

KARYA AKHIR

***THE CORRELATION BETWEEN CD147 EXPRESSION AND PROGNOSIS
OF GIANT CELL TUMOR OF BONE***
**HUBUNGAN EKSPRESI CD147 DENGAN PROGNOSIS GIANT CELL
TUMOR OF BONE**



AISYAH AMELIAH MARISSA

C075171001

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI ANATOMI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

HUBUNGAN EKSPRESI CD147 DENGAN PROGNOSIS GIANT CELL
TUMOR OF BONE

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis
Patologi Anatomi

Disusun dan Diajukan Oleh

AISYAH AMELIAH MARISSA
C 075171001

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI ANATOMI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021

LEMBAR PENGESAHAN

KARYA AKHIR

HUBUNGAN EKSPRESI CD147 DENGAN PROGNOSIS GIANT CELL TUMOR OF BONE

Disusun dan diajukan oleh :
dr. Aisyah Ameliah Marissa
C075171001

Telah dipertahankan di hadapan Panitia ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis
Program Studi Ilmu Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 28 Juni 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

dr. Upik A. Miskah, Ph.D, Sp.PA(K)
NIP. 19740330 200501 2 001

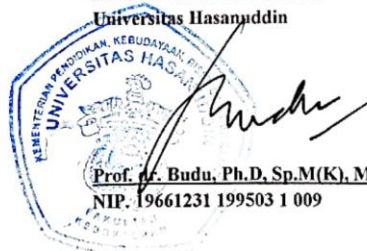
Pembimbing Pendamping

dr. Muhammad Phetrus Johan, Ph.D, Sp.OT(K)
NIP. 19821028 201404 1 001

Ketua Program Studi
Ilmu Patologi Anatomi

Dr.dr. Berti Nelwan, M.Kes.Sp.PA(K)
NIP. 19670718 199903 1 002

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed
NIP. 19661231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

NAMA : AISYAH AMELIAH MARISSA

NIM : C 075 171 001

PROGRAM STUDI : PPDS ILMU PATOLOGI ANATOMI FAKULTAS
KEDOKTERAN UNHAS

Menyatakan dengan sebenarnya, bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 10 Mei 2021
Yang menyatakan,



AISYAH AMELIAH MARISSA

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah rabbi'l'alamin, kami panjatkan puji syukur kehadiran Allah SWT, karena atas berkah dan rahmat-Nya, sehingga karya akhir ini dapat diselesaikan dengan baik.

Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu syarat penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Ilmu Patologi Anatomi di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Dalam penelitian dan penulisan karya akhir ini, penulis mendapat sangat banyak bantuan dari berbagai pihak, oleh karena itu penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. **dr. Upik A. Miskad, PhD., Sp.PA (K)** sebagai pembimbing pertama dalam penelitian ini, atas segala bantuan, bimbingan, dan dorongannya dalam menyelesaikan penyusunan karya akhir ini.
2. **dr. Muhammad Phetrus Johan, Ph.D, Sp.OT(K)** sebagai pembimbing kedua dalam penelitian ini, yang membimbing dan mendorong penulis hingga penyusunan karya akhir dapat terselesaikan dengan baik.
3. **Dr.dr.Andi Alfian Zainuddin, MKM** sebagai pembimbing statistik dalam penelitian ini, yang membimbing dan membantu penulis dalam metodologi penelitian dan analisis statistik karya akhir ini.
4. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta didik pada Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Ilmu Patologi Anatomi Universitas Hasanuddin Makassar.
5. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
6. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia atas bantuan dana pendidikan melalui beasiswa Program Pendidikan Dokter Spesialis

Berbasis Kompetensi sejak tahun 2017 sampai saat ini.

