

Giant Cell Tumor of Bone: Pathogenesis and Clinical Manifestation

Adinda Ilsa Maulida^{1*}, Ali Ramzi¹, Amrullah Muliawan H¹, Baiq Ghassani Kayla¹, Clara Nadila¹, Dinda Salsabila¹, Febbi Anggy¹, Herodya Lajunee Fesmia¹, Jihan Alifa Rahma¹, Trisna Ayu Kurnia Putri¹, Wina Arysilia Fakar¹, Zulfa Hasyimiyyah Ihtisyam¹, Nurhidayati²

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

²Staff Pengajar Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

Article History

Received : September 22th, 2023

Revised : October 18th, 2023

Accepted : October 24th, 2023

*Corresponding Author:

Adinda Ilsa Maulida,

Program Studi Pendidikan
Dokter, Fakultas Kedokteran
Universitas Mataram, Mataram,
Nusa Tenggara Barat, Indonesia
Email:

adindambadin@gmail.com

Abstract: A giant cell tumor of bone (GCTB) as known as a benign bone tumor (neoplasm) is aggressive locally and frequently recurs, and it is characterized by the growth of mononuclear stromal cells and giant cells that resemble osteoclasts. GCTB has varying incidence rates and has been shown to have high mortality. GCTB patients have several treatment options, but the majority of patients still experience recurrence and even metastasis to other organs. This literature review aims to explain more deeply about Giant Cell Tumor (GCT) starting from the definition, etiology, epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations and treatment options so that patients get a better prognosis. This literature review was conducted using the keywords "Giant Cell Tumor AND pathogenesis AND clinical manifestation" from PubMed dan Google Scholar. The results of the literature review carried out are that the molecular and biological pathogenesis of GCTB consists of 4 processes, namely tumorigenesis of neoplastic mononuclear stromal cells, generation of reactive multinucleated giant cells, bone resorption/migration, and bone matrix remodeling for angiogenesis, invasiveness, and metastasis. Besides, the histological picture of GCTB contains "reactive" osteoclasts such as multinucleated giant cells (Giant Cells/GC), round cells such as macrophages and spindle stromal cells such as "neoplastic" fibroblasts (mononuclear stromal cells/SC) which are important findings in establishing the diagnosis. In conclusion, staging and management are very important to produce a better prognosis and reduce recurrence rates in GCTB patients.

Keywords: Clinical manifestation, giant cell tumor, pathogenesis.

Pendahuluan

Giant cell tumor of Bone (GCTB) adalah tumor tulang yang biasanya terjadi pada tulang panjang pada orang dewasa muda. *Giant Cell Tumor* merupakan tumor jinak yang dapat berubah menjadi ganas, agresif, dan mampu metastasis ke organ lain (Pradana & Edward, 2021). Tumor ini dapat menyebabkan gangguan di sekitar tumor terutama pada persendian. Dari semua tumor primer tulang, angka kejadian GCTB adalah sebesar 4-5% (Mohaidat *et al.*, 2019). Lokasi paling sering terjadinya GCTB

pada tulang adalah femur distal dan tibia proksimal. GCTB sering terjadi pada individu usia dewasa muda yaitu pada pasien berusia 20 sampai 45 tahun tetapi juga dapat terjadi pada pasien yang lebih tua. Angka kejadian lebih besar pada wanita daripada pria (Mohaidat *et al.*, 2019). Angka kejadian penyakit ini juga bervariasi pada setiap wilayah.

Keluhan yang sering dikeluhkan oleh pasien GCTB adalah rasa nyeri. Manifestasi klinis lain yang dapat muncul adalah bengkak dan ketidakmampuan untuk menahan beban ekstremitas yang terlibat. GCTB terdiri dari sel

stroma mononuklear neoplastik monoton yang bercampur bersama makrofag dan sel raksasa mirip osteoklas. Overaktivitas giant cell berinti banyak diakibatkan oleh terjadinya overaktivitas aktivator reseptor ligan faktor-kappa β nuklir (RANKL), yang diekspresikan dalam sel stroma (Nagano et al., 2022).

