

Giant Cell Tumor Of Small Bone: Kasus Tumor Tangan yang langka

Yuni Prastyo Kurniati

Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran

Universitas Muhammadiyah Surakarta

Jl Ahmad Yani Tromol Pos 1 Pabelan Surakarta

ypk134@ums.ac.id

Abstrak

Keywords:
GCT; Pergelangan tangan; Sel raksasa; Tumor Tulang.

Pendahuluan : Tumor Sel Raksasa atau sering disebut Giant Cell tumor (GCT) adalah tumor jinak dengan potensi perilaku yang agresif dan memiliki kemampuan bermetastasis. Angka kejadian kelainan ini sekitar 4-5 % dari semua tumor primer tulang. Sembilan puluh persen GCT berlokasi daerah epifiseal. Lokasi yang paling umum adalah tulang paha distal, tibia proksimal, radius distal, dan sacrum. Lima puluh persen muncul di sekitar lutut. Lesi kelainan kasus ini pada tulang kecil tangan dan kaki adalah tumor yang sangat langka. Sehingga kasus ini memperbanyak informasi tentangnya. Tujuan: Melaporkan kasus langka tentang Giant cell tumor of Small bone. Metode :Pelaporan kasus ini menggunakan pendekatan studi pustaka ditinjau dari bidang Patologi Anatomi. Hasil :Wanita,60 tahun, mengeluh 6 bulan ini pergelangan tangan kanannya membengkak, tumbuh hingga sebesar bola tenis. Benjolan tersebut terasa nyeri. Pemeriksaan radiologi memperlihatkan lesi tersebut lebih ke arah proses infeksi kronis. Ahli Orthopedi mencurigainya sebagai tumor. Pemeriksaan mikroskopis didapatkan kelompok sel sel tumor yang tersusun padat, diantara keping matriks tulang yang terpecah-pecah dan banyak ditemukan mutinukleated giant cell. Tak ditemukan sel-sel ganas pada sediaan ini. Hal ini sesuai dengan Giant Cell tumor of Small Bone.Rangkuman: Kasus ini memperbanyak pengetahuan kasus langka tumor pada tangan yaitu Giant cell tumor Of small Bone.

I. PENDAHULUAN

Giant-cell tumor of bone (GCT) adalah neoplasma primer pada tulang. Angka kejadian GCT of bone sebanyak 4-5 % dari semua tumor primer tulang^{1,2,3}. Penyakit ini termasuk tumor jinak dengan potensi perilaku yang agresif dan memiliki kapasitas untuk bermetastasis^{1,2}. Lebih dari setengah lesi ini terjadi pada dekade ketiga dan keempat kehidupan. Insidensi puncak terjadi antara usia 20 tahun dan 40 tahun. *GCT of bone* jarang muncul pada anak- anak (kurang dari 2% kasus) dan orang tua.

GCT ditemukan lebih banyak pada perempuan daripada laki-laki^{1,2,3}, dan muncul terutama pada decade ketiga. Tumor tulang jinak ini sering dikaitkan dengan gangguan penting dari proses arsitektur penulangan yang rumit di lokasi peri-artikular. Kasus-kasus tumor ini biasanya ditemukan di area epifiseal tulang panjang². Sembilan puluh persen GCT berlokasi daerah epifiseal. Lokasi yang paling umum adalah tulang paha distal, tibia proksimal, radius distal, dan sacrum. Lima puluh

persen muncul di sekitar lutut. Meskipun dianggap sebagai tumor tulang jinak, GCT memiliki tingkat kekambuhan (*recurrency*) yang relatif tinggi. *Metastasis pada pasien GCT terjadi 1% hingga 9%. Beberapa studi telah mempelajari tentang insiden metastasis dengan kemampuan pertumbuhan agresif dan kekambuhan yang dimiliki oleh tumor ini*¹.

