

Narrative Review

Giant Cell Tumour of Bone: A Comprehensive Review of Clinical Presentation, Diagnosis, and Management

Huriyah Nabilah Zhahirah*, Azka Fadila Latifa, Muhammad Fatih Ma'ruf, Novad Sawelly, Annisa Fitria Zahra AS, Fidelya Fitria Hakim, I Wayan Putra Kesumantara Wiguna, Sheilla Ninditya Putri, Baiq Tasyfa Hasya Auliya Tsaniya, Firman Khalif Yuwono, Maratun Shulha, Siti Fadilah

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

Article History

Received : August 27th, 2026

Revised : September 22th, 2026

Accepted : September 29th, 2026

*Corresponding Author: **Huriyah Nabilah Zhahirah**, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia
Email:

nabilahzhahirah438@gmail.com

Abstract: Giant cell tumor of bone (GCTB) is a primary bone tumor generally classified as benign but characterized by locally aggressive behavior, progressive bone destruction, functional impairment, pathological fractures, and a risk of recurrence. This review aimed to provide a comprehensive overview of GCTB by integrating its epidemiological characteristics, molecular mechanisms, clinical manifestations, diagnostic approaches, and management strategies. This study employed a literature review design using relevant scientific literature from journal articles, reviews, books, and other scientific sources. The findings indicate that the biological behavior of GCTB is closely associated with neoplastic stromal cells, molecular alterations involving H3F3A, and the receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) pathway, which promotes osteoclast-like giant cell formation and osteolytic bone destruction. Diagnosis requires the integration of clinical findings, radiological evaluation, histopathological examination, and molecular approaches in selected cases. Management strategies should be tailored to lesion characteristics and may include intralesional curettage, en bloc resection, and denosumab therapy, particularly for unresectable, recurrent, metastatic, or surgically challenging cases. This review highlights the interconnected relationship between the molecular basis, clinical presentation, diagnosis, and management of GCTB, providing an integrated perspective that may support appropriate tumor control while preserving patient function and potentially reducing the burden associated with recurrence and repeated interventions.

Keywords: Diagnosis; Giant cell tumor of bone; GCTB; Management; Osteolysis; RANKL.

Pendahuluan

Giant cell tumor of bone (GCTB) merupakan tumor tulang primer yang umumnya dikategorikan sebagai neoplasma jinak, tetapi memiliki perilaku biologis yang agresif secara lokal. Kondisi tersebut dapat menyebabkan destruksi tulang, gangguan fungsi, dan fraktur patologis. GCTB terutama ditemukan pada dewasa muda, khususnya usia 20–40 tahun, dan lebih sering pada perempuan. Tumor ini umumnya berkembang pada tulang panjang di sekitar sendi lutut, terutama distal femur dan proksimal tibia, tetapi dapat pula

ditemukan pada radius distal, sakrum, dan vertebra. GCTB diperkirakan mencakup sekitar 4–10% tumor tulang primer dan 15–20% tumor tulang jinak (Hosseinzadeh et al., 2024).

Agresivitas lokal GCTB dapat menyebabkan resorpsi dan kerusakan korteks, perluasan ke jaringan lunak, nyeri, pembengkakan, deformitas, keterbatasan gerak, serta fraktur patologis. Selain itu, GCTB memiliki risiko rekurensi lokal setelah terapi dan pada sebagian kecil kasus dapat mengalami metastasis, terutama ke paru (Hosseinzadeh et al., 2024). Rekurensi masih menjadi salah satu

permasalahan penting dalam penatalaksanaan GCTB, terutama setelah tindakan intralesional (Amri *et al.*, 2025). Kondisi tersebut menunjukkan bahwa karakteristik biologis tumor perlu menjadi pertimbangan dalam menentukan strategi terapi.

Secara molekuler, perilaku GCTB berkaitan dengan interaksi antara sel stroma neoplastik dan lingkungan mikro tumor. Sel stroma neoplastik umumnya memiliki mutasi *H3F3A*, terutama varian G34W, dan mengekspresikan receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL). Aktivasi jalur RANKL mendorong diferensiasi dan aktivasi sel prekursor osteoklas sehingga meningkatkan pembentukan sel raksasa menyerupai osteoklas dan resorpsi tulang (Noh & Park, 2018). Perkembangan penelitian molekuler menunjukkan bahwa perubahan *H3F3A* dan regulasi RANKL merupakan bagian penting dalam patogenesis serta interaksi antara sel tumor dan lingkungan mikro GCTB (Zhang *et al.*, 2025).