Serangkaian patogenesis GCTB mengakibatkan munculnya manifestasi klinis yang perlu dikonfirmasi dengan penegakan diagnosis. Hingga saat ini terdapat beberapa pilihan tatalaksana pada pasien GCTB tetapi sebagian besar pasien tetap mengalami rekurensi lokal bahkan dapat terjadi metastasis ke paru (Kelly et al., 2016). Oleh karena itu, penyusunan *literature review* ini bertujuan untuk menjelaskan lebih dalam mengenai *Giant Cell Tumor* (GCT) mulai dari definisi, etiologi, epidemiologi, patogenesis, manifestasi klinis dan pilihan tatalaksana agar pasien mendapatkan prognosis yang lebih baik.

Bahan dan Metode

Peneliti melakukan pencarian literatur dengan *database* nasional dan internasional, yaitu melalui PubMed dan Google Scholar dengan menggunakan kata kunci “*Giant Cell Tumor AND pathogenesis AND clinical manifestation*”. Berdasarkan kata kunci diperoleh 23 artikel dalam rentang waktu 2016 sampai 2022 yang dianggap relevan untuk penulisan *literature review* ini.

Hasil dan Pembahasan

Definisi, etiologi dan epidemiologi

Giant cell tumor of bone merupakan tumor (neoplasma) jinak pada tulang yang memiliki sifat lokal agresif dan sering mengalami rekurensi yang ditandai dengan proliferasi sel-sel stroma mononuklear dan sel datia yang menyerupai osteoklas (Putra et al., 2021). Umumnya, sekitar 80-90% lesi GCTB berkembang pada tulang panjang, dengan sebagian besar kasus terjadi pada lutut sedangkan lesi GCTB pada tulang rusuk sangat jarang. Lesi GCTB yang timbul dapat berkaitan penyakit tertentu seperti penyakit Paget. Pada kondisi tersebut, lesi dapat berkembang pada tulang wajah, panggul, dan tulang belakang. GCTB

pada tulang panjang terjadi terutama di daerah epifisis tetapi pada anak-anak dapat tumbuh di daerah diaphyseal (Pradana & Edward, 2021).

Giant cell tumor dialami sekitar 5% dari seluruh kasus tumor tulang primer dan 20% dari seluruh kasus tumor tulang jinak (Amelio et al., 2016). Jumlah kasus GTC tulang di Mayo Clinic, Amerika Serikat mencapai 4,5% dari total jumlah tumor tulang jinak dan ganas (Putra et al., 2021). Insidensi GCTB terjadi antara usia 20 tahun dan 40 tahun dan jarang muncul pada anak-anak dengan persentase kurang dari 2% kasus. Menurut WHO, insiden puncak GCTB terjadi antara usia 20-45 tahun, walaupun 10% diantaranya terjadi pada dekade kedua kehidupan (WHO, 2013). Menurut sebuah penelitian, sebesar <1% GCTB tulang berkembang menjadi ganas (Gestin et al., 2020). Namun, tumor jinak ini memiliki angka mortalitas yang cukup tinggi. Pada tahun 2012, sekitar 8,2 juta kematian disebabkan oleh neoplasma. Di Indonesia, kejadian kanker tulang dan tulang rawan mencapai 4,7% di antara semua sampel yang terlibat. Salah satu tumor tulang primer adalah GCT, tumor tulang yang sering kambuh dengan lesi yang bersifat agresif, terlokalisasi dan destruktif (Putra et al., 2021).

Insidensi GCTB bervariasi di setiap wilayah. GCTB hanya 3-8% dari tumor tulang primer pada populasi Barat dan 20% di negara-negara Asia (Cao et al., 2017). Angka insiden *giant cell tumor of bone* di Belanda adalah 1,7 per satu juta populasi per tahun (Verschoor et al., 2018). Sementara di Cina angka insidennya 1,47 per satu juta populasi per tahun, lebih tinggi dari Amerika Serikat (1,38 per satu juta populasi per tahun) dan Jepang (1,25 per satu juta populasi per tahun). Angka tersebut menunjukkan adanya 2094 kasus baru di Cina, 160 di Jepang, dan 447 di Amerika Serikat pada tahun 2017 (Liede et al., 2018). *Giant cell tumor of bone* dapat mengenai semua ras, namun ditemukan prevalensi yang lebih tinggi pada populasi di Cina dan India (20 – 30%) (Mavrogenis et al., 2017).