Klasifikasi WHO membagi tumor *system Soft Tissue and Bone* menjadi berbagai bagian, salah satunya adalah jenis *Osteoclastic giant cell-rich tumor*. Klasifikasi jenis ini sendiri terbagi menjadi 2 macam, yaitu *Giant cell lesion of the small bones (GCLSB)* dan *Giant cell tumor of Bone (GCT)*. GCLSB merupakan lesi sel raksasa dari tulang kecil pada tangan dan kaki yang merupakan tumor yang sangat langka. GCLSB paling umum dalam dekade pertama dan kedua kehidupan, meskipun pada usia tua juga dapat terpengaruh. Lebih dari 50% GCLSB didiagnosis pada pasien berusia kurang dari < 30 tahun dan terdapat distribusi yang sama antara jenis kelamin³.

Gejala klinis terbanyak yang dirasakan penderitanya adalah nyeri dan pembengkakan yang progresif. Nyeri adalah gejala utama yang berkaitan dengan tekanan mekanis akibat penghancuran tulang, desakan massa jaringan lunak atau benjolan, kadang-kadang juga hasil dari penghancuran kortikal dan perkembangan tumor yang dapat meluas hingga keluar tulang. GCT sering ditemukan dekat ke sendi sehingga adanya rentang gerak yang terbatas umum ditemukan, terdapatnya efusi sendi dan sinovitis juga dimungkinkan. Sekitar 12% pasien GCT hadir dengan fraktur patologis. Klinis dengan fraktur patologis dianggap menunjukkan agresifitas penyakit yang lebih besar. Sehingga risiko kekambuhan lokal dan kemungkinan persebaran (metastatik) akan lebih tinggi¹. Oleh karenanya, studi lain menyebutkan bahwa fraktur patologis dapat mempersulit GCLSB. Secara radiografis, GCLSB berlokasi pada metaphysis dan diaphysis, muncul

sebagai lesi *osteolytic* dan mengadakan pendesakan keluar namun jarang meluas hingga ke epifisis, dan tidak sampai melintasi plat pertumbuhan (endochondral). Korteks tulangnya akan menipis, tetapi tidak akan dihancurkan. Jarang ditemukan Reaksi periosteal pada kelainan ini³. Histogenesis GCT maupun GCLSB masih belum jelas. Hal ini ditandai dengan bertambah banyaknya sel-sel mononuklear pada stroma dan sel raksasa multi-nukleasi (multinucleated giant cell)¹. Konsistensi jaringan tumor pada GCLSB ini berserat dengan adanya area-area perdarahan, ditemukannya deposit haemosiderin serta sel-sel raksasa yang didistribusikan secara tidak teratur. Diantaranya didapatkan pula pembentukan tulang baru yang reaktif³. Berbagai tumor jinak dan ganas, serta lesi lain dapat menyerupai, sehingga rentan akan membingungkan dengan jenis tumor ini^{1,7,8,10}.

Kasus ini terjadi pada seorang wanita usia lansia yang mengeluh munculnya benjolan pada daerah tangan kanannya dalam kurun waktu 4 bulan. Benjolan tersebut disertai rasa nyeri dan keterbatasan gerak. Pemeriksaan radiologi foto polos menemukan lesi litik dan fraktur patologis pada wrist dekstra. Sedangkan pemeriksaan MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) mendapatkan temuan adanya dekstruksi pada wrist dekstra disertai area-area nekrotik. Hal ini dikonfirmasi sebagai infeksi kronik yang mencurigakan adanya infeksi spesifik suspek Tuberkulosis atau Rheumatoid arthritis. Namun, klinisi masih mencurigainya sebagai suatu tumor. Perbedaan yang sangat mendasar, bagaimana penanganan dan prognosis dari proses infeksi serta kasus tumor ini yang kemudian menjadi dasar kuat diagnosa yang definitif harus ditegakkan. Tujuan: Melaporkan kasus langka tentang manajemen pendekatan diagnosis massa pada pergelangan tangan disertai area nekrosis. Metode: Pelaporan kasus ini menggunakan pendekatan studi pustaka ditinjau dari bidang Patologi Anatomi.