Diagnosis GCTB memerlukan integrasi pemeriksaan klinis, radiologis, dan histopatologis. Pemeriksaan radiologis digunakan untuk menilai lokasi, ukuran, destruksi kortikal, dan keterlibatan jaringan lunak, sedangkan pemeriksaan histopatologis membantu mengidentifikasi karakteristik sel stroma dan sel raksasa menyerupai osteoklas. Pemeriksaan molekuler, termasuk analisis *H3F3A*, dapat membantu pada kasus tertentu, terutama dalam membedakan GCTB dari lesi tulang lain dengan gambaran histologis yang serupa (Zhong *et al.*, 2023). Pendekatan berbasis radiomik juga mulai dikembangkan untuk meningkatkan karakterisasi lesi, meskipun masih memerlukan validasi lebih lanjut (Zhong *et al.*, 2023).

Pembedahan merupakan salah satu pendekatan utama dalam penatalaksanaan GCTB, meliputi kuretase intralesional dengan atau tanpa adjuvan lokal dan reseksi *en bloc* pada kondisi tertentu. Kuretase memungkinkan preservasi struktur dan fungsi ekstremitas, tetapi memiliki risiko rekurensi, sedangkan reseksi *en bloc* dapat memberikan kontrol lokal yang lebih luas dengan konsekuensi morbiditas yang lebih besar (Amri *et al.*, 2025). Selain pembedahan, denosumab sebagai inhibitor RANKL dapat digunakan pada GCTB yang tidak dapat direseksi atau ketika pembedahan diperkirakan menimbulkan morbiditas berat (Borkowska *et al.*, 2022). Namun, penggunaan

denosumab, khususnya dalam konteks perioperatif, masih perlu dipertimbangkan secara individual karena manfaat pengendalian tumor harus diseimbangkan dengan kemungkinan risiko rekurensi. Bukti terbaru menunjukkan adanya hubungan antara penggunaan denosumab perioperatif dan rekurensi lokal pada kelompok pasien tertentu (Borkowska *et al.*, 2022; Alshaygy *et al.*, 2026).

Berdasarkan perkembangan tersebut, pemahaman mengenai GCTB perlu mengintegrasikan karakteristik molekuler, manifestasi klinis, pendekatan diagnosis, risiko rekurensi, dan pilihan terapi. Kajian yang menghubungkan mekanisme *H3F3A*–RANKL dengan karakteristik klinis dan diagnostik, serta perkembangan penggunaan denosumab, penting untuk memberikan gambaran yang lebih utuh mengenai pengelolaan GCTB. Oleh karena itu, artikel ini bertujuan untuk menyajikan tinjauan mengenai karakteristik dan epidemiologi, patogenesis, manifestasi klinis, diagnosis, serta strategi penatalaksanaan GCTB. Tinjauan ini diharapkan dapat memberikan pemahaman terintegrasi mengenai hubungan antara dasar molekuler GCTB, karakteristik klinis, risiko rekurensi, dan pemilihan terapi.

Bahan dan Metode

Desain Penulisan dan Sumber Data

Artikel ini menggunakan desain literature review untuk mengkaji karakteristik, epidemiologi, etiologi dan patofisiologi, manifestasi klinis, diagnosis, serta penatalaksanaan giant cell tumor of bone (GCTB). Pencarian dilakukan pada PubMed/MEDLINE, Scopus, ScienceDirect, dan Google Scholar hingga 22 September 2026, dengan rentang publikasi [2014–2026]. Kata kunci dan operator Boolean meliputi “*giant cell tumor of bone*” OR “*giant cell tumour of bone*” OR GCTB OR *osteoclastoma* AND *epidemiology* OR *pathogenesis* OR *H3F3A* OR RANKL OR *diagnosis* OR *recurrence* OR *surgery* OR denosumab, yang disesuaikan dengan masing-masing basis data.

Kriteria inklusi meliputi artikel berbahasa Inggris atau Indonesia yang membahas GCTB pada manusia dan relevan dengan fokus kajian, termasuk penelitian original, systematic review, meta-analysis, dan narrative review. Artikel dieksklusi apabila tidak berfokus pada GCTB, merupakan duplikat, atau tidak menyediakan

informasi yang relevan. Seleksi dilakukan melalui penghapusan duplikasi, penyaringan judul dan abstrak, serta penilaian teks lengkap. Dari 24 artikel, sebanyak 22 disaring dan 20 artikel dimasukkan dalam tinjauan. Kualitas dan tingkat bukti dinilai berdasarkan desain penelitian dan instrumen appraisal yang sesuai, dengan mempertimbangkan risiko bias serta kekuatan metodologis masing-masing studi. Data kemudian diekstraksi dan disintesis secara naratif berdasarkan tema epidemiologi, patogenesis, manifestasi klinis, diagnosis, rekurensi, dan penatalaksanaan GCTB.

Prosedur Pengumpulan dan Analisis Data

Literatur yang memenuhi kriteria inklusi diseleksi berdasarkan judul, abstrak, dan teks lengkap oleh penulis. Data yang diekstraksi meliputi karakteristik studi, tahun publikasi, desain penelitian, karakteristik populasi, aspek epidemiologi, mekanisme molekuler dan patofisiologi, manifestasi klinis, metode diagnosis, risiko rekurensi, serta strategi penatalaksanaan GCTB. Data kemudian dikelompokkan berdasarkan tema dan disintesis secara naratif.