GCTB biasanya terjadi pada dewasa muda berusia 20-40 tahun dan paling sering didiagnosis pada orang dewasa selama dekade ketiga dan keempat kehidupan (Cao et al., 2017). Sebagian besar GCTB melaporkan dominasi pada wanita (Mohaidat et al., 2019). Sebagian besar terjadi pada wanita dan dapat menghasilkan lesi ekspansif atau osteolitik

dengan rasio wanita-ke-pria mulai dari 1:1,1 hingga 1:1,5 (Lin *et al.*, 2021; Mavrogenis *et al.*, 2017).

Distribusi gender pada GCTB cukup seimbang. Hingga saat ini, terdapat variasi dalam beberapa penelitian yang mengkaji keterkaitan antara gender dengan prevalensi *giant cell tumor*. Menurut WHO (2013), ada sedikit predominansi wanita pada penyakit ini. Studi berbasis populasi di Swedia tahun 2016 menunjukkan dari seluruh penderita GCTB yang diteliti, 54% diantaranya merupakan pasien wanita (Amelio *et al.*, 2016). Penelitian yang dilakukan dari tahun 2000-2014 di Brazil memaparkan bahwa dari 155 pasien sebanyak 60 (38,7%) laki-laki dan 95 (61,3%) perempuan (Júnior *et al.*, 2016). Sisi lain, terdapat beberapa penelitian yang memiliki hasil yang bertentangan. Berdasarkan penelitian di Cina, dari 334 pasien dengan GCTB primer di sekitar lutut sebanyak 178 merupakan pria dan 156 lainnya adalah wanita. Namun, wanita memiliki rata-rata usia diagnosis GCTB yang lebih muda dibandingkan pria (F. Lin *et al.*, 2016).

Patogenesis

Secara umum pada gambaran histologis GCTB terdapat osteoklas “reaktif” seperti sel raksasa berinti banyak (*Giant Cells/GC*), sel-sel bulat seperti makrofag dan sel stroma spindle seperti fibroblas “neoplastik” (mononuclear stromal cells/SC). Sel raksasa berinti banyak (GC) memiliki karakteristik dan morfologi serupa osteoklas. GC memiliki enzim untuk resorpsi tulang, termasuk fosfatase asam tartrat dan karbonat anhidrase tipe II. Sel sel bulat seperti makrofag dianggap sebagai prekursor dari sel raksasa berinti banyak (Sobti *et al.*, 2016). Sel stroma mononuklear (SC) berasal dari prekursor osteoblas, SC bertanggung jawab untuk perkembangan sel-sel raksasa terutama melalui reseptor aktivator faktor nuklir ligan K-B (RANKL) (Noh & Park, 2018).

Pada GCTB ditemukan adanya proliferasi yang berlebihan dari sel stroma dan overekspresi ligan RANK (RANKL). Penyebab pasti dari proliferasi SC dan overekspresi ligan RANK (RANKL) tidak diketahui. Namun, mutasi pada gen H3F3A (mengkodekan varian histone H3F3A-G34W) yang ditemukan hampir secara eksklusif di SC baru-baru ini ditemukan cukup untuk mendorong tumorigenesis di GCTB (Xu &

Choong, 2022). Patogenesis molekuler dan biologi GCTB terdiri dari 4 proses, yaitu tumorigenesis sel stroma mononuklear neoplastik, generasi giant cell berinti banyak yang reaktif, resorpsi/migrasi tulang, serta remodeling matriks tulang untuk angiogenesis, invasi, dan metastasis (Noh & Park, 2018).

Tumorigenesis sel stroma mononuklear neoplastik

Penelitian menunjukkan bahwa sel stroma mononuklear merupakan komponen GCTB yang lebih dominan dan memiliki potensi proliferasi yang lebih besar. Selain itu, sel ini memiliki lebih banyak perubahan genetik dan mengekspresikan penanda sitokin dan diferensiasi. *Driver mutation* dari gen H3F3A G34W menyebabkan ketidakstabilan kromosom dan terlibat dalam berbagai cacat kromosom yang merugikan. Mutasi histone spesifik dan penyimpangan kromosom dapat menimbulkan efek pleiotropik pada ekspresi terkait siklus sel, diferensiasi osteoblas, serta kemokin, sitokin, dan penanda permukaan sel. Tumorigenesis GCTB dikaitkan dengan perubahan siklus sel, WNT/ β -katenin, dan TGF- β . Ekspresi protase activated receptor-1 yang diinduksi TGF- β memfasilitasi pertumbuhan tumor, angiogenesis, dan diferensiasi osteoklas.