II. LAPORAN KASUS

Kasus ini diawali dengan datangnya seorang wanita ke sebuah RS Propinsi yang menjadi rujukan Orthopedi di Jawa Tengah, umur 60 tahun, dengan keluhan benjolan pada pergelangan tangan kanannya. Benjolan tersebut semula kecil, lalu membesar cepat hingga sebesar bola tenis, dalam kurun waktu 6 bulan. Benjolan juga dirasakan nyeri dan pergerakan tangannya mulai terganggu. Penderita mengeluhkan kadang-kadang batuk, namun keringat malam hari dan sesak napas disangkal. Penderita sehari-hari bekerja di sawah, tak didapatkan penurunan berat badan maupun anoreksia. Bab dan Bak dalam batas normal.

Identitas pasien :

Nama : Ny R, 60 tahun.

Alamat : S.

Keadaan umum : compos mentis, tampak kurus.

Status lokalis : massa solid padat-keras, batas tegas, terfiksir, permukaan berbenjol-benjol, nyeri tekan positif.

Hasil pemeriksaan laboratorium :

Hb : 12,3 g/dl

Hematokrit : 38%

Lekosit : 11000 /ul

Trombosit ; 394.000/ul

GDS : 106

Pemeriksaan Radiologis memperlihatkan hasil sebagai berikut,

X-Ray : Lesi litik multipel wrist dekstra, disertai fraktur patologis.

MRI : Dextruksi pada wrist dekstra dengan area-area nekrotik.

Mencurigakan infeksi kronik Tuberkulosis

Dengan DD Rheumatoid arthritis

Dilakukan 2x tindakan operasi pada tanggal yang berbeda.

Hasil *Fine Needle Aspiration Biopsy* (FNAB):

Hapusan terdiri atas sebaran dan kelompok sel-sel tumor yang tersusun padat, sebagian besar kohesif, dengan inti sel bulat-oval hingga spindle, pleomorfik, hiperkromatik disertai keping-keping matriks tulang

osteochondroid yang terpecah-pecah dan area-area nekrosis.

Diantaranya ditemukan beberapa multinucleated giant cell.

Tak ditemukan sel-sel ganas pada sediaan ini.

Gambaran ini sesuai dengan Spindel Cell Proliferatif condong suatu Giant Cell Tumor dengan

DD Radang Kronik Granulomatous et causa Proses Spesifik belum dapat disingkirkan.

Kemudian dilakukan open biopsi dan pemeriksaan Patologi anatomi dengan hasil :

Makroskopis :

Diterima sediaan dari batas sehat dan massa tumor

Massa tumor : Potongan potongan jaringan sebanyak 100 cc dengan ukuran terbesar 4x5x2 cm dan ukuran terkecil diameter 0,5 cm ,warna putih kecoklatan, padat kenyal.

Mikroskopis :

Sediaan dari massa tumor menunjukkan potongan jaringan terdiri atas kelompok-kelompok sel tumor yang tersusun padat, dengan inti sel bulat oval hingga spindle, pleomorfik, dan hiperkromatik, tumbuh menginfiltrasi kedalam matriks osteochondroid dan jaringan ikat fibrokollagen yang sembab hiperemis, bersebaran sel-sel limfosit, histiosit disertai area-area nekrotik dan perdarahan. Diantaranya banyak ditemukan sebaran multinucleated giant cell.

Tak ditemukan sel-sel ganas pada sediaan ini.