Perbedaan atau ketidaksesuaian informasi antar sumber tidak diselesaikan dengan penggabungan langsung, tetapi dibandingkan berdasarkan desain penelitian, ukuran dan karakteristik populasi, metode yang digunakan, serta kualitas dan tingkat bukti. Studi dengan desain dan kekuatan bukti yang berbeda dipertimbangkan secara proporsional, sehingga temuan dari penelitian observasional, *systematic review*, dan *meta-analysis* tidak diperlakukan sebagai bukti yang setara. Heterogenitas temuan, khususnya terkait risiko rekurensi dan penggunaan denosumab, dijelaskan secara naratif dengan mempertimbangkan perbedaan karakteristik pasien, lokasi dan karakteristik tumor, serta pendekatan terapi.

Hasil dan Pembahasan

Karakteristik dan Epidemiologi *Giant Cell Tumor of Bone*

Berdasarkan sintesis literatur, *giant cell tumor of bone* (GCTB) merupakan neoplasma tulang primer dengan gambaran histologis yang umumnya jinak, tetapi menunjukkan agresivitas lokal dan kecenderungan mengalami rekurensi. GCTB terutama ditemukan pada dewasa muda, dengan sebagian besar kasus terjadi pada usia 20–50 tahun dan puncak kejadian pada dekade ketiga hingga keempat. Tumor relatif lebih sering ditemukan pada perempuan dengan rasio

perempuan terhadap laki-laki sekitar 1,3–1,5:1 (Hosseinzadeh et al., 2024; Jha & Chaudary, 2023). Secara keseluruhan, GCTB diperkirakan mencakup sekitar 4–10% tumor tulang primer dan 15–20% tumor tulang jinak. Variasi distribusi antarwilayah juga telah dilaporkan, sehingga angka epidemiologis perlu dipahami dengan mempertimbangkan karakteristik populasi dan sumber data masing-masing penelitian (Hosseinzadeh et al., 2024; Jha & Chaudary, 2023).

GCTB paling sering berkembang pada tulang panjang di sekitar sendi, terutama distal femur dan proksimal tibia, setelah penutupan lempeng pertumbuhan. Lokasi lain meliputi radius distal, humerus proksimal, tulang tangan dan kaki, sedangkan pada kerangka aksial sakrum merupakan lokasi yang relatif sering terlibat. Keterlibatan vertebra dan tulang kraniofasial lebih jarang (Hosseinzadeh et al., 2024; Jha & Chaudary, 2023). Secara histologis, tumor terdiri atas sel stroma mononuklear neoplastik, sel mononuklear histiositik, dan sel raksasa multinukleus menyerupai osteoklas. Sel stroma merupakan komponen neoplastik utama, sedangkan sel raksasa berperan dalam resorpsi tulang sehingga menghasilkan gambaran osteolitik khas GCTB.

Etiologi dan Dasar Molekuler GCTB

Etiologi GCTB tidak dapat dijelaskan oleh satu faktor tunggal. Bukti molekuler menunjukkan bahwa GCTB merupakan neoplasma yang berasal dari komponen stroma mesenkimial dengan perubahan genetik yang memengaruhi regulasi kromatin dan interaksi dengan lingkungan mikro tumor. Salah satu karakteristik molekuler terpenting adalah mutasi somatik *H3F3A*, terutama varian p.G34W pada histon H3.3. Mutasi tersebut terutama ditemukan pada sel stroma neoplastik dan tidak terdapat pada sel raksasa osteoklas maupun prekursor osteoklas, sehingga mendukung peran sel stroma sebagai komponen neoplastik utama GCTB (Noh & Park, 2018; Zhang et al., 2025). Literatur molekuler terbaru juga menunjukkan bahwa H3.3-G34W dapat mengubah lanskap kromatin dan lingkungan mikro tumor, termasuk regulasi ekspresi RANKL, yang selanjutnya berkontribusi terhadap karakteristik osteolitik GCTB (Zhang et al., 2025).

Kondisi klinis tertentu dapat menjadi pertimbangan terutama dalam diagnosis banding, bukan sebagai penyebab utama GCTB. *Brown tumor* pada hiperparatiroidisme, misalnya, dapat menunjukkan gambaran sel