Generasi giant cell berinti banyak yang reaktif

Berbeda dengan sel stroma mononuklear neoplastik, beberapa temuan mengklarifikasi bahwa *giant cell* berinti banyak seperti osteoklas adalah komponen reaktif dan berasal dari prekursor osteoklas (monosit yang berasal dari sumsum tulang) berdasarkan kemiripan dalam penanda diferensiasi. RANKL adalah penanda permukaan yang paling penting dalam sel stroma neoplastik dan sangat erat terlibat dalam biologi tumor GCT. RANKL dikodekan oleh gen TNFSF11. RANKL juga ditemukan ekspresinya pada monosit, makrofag, dan sel stroma.

RANK yang merangsang RANKL memunculkan (1) NF- κ B yang menyebabkan kontrol transkripsi κ B-binding target genes, (2) mitogen-activated protein kinase (MAPK) yang memainkan peran penting dalam ekspresi gen sentral yang diperlukan untuk osteoklastogenesis, onkogenesis, dan transformasi keganasan, dan (3) jalur fosfatidilinositol berfungsi sebagai aktivator Akt

dan protein kinase C. Jumlah aktivasi jalur ini mempengaruhi osteoklastogenesis dan proliferasi sel (tumorigenesis). Selain itu, proses osteoklastogenesis dan fusi sel berhubungan dengan faktor kompleks, interaktif, dan bervariasi yang diekspresikan oleh sel stroma mononuklear neoplastik atau sel bulat seperti makrofag reaktif. Sitokin lain IL 1 β , IL-11, IL-17, dan TNF- α , disekresikan oleh sel stroma mononuklear atau giant cell berinti banyak, juga terkait dengan aktivasi osteoklas.

Resorpsi/migrasi tulang

RANK yang terikat RANKL secara substansial meningkatkan ekspresi faktor nuklir sel T teraktivasi c1 (NFATc1), sebuah faktor transkripsi wajib untuk diferensiasi osteoklas terminal. Tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) yang merupakan penanda resorpsi tulang penting lainnya dari giant cell, mendefosforilasi osteopontin dan sialoprotein tulang, menghasilkan migrasi *giant cell*.

Remodeling matriks tulang untuk angiogenesis, invasi, dan metastasis

Keluarga MMP (Metaloproteinase matriks) terlibat dalam berbagai proses tumor-biologis. MMP-2 dan MMP-9, kolagenase tipe IV (gelatinase), mengaktifkan kompleks laten TGF- β yang tidak aktif melalui pembelahan proteolitik, sehingga menimbulkan angiogenesis, invasi tumor, dan metastasis. TGF- β menunjukkan konsekuensi bermata dua tergantung pada kondisi normal atau tumor. Dalam jaringan normal, kaskade TGF- β -Smad 2/3 kanonik terlibat dalam penekanan tumor, anti-inflamasi, dan peralihan diferensiasi sel. Sebaliknya, pada sel tumor, sinyal 3-kinase/Akt fosfatidylinositol teraktivasi dapat mengubah efek antitumor TGF- β menjadi predileksi onkogenetik, berkontribusi pada transisi epitel-mesenkimal, invasi tumor, dan metastasis.

MMP-2 dapat mendegradasi dan mendegenerasi kolagen tipe IV dari membran basement vaskular dan mengubah epitop yang terikat integrin β 1 menjadi epitop yang terikat integrin α β 3 yang secara efisien menempel pada pembuluh darah untuk mendorong angiogenesis dan ekspansi tumor. Stromelysin MMP-3 juga membuat faktor pertumbuhan endotel vaskular yang terikat matriks dapat menghasilkan pelebaran kapiler, membentuk neovaskular, dan

bioavailabilitas tumor.