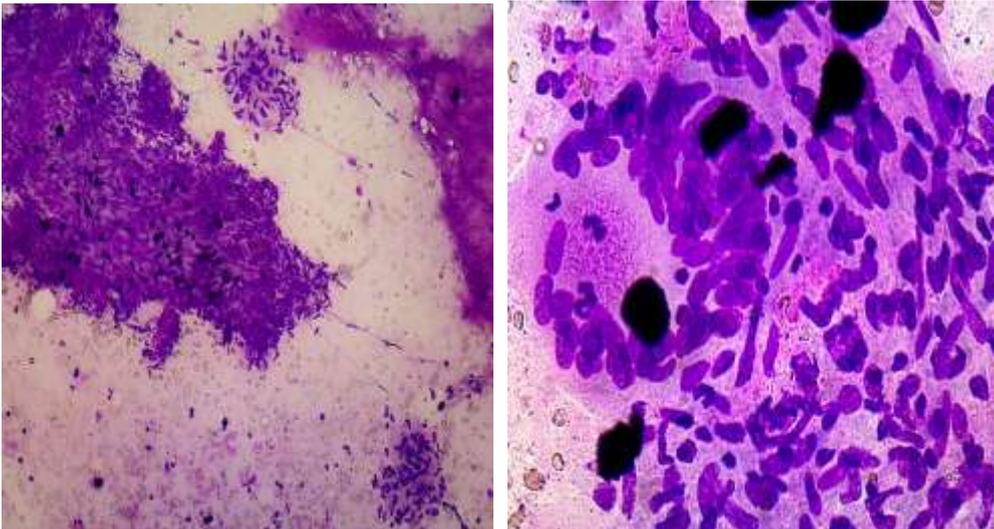
Berikut ini adalah gambar radiologis dari pasien ini :



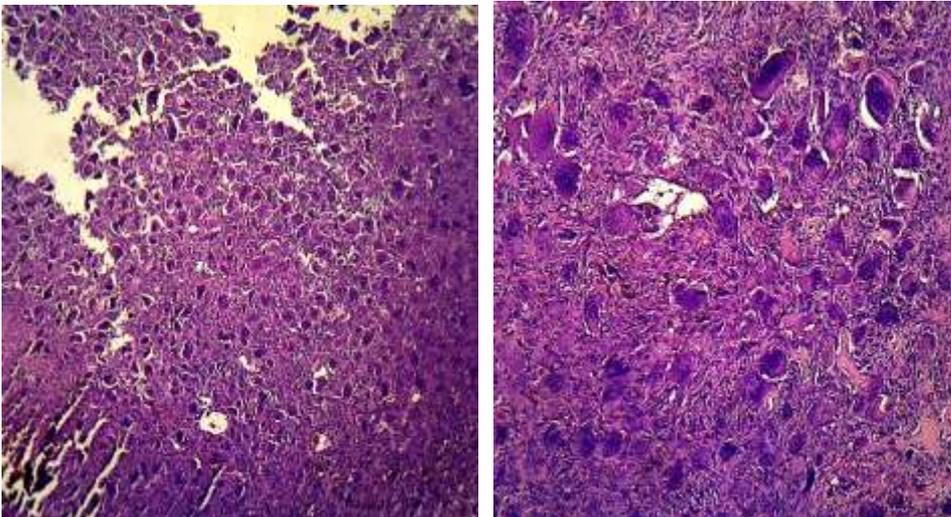
Berikut adalah gambar dari makroskopis status lokalis massa tumor :



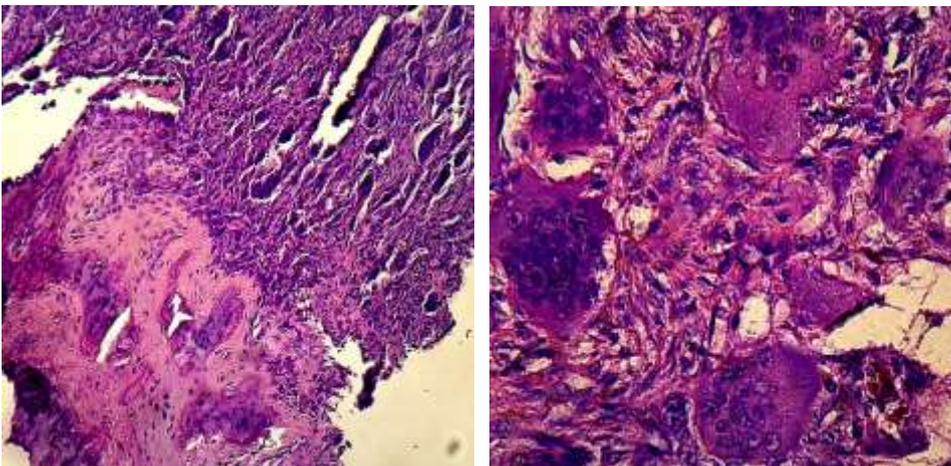
Berikut ini adalah gambaran mikroskopis sediaan FNAB (Fine Needle Aspiration Biopsi) :