7. Seluruh staf pengajar di bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin tanpa terkecuali (khususnya **Prof. dr. Syarifuddin Wahid, Ph.D, SpPA(K), dr. Gunawan Arsyadi, SpPA(K), Prof. Dr. dr. Johanna M. Kandouw, SpPA(K), dr. Truly D. Djimahit, Sp.PA(K), dr. Cahyono Kaelan, Ph.D., SpPA(K), SpS., dr. Djumadi Achmad, Sp.PA(K), dr. Mahmud Ghaznawie, Ph.D., SpPA(K), dr. Ni Ketut Sungowati, SpPA(K), Dr. dr. Gatot S. Lawrence, SpPA(K), FESC., dr. Upik A. Miskad, Ph.D, SpPA(K), dan dr. Muhammad Husni Cangara, Ph.D, SpPA**) atas bimbingan selama penulis menjalani pendidikan maupun dalam penyusunan karya akhir ini.
8. Teman-teman sejawat residen Patologi Anatomi atas semua bantuan, dukungan, doa, dan persaudaraan yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan hingga menyelesaikan karya akhir ini.
9. Seluruh teknisi dan pegawai laboratorium Rumah Sakit Universitas Hasanuddin, Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Laboratorium Sentra Diagnostik Patologia Makassar, dan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.
10. Suami, **Sufandi Fahmi**, anak-anak tercinta kami **Urwah Sufandi, Ubay Sufandi**, dan **Muhammad Sufandi**, orang tua kami, beserta seluruh keluarga dan sahabat yang telah menjadi pemberi semangat terbesar bagi penulis selama menjalani pendidikan.
11. Semua pihak yang telah membantu penulis, yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu patologi anatomi di masa yang akan datang. Akhir kata, penulis memohon maaf yang sebesar-besarnya atas segala khilaf mulai dari awal penelitian sampai akhir penulisan tesis ini.

Wassalam,

Makassar, 22 Mei 2021

Aisyah Ameliah

ABSTRAK

Aisyah Ameliah, Upik A.Miskad, Muhammad Phetrus Johan, Andi Alfian Z, Djumadi Achmad, Ni Ketut Sungowati. *Hubungan Ekspresi CD147 dengan Prognosis Giant Cell Tumor of Bone.*

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk menilai hubungan ekspresi CD147 dengan prognosis Giant Cell Tumor of Bone

Metode: Metode yang digunakan adalah studi observasi analitik dengan desain cross sectional. Spesimen diwarnai dengan prosedur imunohistokimia menggunakan antibodi monoklonal CD147, kemudian kami mengevaluasi ekspresi imunohistokimia CD147 berdasarkan area dan intensitas warna

Hasil: Hasil penelitian ini dianalisis dengan uji Chi-square dan uji Fisher, didapatkan nilai $p=0,029$ untuk ekspresi CD147 pada GCTB rekuren, dan nilai $p= 0,004$ untuk ekspresi CD147 pada GCTB dengan metastasis. Terdapat perbedaan bermakna secara statistik kadar ekspresi CD147 antara kelompok primer dan kelompok rekurensi, serta terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok primer dan kelompok metastasis ($p<0,05$).

Kesimpulan: Ekspresi CD147 berkorelasi dengan risiko terjadinya rekurensi dan metastasis, oleh karena itu CD147 dapat menjadi penanda yang adekuat untuk memprediksi terjadinya rekurensi dan potensi metastasis GCTB.

Kata kunci: Giant cell tumor of bone (GCTB), CD147, EMMPRIN, matrix metalloproteinases, imunohistokimia

ABSTRACT

Aisyah Ameliah, Upik A.Miskad, Muhammad Phetrus Johan, Andi Alfian Z, Djumadi Achmad, Ni Ketut Sungowati. *The Correlation Between Expression of FOXP3 T Rgulator (TREG) Lymphocyte and Tumour-Infiltrating Lymphocyte (TILs) Degree in Invasive Breast carcinoma.*

Objective: The purpose of this study is to determine the CD147 expression in the giant cell tumour of the bone (GCTB).

