. (2024). Giant cell tumor of bone and secondary osteoarthritis. *Heliyon*, 10(10). 10.1016/j.heliyon.2024.e30890. PMID: 38807896; PMCID: PMC11130671.
- Tsukamoto, S., Mavrogenis, A. F., Kido, A., & Errani, C. (2021). Current Concepts in the Treatment of Giant Cell Tumors of Bone. *Cancers*, 13(15), 3647. <https://doi.org/10.3390/cancers13153647>
- Vougiouklakis, T., Shen, G., Feng, X., Hoda, S. T., & Jour, G. (2019). Molecular Profiling of Atypical Tenosynovial Giant Cell Tumors Reveals Novel Non-CSF1 Fusions. *Cancers*, 12(1), 100. <https://doi.org/10.3390/cancers12010100>
- Wakely, P. E. (2022). Giant cell tumor of soft tissue: FNA cytopathology of 4 cases, review of the literature, and comparison with giant cell tumor of bone. *Cancer Cytopathology*, 130(2), 120–127. <https://doi.org/10.1002/cncy.22517>
- Wu, P. F., Tang, J. Y., & Li, K. H. (2015). RANK pathway in giant cell tumor of bone: pathogenesis and therapeutic aspects. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 36(2), 495–501. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3094-y>
- Yadav, S. K., Das, S., Joshi, D., Lal, S., & Kapoor, N. (2023). Giant cell tumor of soft tissue: A case report. *International Journal of Surgery Case Reports*, 104(February), 107952. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2023.107952>
- Yakoub, M. A., Torrence, D., Hwang, S., Bartelstein, M., Healey, J. H., & Hameed, M. (2023). Giant-cell-poor giant cell tumor of bone: Report of two cases and literature review. *Skeletal Radiology*, 52(9), 1791–1798.