Berikut ini adalah gambaran mikroskopis sediaan histopatologi open biopsi :



HE 40x dan 100x Ditemukan banyak sebaran multinucleated giant cell



HE, Perbesaran 200x dan 400x

Terdapat tulang reaktif dan didapatkan osteoclast-like giant cell

(Sumber: Dokumen Pribadi, 2019)

III. PEMBAHASAN

Dilaporkan kasus *Giant cell tumor of small bone* pada pergelangan tangan pasien perempuan usia 60 tahun. *Giant cell tumor of bone* merupakan Neoplasma tulang primer yang jinak tetapi agresif secara lokal yang terdiri dari proliferasi sel mononuklear yang diantaranya tersebar banyak makrophages dan sel-sel raksasa seperti osteoclast besar^{3,7,8,10}. Usia puncak yang paling sering ditemukan adalah 20-40 tahun, jarang muncul pada anak-anak dan orang tua². Pada kasus ini, GCT of bone ditemukan usia 60 tahun. Hal ini berbeda dengan banyak referensi yang menyebutkan bahwa GCT jarang ditemukan pada usia tua (lansia). Variable usia yang tidak lazim ini menjadi keunikan yang pertama, karena termasuk jarang ditemukan. Referensi lain menyebutkan bahwa kelainan ini sering terdapat pada usia kurang dari 30 tahun^{1,4}. Maka catatan pertama keunikan kasus ini ada pada usia yang berbeda dari referensi yang ada. Massa yang progresif dan membesar dalam kurun waktu 6 bulan disertai gambaran radiologi hanya menemukan adanya Lesi litik multipel wrist dekstra, disertai fraktur patologis. Hasil MRI memperlihatkan adanya destruksi pada wrist dekstra dengan area-area nekrotik. Hal ini tentu membingungkan untuk pembacaan radiologi karena adanya multipel lesi litik disertai area-area nekrosis, mencerminkan adanya proses infeksi yang kronis. Maka hasil lebih mengarah pada infeksi kronik spesifik (Tuberkulosis ?) dengan DD Rheumatoid arthritis. Deskripsi hasil radiologi tak menyebutkan adanya gambaran *Soap bubble appearance* yang khas apabila terdapat kecurigaan suatu neoplasma yang bersifat ekspansile seperti Giant Cell Tumor. Oleh karena hal-hal tersebut, maka diputuskan menggunakan pemeriksaan Patologi Anatomi sebagai *gold standart* diagnosis pada kasus tumor.

Definitif diagnosis pada kasus seperti ini adalah dengan pemeriksaan patologi anatomi. Maka klinisi orthopedic kemudian meminta melakukan tindakan FNAB (*Fine Needle Aspiration Biopsy*) dengan hasil sesuai dengan *spindle Cell Proliferatif condong suatu Giant Cell Tumor*. Hal ini kemudian dikonfirmasi dengan hasil histopatologi dari jaringan open biopsi dari wrist dekstra yang menunjukkan potongan jaringan terdiri atas kelompok-kelompok sel tumor yang tersusun padat, dengan inti sel bulat oval hingga spindle, pleomorfik, dan hiperkromatik, tumbuh menginfiltrasi kedalam matriks osteo-

chondroid dan jaringan ikat fibrokollagen yang sembab hiperemis, bersebaran sel-sel limfosit, histiosit disertai area-area nekrotik dan perdarahan. Diantaranya banyak ditemukan sebaran multinucleated giant cell. Tak ditemukan sel-sel ganas pada sediaan ini. Semua temuan ini secara definitif sesuai dengan Giant Cell Tumor of Small Bone.