Methods: The method used is an analytical observation study with a cross sectional design. The specimens were stained by immunohistochemical procedure using CD147 mouse monoclonal antibody, then we evaluated the immunohistochemical expression of CD147 based on the stained area and colour intensity.

Results: The results of this study were analyzed by the Chi-square test and Fisher test, we obtained a value of $p=0,029$ for CD147 expression in recurrence GCTB, and a value of $p= 0,004$ for CD147 expression in GCTB with metastasis. There was a statistical significant difference level expression of CD147 between primary and recurrence groups, and also there was significant difference between primary and metastatic groups ($p<0,05$).

Conclusion: The expression of CD147 was correlated with risk of recurrence and metastatic, therefore CD147 could be an adequate marker for recurrence and metastatical potention of GCTB.

Keywords : Giant cell tumor of bone (GCTB), CD147, EMMPRIN, matrix metalloproteinases, immunohistochemistry

DAFTAR ISI

Judul.....	i
Lembar Pengesahan.....	iii
Pernyataan Keaslian Tesis	iv
Kata Pengantar	v
Abstrak	viii
Abstract	ix
Daftar Isi.....	x
Daftar Tabel	xiii
Daftar Gambar	xiv
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Hipotesis	6
1.5 Manfaat Penelitian	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1.1. Anatomi dan Histologi	8
2.1.2. Perkembangan Tulang.....	12
2.1.3. Homeostasis dan Remodelling.....	14
2.2 Giant Cell Tumor of Bone (GCTB)	17
2.2.1. Definisi GCTB	17
2.2.2. Epidemiologi	18
2.2.3. Gejala Klinik	18
2.2.4. Patogenesis	19
2.2.5. Gambaran Radiologi	24
2.2.6. Rekurensi GCTB.....	26

2.2.7 Potensi Metastasis.....	27
2.2.8 Makroskopik.....	28
2.2.9 Mikroskopik.....	29
2.2.10 Diagnosis Diferensial.....	32
2.2.11 Manajemen GCTB.....	33
2.3 CD147.....	36
2.3.1 Penemuan dan Struktur CD147.....	36
2.3.1 Peran dan Mekanisme Kerja CD147.....	39
2.4 CD147 dan Giant Cell Tumor of Bone.....	46
2.5 Kerangka Teori.....	48
BAB III. KERANGKA KONSEP.....	49
3.1 Identifikasi Variabel.....	49
3.2 Klasifikasi Variabel.....	50
BAB IV. METODE PENELITIAN	
4.1 Desain Penelitian.....	51
4.2 Tempat dan Waktu.....	51
4.3 Populasi Penelitian.....	51
4.4 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	52
4.5 Perkiraan Besar Sampel.....	52
4.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	52
4.7 Cara Kerja.....	54
4.8 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	57
4.9 Pengolahan dan Analisis Data.....	60
4.10 Alur Penelitian.....	62
4.11 Personalia Penelitian.....	62
BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN	
5.1 Hasil Penelitian.....	63
5.1.1 Distribusi Demografi.....	64

5.1.2 Distribusi Karakteristik Klinik	65
5.1.3 Distribusi Ekspresi CD147	66
5.1.4 Perbedaan Intervensi Giant Cell Tumor of Bone.....	69
5.1.5 Perbedaan Grading Campanacci pada Giant Cell Tumor of Bone ...	70
5.1.6 Ekspresi CD147 pada Giant Cell Tumor of Bone.....	71
5.1.7 Analisis Hubungan Ekspresi CD147 dengan GCTB Rekuren.....	74
5.1.8 Analisis Hubungan Ekspresi CD147 dengan GCTB Metastasis	75
5.2 Pembahasan	76
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN	
6.1 Kesimpulan	83
6.2 Saran	83
DAFTAR PUSTAKA	85