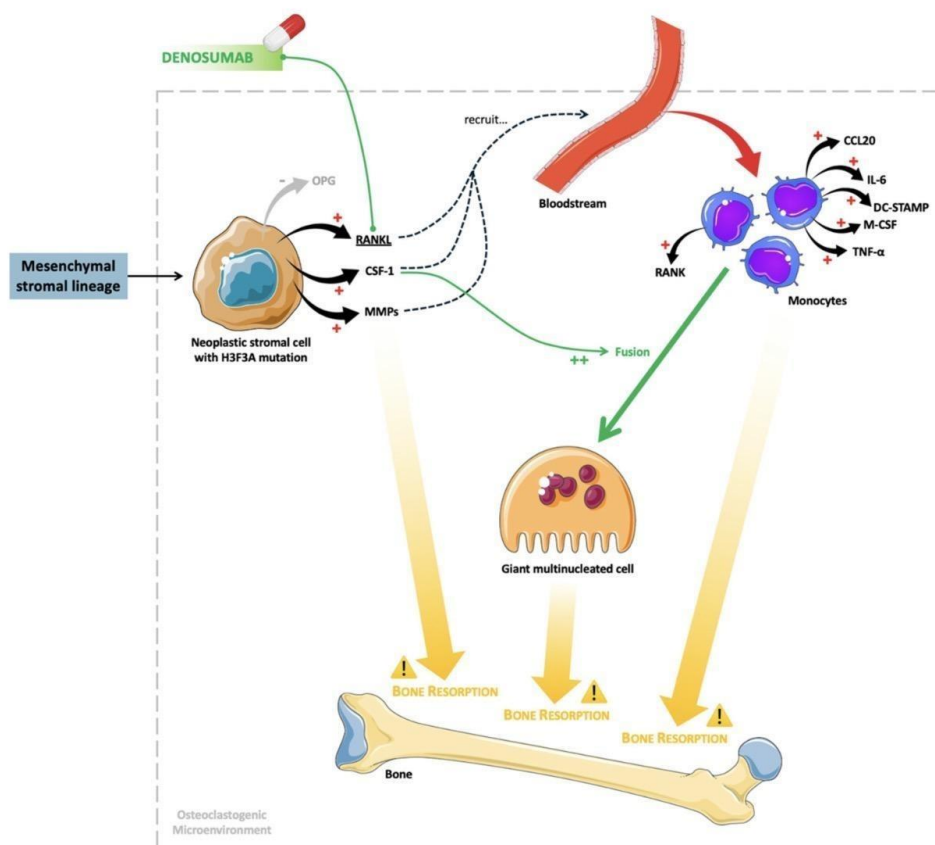
raksasa yang menyerupai GCTB. Oleh karena itu, pada kasus yang meragukan, pemeriksaan kadar kalsium, fosfat, dan parathyroid hormone (PTH) dapat membantu membedakan kedua kondisi tersebut. Penyakit Paget juga pernah dilaporkan dalam konteks GCTB, tetapi hubungan tersebut bersifat jarang dan tidak dapat disamakan dengan mekanisme molekuler utama yang melibatkan *H3F3A* dan RANKL (Yulianti et al., 2025). Dengan demikian, faktor klinis tersebut lebih tepat diposisikan sebagai konteks diagnosis banding dan kondisi khusus daripada sebagai etiologi utama GCTB.

Patofisiologi dan Mekanisme Destruksi Tulang

Patofisiologi GCTB terutama melibatkan interaksi antara sel stroma neoplastik, prekursor osteoklas, dan sel raksasa multinukleus. Sel stroma mengekspresikan RANKL dalam jumlah tinggi, sedangkan prekursor osteoklas mengekspresikan reseptor RANK. Interaksi RANKL–RANK merangsang diferensiasi, fusi, dan aktivasi prekursor osteoklas menjadi sel raksasa multinukleus menyerupai osteoklas

(Noh & Park, 2018). Aktivitas osteoklastik tersebut merupakan salah satu mekanisme utama yang mendasari resorpsi tulang pada GCTB.

Proses osteoklastogenesis juga dipengaruhi oleh berbagai mediator, termasuk *macrophage colony-stimulating factor* (M-CSF), IL-34, DC-STAMP, IL-6, IL-1 β , IL-11, IL-17, TNF- α , dan TGF- β . Aktivasi sel raksasa multinukleus selanjutnya meningkatkan resorpsi tulang melalui mekanisme yang melibatkan cathepsin K, *matrix metalloproteinases*, dan pengasaman lingkungan resorpsi (Noh & Park, 2018). Interaksi antara sel stroma dan sel osteoklas tersebut menghasilkan proses osteolisis progresif yang dapat menyebabkan lesi ekspansif, penipisan dan destruksi korteks, perluasan jaringan lunak, serta peningkatan risiko fraktur patologis. Pemahaman mengenai hubungan *H3F3A*–RANKL tersebut juga mendukung penggunaan penghambat RANKL sebagai salah satu pendekatan sistemik pada GCTB tertentu.



Gambar 1. Mekanisme patofisiologi *giant cell tumor of bone* (Carneiro et al., 2026).

Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis GCTB dipengaruhi oleh lokasi, ukuran, dan tingkat destruksi tumor. Nyeri merupakan keluhan yang paling sering

ditemukan dan dapat berkembang secara bertahap. Pembengkakan atau massa lokal dapat muncul akibat ekspansi tulang dan perluasan jaringan lunak. Pada lesi yang berdekatan

dengan permukaan sendi, pasien dapat mengalami keterbatasan gerak akibat nyeri, pembengkakan, dan gangguan mekanik.