Keistimewaan kedua dari kasus ini terletak pada lesi osteolitik multiple disertai rasa nyeri dan gejala batuk yang mencurigakan bagian dari cardinal sign peradangan, sehingga menyulitkan pembacaan pada hasil radiografi. Gambaran radiologi yang khas pada tumor yang ekspansile seperti *bubble soap appearance* tak tampak dengan jelas pada sediaan ini. GCT tulang memiliki karakteristik radiolucent, geo-tampilan grafik dengan zona transisi yang sempit ditemukan di margin lesi, namun tidak memiliki pelat sklerotik. Biasanya, tidak ada mineralisasi yang terlihat dalam matriks tumor. GCTs adalah lesi eksentrik di daerah epiphyseal dengan kecenderungan untuk memperluas sentimeter tulang subkondral. Modalitas pencitraan seperti computed tomography dan resonansi magnetic pencitraan, mungkin berguna untuk mengonfirmasi subkondral lokasi lesi ini dalam tulang dan luasnya massa jaringan lunak, baik di luar korteks tulang atau ke sendi yang berdekatan¹. Adanya area-area nekrosis justru mendukung kearah infeksi kronis karena proses spesifik seperti Tuberkulosis. Pada TB osteomyelitis, lesi granulomatous terbentuk dalam tulang biasanya pada metafisis. Ketika fokus infeksi membesar, maka nekrosis caseous dan *liquefaksi* akan terjadi disertai resorpsi trabekula tulang. Tahap progresif dari penyakit ini akan menghasilkan destruksi tulang yang terlihat secara makros, bahkan dapat terjadi penyebaran kearah *transphyseal* serta masuk kedalam komponen soft tissue disekitarnya⁹. Setelah diagnosis telah dipastikan sebagai *Giant Cell Tumor of Small Bone*, perlu dilakukan kajian tentang bagaimana riwayat tumor pada keluarganya. Secara genetik, 80% individu dengan tumor tulang dengan sel raksasa (*Giant cell*) menunjukkan kelainan sitogenetik asosiasi teleomerik (TAS)¹

Kasus ini menjadi penting untuk ditegaskan diagnosis karena transformasi ganas terjadi kurang dari < 1% dari semua GCT dengan sedikit predominan pada perempuan. Pasien dengan keganasan di GCT umumnya sekitar satu dekade lebih tua dari pasien dengan

GCT konvensional^{3,5,6}. Penjelasan yang pasti mengenai patogenesis metastasis GCT of bone ini belum ada. Metastasis ini tumbuh sangat lambat dan dianggap perjalanan metastasis ini sebagai embolisasi intravaskular GCT of bone dari tumor primer. Hal ini dapat terjadi selama pasien menjalani operasi dengan prevalensi mikroemboli tumor. Berdasarkan laporan kasus Yadav *et al* dan Liu J *et al* bahwa metastasis paru paling sering terjadi pada kasus GCT of bone yang berulang. Berdasarkan beberapa literatur tingkat kekambuhan lokal setelah eksisi dilaporkan bervariasi, antara 25 %-50 %. Pada beberapa kasus terapi adjuvant seperti radioterapi atau kemoterapi dengan pembedahan dapat menurunkan angka rekurensi 6% -25 %^{3,5}.

Lokasi tersering munculnya GCT of bone biasanya pada epifisis tulang panjang, distal femur, proximal tibia, distal radius dan proximal humerus. GCT of bone dapat ditemukan pada tulang2 kecil, namun kasus ini jarang ditemukan¹. WHO (2013) mengklasifikasikannya sebagai Giant Cell tumor of Small Bone³. Lokasi yang juga jarang ditemukan dapat dilihat pada beberapa studi berikut ini. Hasil penelitian Liu (2013) *et al* menyatakan bahwa dari 80 kasus GCT of bone, 1 % ditemukan pada vertebra torakal dan 1 % pada tulang lumbal. Pada penelitian Donthineni *et al*, ditemukan 51 kasus GCT of bone pada tulang belakang. Gejala klinik yang ditemukan pada pasien ini adalah batuk dan nyeri dada yang hilang timbul. Gejala klinik yang muncul sesuai dengan lokasi tumor tumbuh^{1,4}.