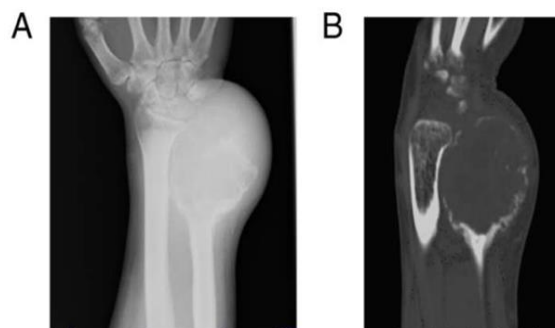
Manifestasi Klinis

Makroskopis:

1. Nyeri dan pembengkakan yang progresif. Konsistensinya padat dengan diameter >5cm. Nyeri yang dirasakan adalah gejala utama yang berkaitan dengan tekanan mekanis akibat penghancuran tulang, desakan massa jaringan lunak atau benjolan, hasil dari penghancuran kortikal dan perkembangan tumor yang dapat meluas hingga keluar tulang.
2. Pada GCTB yang terdapat di dekat sendi ditemukan adanya rentang gerak (ROM) yang terbatas, efusi sendi, dan sinovitis (Kurniati, 2021)

Radiologis:

Hasil foto polos menunjukkan lesi litik di ulna distal (Gambar 1A), dan hasil CT-Scan menunjukkan adanya korteks yang diperluas, menipis, dan sebagian terputus (Gambar 1B).



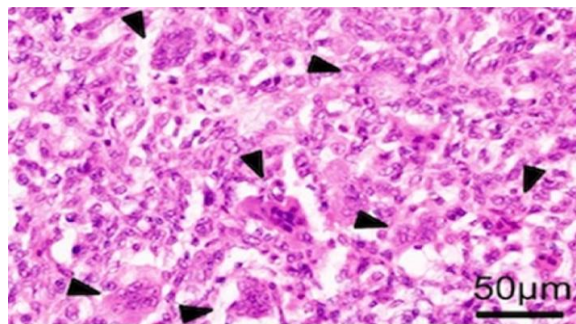
Gambar 1. Foto Polos dan CT-Scan Distal Ulna (Nakata *et al.*, 2022).

Mikroskopis:

1. Tumor sebagian besar padat dan terdiri dari jaringan coklat yang rapuh dengan jumlah perdarahan yang bervariasi, perubahan kistik, dan nekrosis. Tumor biasanya berdiameter 5 hingga 15 cm.
2. Gambaran khas GCTB berupa sel multinuklear raksasa dengan jumlah inti >50 (Gambar 2).
3. Gambaran sel neoplastik yang terdiri dari sel oval atau poligonal monomorfik yang tersusun tidak beraturan dengan sitoplasma yang eosinofilik.
4. Terdapat aktivitas mitosis sel tumor dengan daerah nekrosis yang terlihat jelas dan invasi

vaskular.

5. Pembentukan formasi tulang baru yang reaktif (Hartmann *et al.*, 2021).



Gambar 2. Sel Multinuklear pada *Giant Cell Tumor* (Nakata *et al.*, 2022)

Tatalaksana

Campanacci merupakan klasifikasi *staging* yang digunakan pada GCTB berdasarkan gambaran radiografinya. Untuk GCTB pada campanacci derajat 1 dan 2, tatalaksana yang direkomendasikan adalah kuretase dengan *high-speed burr*. Lalu, terapi adjuvan seperti phenol, ethanol, liquid nitrogen juga sering digunakan. Kombinasi antara kuretase dan terapi adjuvan ini telah dilaporkan mengurangi rasio rekurensi tumor tersebut (Tsukamoto *et al.*, 2021). Sebelum melakukan pembedahan perlu dilakukan persiapan terlebih dahulu, seperti:

Evaluasi luas lesi dengan MRI

MRI bertujuan untuk mengevaluasi penyebaran tumor di jaringan subkutan dan luas penyebaran di sekitar tulang.

Menggunakan anestesi, tourniquet, pembesar bedah, dan mikroskop bedah

Tourniquet harus digunakan untuk menentukan area hemostasis dan anestesi yang memadai harus diberikan. Pembesar bedah atau mikroskop bedah berguna untuk mencegah sisa-sisa tumor dan untuk merawat saraf dan pembuluh darah (Kitagawa & Takai, 2020). Selain itu, terdapat pilihan tatalaksana seperti kuretase atau eksisi dan farmakologi. Kuretase merupakan tindakan yang paling umum digunakan dalam pengangkatan tumor, dengan mempertahankan tulang yang tersisa sebaik mungkin. Pengangkatan tumor total merupakan aspek penting pada penanganan GCTB. Hal ini dikombinasikan dengan terapi adjuvant untuk

memperluas zona pengangkatan tumor beberapa milimeter lebih luas dari kuretase. Prosedur yang dilakukan menggunakan alat cortical window agar visualisasi terhadap lesinya, dilanjutkan dengan high-speed burr untuk memperluas area reseksi lesi. Seperti disebutkan sebelumnya, terapi adjuvan yang digunakan adalah phenol/alkohol, liquid nitrogen, dan hidrogen peroksida (Montgomery *et al.*, 2018).