Fraktur patologis merupakan manifestasi penting karena destruksi kortikal dapat menurunkan kekuatan mekanik tulang. Proporsi pasien yang datang dengan fraktur patologis berbeda antarstudi dan dipengaruhi oleh lokasi serta karakteristik lesi; oleh karena itu, angka tersebut sebaiknya tidak diperlakukan sebagai estimasi universal. Kehadiran fraktur patologis juga dapat memengaruhi pilihan pembedahan dan kebutuhan rekonstruksi. Selain lesi soliter yang merupakan bentuk paling umum, GCTB multisentris dapat ditemukan pada sebagian kecil kasus dan dilaporkan lebih sering pada kelompok usia yang lebih muda (Hosseinzadeh et al., 2024).

Rekurensi dapat terjadi setelah terapi dan dapat berupa rekurensi intraosseus maupun jaringan lunak. Tinjauan terbaru menunjukkan bahwa rekurensi jaringan lunak merupakan kejadian yang relatif jarang, sekitar 2–3%, dengan faktor yang dilaporkan meliputi kuretase, defek kortikal, fraktur patologis, dan perluasan mikroskopis ke jaringan lunak (Jamshidi et al., 2025). Temuan tersebut memperkuat pentingnya evaluasi radiologis dan tindak lanjut setelah terapi, terutama pada pasien dengan karakteristik tumor yang berisiko.

Pemeriksaan Penunjang dan Penegakan Diagnosis

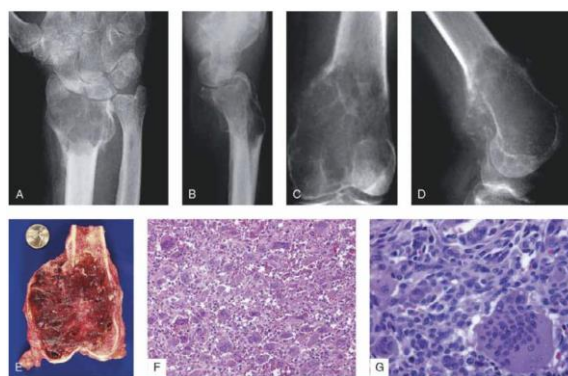
Diagnosis GCTB didasarkan pada integrasi temuan klinis, pencitraan, dan pemeriksaan histopatologis. Radiografi konvensional umumnya menjadi pemeriksaan awal dan dapat menunjukkan lesi litik ekspansif pada daerah epifisis atau metafisis-epifisis tulang panjang tanpa pembentukan matriks mineral khas. Penipisan atau destruksi korteks serta perluasan jaringan lunak dapat menunjukkan karakteristik lokal yang lebih agresif.

Klasifikasi Campanacci merupakan sistem radiografis yang secara historis digunakan untuk menggambarkan tingkat agresivitas lokal berdasarkan batas lesi, kondisi korteks, dan keterlibatan jaringan lunak. Grade I menunjukkan lesi berbatas tegas dengan korteks relatif utuh, grade II menunjukkan penipisan dan ekspansi korteks tanpa batas sklerotik yang jelas, sedangkan grade III menunjukkan batas yang lebih tidak tegas dengan destruksi kortikal dan perluasan jaringan lunak (Campanacci et al., 1987). Namun,

klasifikasi ini tidak sepenuhnya mencerminkan biologi tumor atau secara konsisten memprediksi rekurensi. Studi terbaru juga menunjukkan bahwa klasifikasi Campanacci dapat memiliki keterbatasan dalam membedakan karakteristik tumor yang relevan secara bedah dan prognostik.

CT memberikan informasi lebih rinci mengenai struktur kortikal dan anatomi tulang, sedangkan MRI lebih bermanfaat untuk menilai ekstensi intrameduler, jaringan lunak, dan hubungan tumor dengan struktur neurovaskular. Kedua modalitas tersebut dapat membantu perencanaan terapi, terutama pada lesi yang luas atau berada di lokasi anatomi kompleks.

Konfirmasi diagnosis dilakukan melalui pemeriksaan histopatologis yang menunjukkan sel stroma mononuklear dan sel raksasa multinukleus menyerupai osteoklas. Pemeriksaan imunohistokimia atau molekuler terhadap H3.3 p.G34W/*H3F3A* dapat digunakan sebagai pemeriksaan tambahan pada kasus terpilih, khususnya ketika diagnosis banding sulit. Pemeriksaan tersebut tidak diperlukan secara rutin pada seluruh kasus apabila gambaran klinis, radiologis, dan histopatologis telah mendukung diagnosis. Bukti terbaru kembali menegaskan bahwa mutasi *H3F3A* p.G34W merupakan karakteristik penting GCTB dan terutama berada pada komponen stroma neoplastik (Zhang et al., 2025). Pendekatan radiomik juga menunjukkan potensi untuk meningkatkan karakterisasi lesi, tetapi penggunaannya masih memerlukan validasi eksternal sebelum diterapkan secara luas (Zhong et al., 2023).