Patologi

Lesi terdiri dari fibrous stromal dalam jumlah yang bervariasi. Fibroblast berbentuk spindle kadang-kadang diatur dalam pola fascicular. Sel raksasa seperti Osteoclast dengan inti yang lebih sedikit daripada tumor sel raksasa tulang, juga didapatkan. Kunci untuk histologi diagnosis kelainan ini adalah distribusi khusus dan pengelompokan sel-sel raksasa ini di sekitar perdarahan, dipisahkan oleh bundel jaringan stromal. Tulang reaktif dengan *osteoblastic rimming* mungkin ditemukan. Endapan fokus haemosiderin sering ditemukan, kadang-kadang sel busa dan pseudokista juga dapat didapatkan. Meskipun secara histologis mirip, GCLSB harus dipisahkan dari lesi sel raksasa dan varian

Aneurysmal Bone Cystic yang solid menurut data genetik klinis dan awal³.

Secara makroskopis, GCT tulang tampak berwarna kecoklatan dan biasanya padat. Namun, beberapa jaringan tumor mungkin memiliki area hemoragik dan komponen kistik. Histologis khas adalah sel-sel raksasa yang banyak tersebar dengan latar belakang sel spindle yang jinak. Inti dari sel spindle identik dengan yang ditemukan dalam sel-sel raksasa tersebut. Berdasarkan pemeriksaan mikroskopik sitologi FNAB menunjukkan adanya kelompok sel-sel bulat-oval, agak vesikuler, anak inti ada yang nyata serta adanya sebaran sel-sel berinti banyak. Berdasarkan gambaran mikroskopik kasus diatas memberi kesan *Giant cell proliferaatif* condong suatu *Giant cell tumor of Bone*. Gambaran ini sesuai dengan kepustakaan bahwa secara sitologi tampak sel-sel berinti banyak (*osteoclast-like giant cell*) dan sel-sel mononuklear. Inti dari *osteoclast-like giant cell* sama dengan sel-sel mononuklear, dengan inti bulat-spindel, vesikuler, hiperkromatin, anak inti prominen, kadang ditemukan adanya mitosis. *Giant cells* memiliki banyak inti (20-50 inti) yang sama dengan inti sel-sel mononuklear. Sel-sel memiliki sitoplasma amfofilik, ada yang bervakuol, dengan batas sel yang jelas. *Osteoclast-like giant cell* bersifat non neoplastik tetapi merupakan suatu reaksi reaktif. Sel-sel mononuklear terdiri dari dua jenis, baik prekursor osteoklas yang mirip dengan makrofag, atau sel-sel primitif mesenchymal stromal yang mengekspresikan receptor activator untuk *NK-KB ligand* (RANKL), yang pada akhirnya menunjukkan aktifitas mitosis dan mewakili komponen neoplastik GCT. Makrofag dan osteoklas mengekspresikan RANK. Faktor stimulasi dari kelompok makrofag, menginisiasi sel-sel stroma mononuklear untuk berproliferasi dan kemudian menginduksi pembentukan osteoklas melalui mekanisme yang bergantung pada RANK. Sel-sel stroma mononuklear juga mengekspresikan *osteoblast markers*, termasuk *alkaline phosphatase*, RUNX2 dan Sp7 *transcription factor* (osterix)^{1,3}.

Tiga jenis sel ditemukan dalam GCT. Sel tipe I terlihat seperti fibroblas interstitial yang membuat kolagen, dan memiliki kapasitas untuk berkembang biak. Sel ini kemungkinan komponen tumor GCT. Tipe sel