Tatalaksana secara farmakologi juga dapat dilakukan dalam terapi GCTB, diantaranya:

1. Denosumab: antibodi monoklonal yang menghambat jalur sinyal reseptor aktivator ligand NF-kappa B (RANKL), yaitu jalur memainkan peran dalam patogenesis GCTB.
2. Asam Zoledronat: sebagai terapi tambahan dalam penanganan GCTB. Membantu mengurangi kekambuhan lokal pada kasus yang diobati dengan kuretase intralesi (Kamath *et al.*, 2019).

Kesimpulan

Giant cell tumor of Bone (GCTB) adalah tumor tulang yang biasanya terjadi pada tulang panjang pada orang dewasa muda. *Giant Cell Tumor* merupakan tumor jinak yang dapat berubah menjadi ganas, agresif, dan mampu metastasis ke organ lain. Tumor ini dapat menyebabkan gangguan di sekitar tumor terutama pada persendian. *Giant cell tumor* tulang dialami sekitar 5% dari seluruh kasus tumor tulang primer dan 20% dari seluruh kasus tumor tulang jinak. GCTB pada tulang sering terjadi pada individu usia dewasa muda dan sering menyerang wanita. Secara umum gambaran histologis GCTB terdapat osteoklas “reaktif” seperti sel raksasa berinti banyak (*Giant Cells/GC*), sel-sel bulat seperti makrofag dan sel stroma spindle seperti fibroblas “neoplastik” (mononuclear stromal cells/SC). Tatalaksana pada kasus GCTB dapat dilakukan pembedahan, pemberian antibodi monoklonal dan terapi farmakologi. *Staging* dan tatalaksana sangat penting untuk menghasilkan prognosis yang lebih baik dan mengurangi angka rekurensi pada pasien GCTB.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan penelitian ini.

Referensi

- Amelio, J. M., Rockberg, J., Hernandez, R. K., Sobocki, P., Stryker, S., Bach, B. A., Engellau, J., & Liede, A. (2016). Population-based study of giant cell tumor of bone in Sweden (1983-2011). *Cancer Epidemiology*, 42, 82–89. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.03.014>
- Cao, H., Lin, F., Hu, Y., Zhao, L., Yu, X., Wang, Z., Ye, Z., Wu, S., Guo, S., Zhang, G., & Wang, J. (2017). Epidemiological and Clinical Features of Primary Giant Cell Tumors of the Distal Radius: A Multicenter Retrospective Study in China. *Scientific Reports*, 7(1), 1–6. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09486-6>
- Gestin, D., Asri, A., & Novianti, H. (2020). Metastase Giant Cell Tumour of Bone ke Paru. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 9(1), 108. DOI: <https://doi.org/10.25077/jka.v9i1.1256>
- Hartmann, W., Harder, D., & Baumhoer, D. (2021). Giant Cell-Rich Tumors of Bone. *Surgical Pathology Clinics*, 14(4), 695–706. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.path.2021.06.010>
- Júnior, R. C. L. O., Pereira, M. G. da S., Garcia, P. B. L., Santos, P. A. dos, Cavalcanti, A. dos S., & Meohas, W. (2016). Epidemiological study on giant cell tumor recurrence at the Brazilian National Institute of Traumatology and Orthopedics. *Revista Brasileira de Ortopedia (English Edition)*, 51(4), 459–465. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rboe.2016.06.004>
- Kamath, N., Agarwal, J., & Gulia, A. (2019). Axial giant cell tumor - current standard of practice. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, 10(6), 1027–1032. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2019.09.025>
- Kelly, D., Mc Erlean, S., Byrne, D., Mahon, P. Mac, & Mc Caffrey, J. (2016). A case of thoracic giant cell tumor of bone and discussion of radiological features and current management practices. *Radiology Case Reports*, 11(3), 222–226. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2016.04.009>
- Kitagawa, Y., & Takai, S. (2020). Optimal treatment for tenosynovial giant cell tumor of the hand. *Journal of Nippon Medical School*, 87(4), 184–190. DOI: https://doi.org/10.1272/jnms.JNMS.2020_87-408
- Liede, A., Hernandez, R. K., Tang, E. T., Li, C., Bennett, B., Wong, S. S., & Jandial, D. (2018). Epidemiology of benign giant cell tumor of bone in the Chinese population. *Journal of Bone Oncology*, 12(March), 96–100. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2018.07.003>
- Lin, F., Hu, Y., Zhao, L., Zhang, H., Yu, X., Wang, Z., Ye, Z., Wu, S., Guo, S., Zhang, G., & Wang, J. (2016). The epidemiological and clinical features of primary giant cell tumor around the knee: A report from the multicenter retrospective study in China. *Journal of Bone Oncology*, 5(1), 38–42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2016.02.001>
- Lin, X., Liu, J., & Xu, M. (2021). The prognosis of giant cell tumor of bone and the vital risk factors that affect its postoperative recurrence: A meta-analysis. *Translational Cancer Research*, 10(4), 1712–1722. DOI: <https://doi.org/10.21037/tcr-20-3100>
- Mavrogenis, A. F., Igoumenou, V. G., Megaloikononimos, P. D., Panagopoulos, G. N., Papagelopoulos, P. J., & Soucacos, P. N. (2017). Giant cell tumor of bone revisited. *Sicot-J*, 3. DOI: <https://doi.org/10.1051/sicotj/2017041>
- 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. DOI: <https://doi.org/10.1177/2036361319878894>
- Montgomery, C., Couch, C., Emory, C. L., & Nicholas, R. (2018). Giant Cell Tumor of Bone: Review of Current Literature, Evaluation, and Treatment Options. *Journal of Knee Surgery*, 32(4), 331–336. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675815>
- Nagano, A., Urakawa, H., Tanaka, K., & Ozaki,