Gambar 2. *Giant cell tumor*. A–B: Lesi ekspansif pada epifisis distal radius tanpa matriks dan tanpa tepi sklerotik, disertai fraktur patologis. C–D: Lesi litik agresif pada distal femur dengan destruksi korteks medial dan posterior. E: Gambaran makroskopis spesimen reseksi. F–G: Histopatologi menunjukkan sel raksasa multinukleus yang tersebar di antara sel stromal mononuklear, tanpa atipia seluler maupun produksi matriks (AAOS,

2014).

Penatalaksanaan GCTB

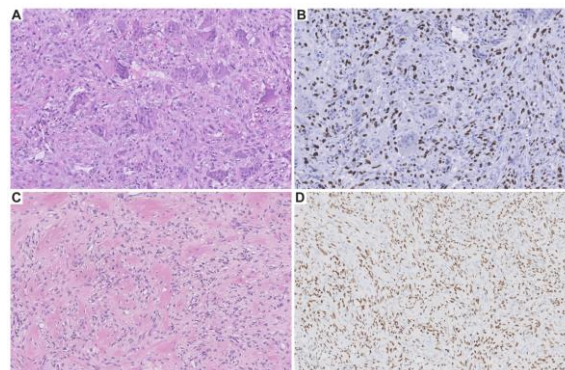
Penatalaksanaan GCTB bertujuan mencapai kontrol lokal dengan mempertahankan fungsi dan struktur anatomi sejauh memungkinkan. Pemilihan terapi perlu mempertimbangkan lokasi dan ukuran tumor, destruksi kortikal, keterlibatan jaringan lunak dan permukaan articular, fraktur patologis, riwayat rekurensi, status skeletal maturity, serta morbiditas yang mungkin ditimbulkan oleh tindakan. Pada kasus yang kompleks, keputusan terapi sebaiknya dilakukan secara multidisiplin dengan melibatkan tim yang memiliki pengalaman dalam tumor muskuloskeletal.

Pembedahan merupakan pendekatan utama pada sebagian besar GCTB yang dapat direseksi. Kuretase intralesional dapat dipilih ketika preservasi tulang dan sendi masih memungkinkan. Keuntungan utamanya adalah mempertahankan struktur dan fungsi ekstremitas, tetapi terdapat kemungkinan jaringan tumor mikroskopis tertinggal sehingga rekurensi lokal tetap menjadi perhatian. Penggunaan adjuvan lokal dan rekonstruksi rongga dapat dipertimbangkan sesuai karakteristik lesi dan praktik pusat pelayanan (Amri et al., 2025).

Reseksi *en bloc* atau reseksi luas dapat dipertimbangkan pada tumor dengan destruksi lokal yang luas, keterlibatan jaringan lunak yang signifikan, atau kondisi ketika kuretase tidak memberikan kontrol lokal yang memadai. Pendekatan tersebut dapat memberikan margin reseksi yang lebih luas, tetapi biasanya disertai morbiditas dan kebutuhan rekonstruksi yang lebih besar. Oleh karena itu, pemilihan antara kuretase dan reseksi tidak semata-mata ditentukan oleh grade radiologis, tetapi perlu mempertimbangkan anatomi, resektabilitas, risiko rekurensi, dan fungsi yang diharapkan (Amri et al., 2025).

Denosumab merupakan terapi sistemik yang menargetkan jalur RANKL dan dapat menekan aktivitas osteoklas. Obat ini terutama digunakan pada GCTB yang tidak dapat direseksi atau pada kondisi ketika pembedahan diperkirakan menimbulkan morbiditas berat. Denosumab juga dapat digunakan dalam konteks tertentu untuk membantu mengurangi gejala dan memodifikasi karakteristik radiologis lesi sehingga memungkinkan strategi pembedahan yang lebih konservatif (Borkowska et al., 2022). Regimen yang banyak digunakan dalam literatur adalah 120 mg secara subkutan

setiap empat minggu dengan dosis tambahan pada hari ke-8 dan ke-15 pada siklus pertama, disertai suplementasi kalsium dan vitamin D; namun, regimen tersebut perlu dipahami sebagai regimen yang digunakan dalam literatur dan bukan sebagai rekomendasi universal.



Gambar 3. Giant cell tumor of bone (GCTB). A: GCTB tanpa terapi menunjukkan banyak sel raksasa tipe osteoklas, makrofag, dan sel *spindle*. B: Imunohistokimia H3.3 p.G34W positif pada inti sel *spindle*. C: Setelah terapi denosumab tampak dominasi sel *spindle* dan pembentukan *woven bone* baru. D: Sel *spindle* pascaterapi tetap menunjukkan positivitas H3.3 p.G34W (Robert & David, 2026).