ini terdapat beberapa fitur sel induk mesenchymal. Mereka memiliki fitur yang menunjukkan mewakili diferensiasi awal menjadi osteoblas. Jenis Sel II juga interstitial tetapi menyerupai monosit/ makrofag dan dapat direkrut dari aliran darah perifer. Sel-sel ini menjadi prekursor sel-sel raksasa multinukleasi. Sel tipe III adalah sel raksasa multinukleasi. Mereka terbagi dalam banyak karakteristik osteoklas dan memiliki morfologi serupa. Mereka memiliki enzim untuk resorpsi tulang, termasuk asam tartrate fosfat dan anfrase karbonik tipe II. Aktivitas tingkat signifikan untuk insulin seperti faktor pertumbuhan I dan II ditemukan dalam sel tipe II dan tipe III tetapi tidak ada dalam sel tipe I, yang menunjukkan bahwa faktor-faktor ini penting dalam pengembangan dan pengaturan GCT. Jalur RANK sering dilaporkan terlibat dalam patogenesis tumor tulang sel raksasa. Jalur ini adalah jalur sinyal kunci renovasi tulang yang memainkan peran penting dalam diferensiasi *precursor osteoklas multinukleasi*, dan aktivasi osteoklas yang mengarah ke resorpsi tulang¹.

Kuretase adalah treatment pilihan. GCLSB dikaitkan dengan tingkat *recurency* yang tinggi (15-50%), tetapi hampir semua sembuh setelah tindakan tersebut³.

IV. KESIMPULAN

Pentingnya kasus ini adalah perlunya perhatian khusus terhadap kelainan massa pada ekstremitas yang terdiri dari tulang-tulang kecil yang disertai rasa nyeri dan ditemukan area-area nekrosis. Diffrensial diagnosa adanya tumor pada kasus yang serupa, perlu dipikirkan dan dikaji lebih mendalam menggunakan pemeriksaan Patologi Anatomi utamanya lewat gambaran Histopatologi . Hal ini dikarenakan bagaimana *treatment* dan manajemen penanganan serta prognosis dari kasus infeksi kronis dan Giant cell tumor sangat berbeda. Pada Giant cell Tumor perlu juga dieksplor lebih mendalam tentang kelainan genetiknya.

REFERENSI

1. Sobti A, Agrawal P, Agarwala S, Agarwal M. Current concepts review, Giant Cell Tumor of Bone-An Overview. *The archives of bone and joint surgery*. ABJS.mums.ac.ir volume 4. number 1. January 2016; 2016
2. Arndt A, leblanc R, Spafford P. case report:A Large Giant Cell Tumor of The l a r i n k : case report and review of the literature. *Journal of otolaryngology-head and neck surgery*. 46:262017; 2017
3. WHO. *Classification of tumours of soft tissue and bone*; International agency for research on cancer (IARC); 4th edition; lyon; 2013.
4. Gestin D , Asri A, Novianti H. Metastase Giant Cell Tumour of Bone ke paru, *Jurnal Kesehatan Andalas*, vol 9 no 1; 2020
5. Palmerini E, Picci P, Reichardt P, downey G, Malignancy in giant cell tumor of bone: A Review of the literature, *Technology in cancer research & treatment* volume 18: 1-9 ; 2019
6. Kurniawan A, Idulhaq M, Utomo P, Mudigdo A, Handoyo HT , Pulmonary metastasis of recurrent giant-cell tumor in proximal humerus: A case report, *Jurnal kedokteran dan kesehatan indonesia, indonesian journal of medicine and health*, vol 10-2; 2019
7. Mahyudin F. *Diagnosis dan Terapi tumor musculoskeletal* . CV Sagung seto, edisi pertama, cetakan pertama; 2017
8. Riyadli M, Idulhaq M, Utomo P, Giant cell tumor of the right distal femur region in a male 25 years old with hiv positive (rare case). *Biomedika* 2019, vol 11 no 2, doi: <https://doi.org/10.23917/biomedika.v11i2.8279> ; 2019
9. Kurniati YP. Kasus spesial : Osteosarcoma dengan abses multiple yang mirip tuberkulosis ekstraparu, *Proceeding The 11th University research colloquium 2020*, Universitas Aisyiyah Yogyakarta ; 2020
10. Trisnawati IGA dan Martadiani ED. Serial kasus: *Giant cell tumor* di lokasi yang jarang, *Medicina* ,volume 51 nomor 3 september 2020; 2020