- T. (2022). Current management of giant-cell tumor of bone in the denosumab era. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 52(5), 411–416. DOI: <https://doi.org/10.1093/jjco/hyac018>
- Nakata, E., Kawai, H., Fujiwara, T., Kunisada, T., Inoue, H., Futagawa, M., Katayama, H., Itano, T., & Ozaki, T. (2022). Clinicopathological and histological analysis of secondary malignant giant cell tumors of bone without radiotherapy. *Oncology Letters*, 24(3), 1–13. DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2022.13439>
- Noh, B. J., & Park, Y. K. (2018). Giant cell tumor of bone: updated molecular pathogenesis and tumor biology. *Human Pathology*, 81, 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.06.017>
- Pradana, I. P. G. P., & Edward, M. (2021). Giant Cell Tumor of the Ribs: a Case Report. (*JOINTS*) *Journal Orthopaedi and Traumatology Surabaya*, 10(1), 32. DOI: <https://doi.org/10.20473/joints.v10i1.2021.32-38>
- Putra, I. K. B. A., Sumadi, I. W. J., Sriwidayani, N. P., & Ekawati, N. putu. (2021). Karakteristik klinikopatologi giant cell tumor tulang di rsup sanglah Denpasar Bali tahun 2008 – 2018. *Jurnal Medika Udayana*, 10(1), 24–27.
- Sobti, A., Agrawal, P., Agarwala, S., & Agarwal, M. (2016). Giant cell tumor of bone - An overview. *Archives of Bone and Joint Surgery*, 4(1), 2–9.
- Tsukamoto, S., Mavrogenis, A. F., Kido, A., & Errani, C. (2021). Current concepts in the treatment of giant cell tumors of bone. *Cancers*, 13(15), 1–17. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13153647>
- Verschoor, A. J., Bovée, J. V. M. G., Mastboom, M. J. L., Sander Dijkstra, P. D., Van De Sande, M. A. J., & Gelderblom, H. (2018). Incidence and demographics of giant cell tumor of bone in The Netherlands: First nationwide Pathology Registry Study. *Acta Orthopaedica*, 89(5), 570–574. DOI: <https://doi.org/10.1080/17453674.2018.1490987>
- Xu, R., & Choong, P. F. M. (2022). Metastatic giant cell tumour of bone: a narrative review of management options and approaches. *ANZ Journal of Surgery*, 92(4), 691–696. DOI: <https://doi.org/10.1111/ans.17520>