Bukti mengenai penggunaan denosumab perioperatif masih menunjukkan hasil yang tidak sepenuhnya konsisten. *Systematic review* dan *meta-analysis* Barreto et al. (2025), yang mencakup 26 artikel dan 1.742 pasien, tidak menemukan perbedaan bermakna dalam rekurensi lokal berdasarkan regimen atau jumlah dosis denosumab. Sebaliknya, meta-analysis yang lebih baru oleh Daher et al. (2026), mencakup 16 studi dari 15 kohort dengan 1.551 pasien, menemukan bahwa kelompok yang menerima denosumab perioperatif memiliki odds rekurensi lokal lebih tinggi dibandingkan kontrol (OR 1,82), dan asosiasi tersebut lebih besar pada studi yang hanya menggunakan kuretase (OR 2,75). Pada analisis berdasarkan waktu pemberian, peningkatan rekurensi terutama terlihat pada pasien yang menerima denosumab sebelum dan sesudah operasi, sedangkan pemberian preoperatif saja tidak menunjukkan peningkatan bermakna. Perbedaan hasil tersebut menunjukkan bahwa indikasi, waktu pemberian, jenis pembedahan, dan karakteristik tumor perlu dipertimbangkan ketika menafsirkan hubungan antara denosumab dan rekurensi (Barreto et al., 2025; Daher et al., 2026).

Dengan demikian, penggunaan denosumab, khususnya sebelum kuretase, tidak

sebaiknya dipandang sebagai terapi neoadjuvan rutin. Perubahan radiologis berupa pembentukan rim sklerotik dapat memberikan keuntungan dalam beberapa kondisi, tetapi juga dapat menyulitkan identifikasi dan pengangkatan jaringan stroma neoplastik yang tersisa. Keputusan penggunaannya perlu mempertimbangkan resektabilitas, lokasi tumor, risiko morbiditas pembedahan, serta kondisi pasien. Pemantauan klinis juga diperlukan untuk mendeteksi efek samping seperti hipokalsemia dan osteonekrosis rahang. Bukti terbaru mengenai transformasi ganas setelah denosumab juga menunjukkan bahwa kejadian tersebut jarang; meta-analysis 2026 melaporkan estimasi pooled sekitar 3%, terutama pada kelompok dengan karakteristik penyakit berisiko tinggi. Temuan tersebut tetap mendukung perlunya pemantauan jangka panjang dan evaluasi ulang terhadap lesi yang menunjukkan perubahan klinis atau radiologis tidak lazim.

Secara keseluruhan, bukti yang tersedia menunjukkan bahwa penatalaksanaan GCTB memerlukan keseimbangan antara kontrol lokal, preservasi fungsi, dan risiko rekurensi. Kuretase memberikan keuntungan dalam mempertahankan fungsi tetapi memerlukan perhatian terhadap rekurensi, sedangkan reseksi luas dapat memberikan kontrol lokal yang lebih ekstensif dengan konsekuensi fungsional yang lebih besar. Denosumab memberikan pilihan penting pada kasus yang tidak dapat direseksi atau berisiko tinggi mengalami morbiditas akibat pembedahan, tetapi penggunaannya di sekitar tindakan operasi masih memerlukan seleksi pasien dan interpretasi bukti secara hati-hati. Integrasi karakteristik molekuler, temuan klinis dan radiologis, hasil histopatologi, serta bukti terapi terbaru menjadi dasar penting dalam menentukan strategi individual pada pasien GCTB.

Kesimpulan

Giant cell tumor of bone (GCTB) merupakan tumor tulang primer yang umumnya dikategorikan sebagai neoplasma jinak, tetapi dapat menunjukkan perilaku lokal yang agresif berupa destruksi tulang, gangguan fungsi, fraktur patologis, dan rekurensi. Sintesis bukti menunjukkan bahwa perilaku tersebut berkaitan dengan interaksi antara sel stroma neoplastik, perubahan molekuler terutama pada H3F3A, serta aktivasi receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) yang berperan dalam diferensiasi dan aktivitas osteoklas serta proses

osteolisis. Diagnosis GCTB terutama memerlukan integrasi temuan klinis, radiologis, dan histopatologis, dengan pemeriksaan molekuler sebagai pemeriksaan tambahan pada kasus tertentu. Penatalaksanaan perlu disesuaikan dengan lokasi, ukuran, karakteristik lesi, risiko fraktur, dan kondisi fungsional pasien, dengan pilihan berupa kuretase, reseksi, dan penggunaan denosumab pada indikasi tertentu. Namun, interpretasi evidence masih dibatasi oleh eterogenitas teknik pembedahan dan penggunaan adjuvan, variasi durasi serta metode follow-up, potensi selection bias pada studi klinis, dan keterbatasan data jangka panjang mengenai efektivitas serta keamanan denosumab. Oleh karena itu, pemilihan terapi dan pemantauan pascaterapi perlu mempertimbangkan keseimbangan antara kontrol lokal tumor, risiko rekurensi, preservasi fungsi, serta luaran jangka panjang pasien.

Referensi

- Alshaygy, I. S., Daher, M., Nahle, T., Visgauss, J. D., Brigman, B., & Eward, W. C. (2026). The association between perioperative denosumab and local recurrence after surgical management of giant cell tumors: A meta-analysis. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 108(8), 564–571.
<https://doi.org/10.2106/JBJS.25.01058>
- Amri, R., Ayedi, M., Aifa, S., & Keskes, H. (2025). Surgical approaches for the treatment of giant cell tumor of bone in Tunisian patients: Association with recurrence. *Libyan Journal of Medicine*, 20(1), 2494885.
<https://doi.org/10.1080/19932820.2025.2494885>
- Borkowska, A. M., Szumera-Ciećkiewicz, A., Szostakowski, B., Pieńkowski, A., & Rutkowski, P. L. (2022). Denosumab in giant cell tumor of bone: Multidisciplinary medical management based on pathophysiological mechanisms and real-world evidence. *Cancers*, 14(9), 2290.
<https://doi.org/10.3390/cancers14092290>
- Campanacci, M., Baldini, N., Boriani, S., & Sudanese, A. (1987). Giant-cell tumor of bone. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 69(1), 106–114.
<https://doi.org/10.2106/00004623-198769010-00018>
- Carneiro, B. D., Brillhante, S., Faria, C. S.,

- Fonseca, S., & Pozza, D. H. (2026). Giant cell tumor of bone: Biology, pathophysiology, and histopathology in the era of H3F3A. *Biomedicines*, 14(2), 449. <https://doi.org/10.3390/biomedicines14020449>
- Errani, C., Tsukamoto, S., Leone, G., Righi, A., Akahane, M., & Tanzi, P. (2021). Current concepts in the treatment of giant cell tumor of bone. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 16(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02196-7>
- Hosseinzadeh, S., Tiwari, V., & De Jesus, O. (2026). Giant cell tumor (osteoclastoma). In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559229/>
- Klenke, F. M., Wenger, D. E., Inwards, C. Y., Rose, P. S., & Sim, F. H. (2017). Giant cell tumor of bone revisited. *SICOT-J*, 3, 54. <https://doi.org/10.1051/sicotj/2017041>
- Lin, J.-L., Wu, Y.-H., Shi, Y.-F., Lin, H., Nisar, M., Meftah, Z., Xu, C., Chen, J.-X., & Wang, X.-Y. (2019). Survival and prognosis in malignant giant cell tumor of bone: A population-based analysis from 1984 to 2013. *Journal of Bone Oncology*, 19, 100260. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2019.100260>
- Maulida, A. I., Ramzi, A., Muliawan, A. H., Kayla, B. G., Nadila, C., Salsabila, D., et al. (2023). Giant cell tumor of bone: Pathogenesis and clinical manifestation. *Jurnal Biologi Tropis*, 23(4b), 193–199.
- 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. <https://doi.org/10.3390/jcm13102870>
- 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>
- 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. <https://doi.org/10.1177/1533033819840000>
- Pitsilos, C., Givissis, P., Papadopoulos, P., & Chalidis, B. (2023). Treatment of recurrent giant cell tumor of bones: A systematic review. *Cancers*, 15(13), 3287. <https://doi.org/10.3390/cancers15133287>
- Schoutens, C., & Verspoor, F. G. M. (2023). Heat treatment for giant cell tumors of bone: A systematic review. *Journal of Orthopaedic Surgery*, 31(3), 10225536231202157. <https://doi.org/10.1177/10225536231202157>
- 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>
- Tsukamoto, S., Mavrogenis, A. F., Masunaga, T., Honoki, K., Fujii, H., Kido, A., Tanaka, Y., & Errani, C. (2024). Current concepts in the treatment of giant cell tumor of bone: An update. *Current Oncology*, 31(4), 2112–2132. <https://doi.org/10.3390/curroncol31040157>
- van der Heijden, L., Dijkstra, P. D. S., van de Sande, M. A. J., Kroep, J. R., Nout, R. A., van Rijswijk, C. S. P., & Gelderblom, H. (2014). The clinical approach toward giant cell tumor of bone. *The Oncologist*, 19(5), 550–561. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0432>
- van der Linde, R. M., van IJzendoorn, D. G. P., van de Rijn, M., & Bovée, J. V. M. G. (2026). Giant cell-rich tumors of bone and soft tissue. *Modern Pathology*, 39(1), 100915. <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2025.100915>
- Zhong, J., Xing, Y., Zhang, G., Hu, Y., Ding, D., Ge, X., Pan, Z., Yin, Q., Zhang, H., Yang, Q., Zhang, H., & Yao, W. (2023). A systematic review of radiomics in giant cell tumor of bone (GCTB): The potential of analysis on individual radiomics feature for identifying genuine promising imaging biomarkers. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 18(1), 414. <https://doi.org/10.1186/s13018-023-03863-w>