DAFTAR TABEL

nomor		halaman
1	Insidens <i>Giant cell tumor of bone</i> di berbagai negara	18
2	Penelitian tentang CD147 sebagai marker prognostik	40
3	Distribusi Sampel Berdasarkan Demografi	67
4	Distribusi Sampel Berdasarkan Karakteristik Klinik	68
5	Distribusi Ekspresi CD147 berdasarkan Karakteristik Demografi dan Karakteristik Klinis	69
6	Perbedaan Intervensi Giant Cell Tumor of Bone pada Kasus Rekuren dan Metastasis	72
7	Perbedaan Grading Campanacci pada Giant Cell Tumor of Bone dengan Rekurensi dan Metastasis	73
8	Ekspresi CD147 pada Giant Cell Tumor of Bone Rekuren	77
9	Ekspresi CD147 pada Giant Cell Tumor of Bone dengan Metastasis	78

DAFTAR GAMBAR

nomor		halaman
1	Anatomi tulang	9
2	Matriks Tulang	10
3	Histologi Sel Tulang	12
4	Woven Bone dan Tulang Lamellar	14
5	Mekanisme molekular parakrin yang mengatur pembentukan dan fungsi osteoklas	16
6	Sel tulang dan aktifitas yang berkaitan	17
7	Pembentukan multinucleated giant cells	20
8	Patofisiologi giant-cell tumor of bone	24
9	Diagram singkat patogenesis molekular dan biologi tumor di GCTB	25
10	X-ray Giant cell tumor of bone	27
11	MRI Giant cell tumor of bone	27
12	Makroskopik Giant cell tumor of bone	30
13	Karakteristik patologi GCT	33
14	Malignansi pada giant cell tumour (GCT) of bone	33
15	Protein CD147-interaksi protein dan interacting domains	41
16	Tinjauan skematis protein terkait CD147 / EMMPRIN	48
17	Persentase area sel tumor yang terwarnai	74
18	Pewarnaan CD147 pada Giant Cell Tumor of Bone	75
19	Skor Interpretasi Ekspresi CD147 pada Giant Cell Tumor of Bone	76

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang Masalah

Giant cell tumor of bone (GCTB) disebut juga sebagai '*conventional giant cell tumour of bone*' atau 'osteoklastoma'. GCTB Pertama kali diperkenalkan oleh Cooper dan Travers pada tahun 1818 sebagai suatu tumor jinak. Meskipun jinak, GCTB memiliki kecenderungan untuk mendestruksi tulang, rekuren local, dan terkadang bermetastasis (Zheng et al., 2001). Dari beberapa referensi *giant cell tumor of bone* adalah entitas klinikopatologis dengan prevalensi 5% dari semua tumor tulang primer (Cheng, Hu, Zhang, Huang, & Yang, 2015). Namun GCTB sering ditemukan di Asia Timur dan Asia Tenggara, khususnya di Cina dan Jepang dengan prevalensi yang cukup tinggi yakni sebesar 15% dari keseluruhan tumor tulang primer. (Siddiqui, Seng, & Tan, 2014; Zheng et al., 2001)

Terjadinya GCTB terutama ditemukan pada individu yang berusia antara 20 dan 40 tahun. GCTB sering terjadi pada ekstremitas tulang panjang.

Sekitar 10% GCTB berubah menjadi maligna, dan metastasis ke paru 1-4% kasus. Dilaporkan bahwa angka rekurensi post operatif sekitar 10-65%. Oleh karena itu, GCTB merupakan salah satu tumor yang paling kontroversial dan didiskusikan secara luas (Lin, 2016).

Meskipun istilah "Giant cell tumor of bone" dan "osteoclastoma" dapat menyiratkan bahwa giant cell bertanggung jawab ataupun yang berkemampuan menjadi komponen neoplasma, terdapat bukti bahwa sel-sel seperti stroma, komponen utama dari populasi sel mononuklear, merupakan komponen neoplastik yang sebenarnya. Diagnosis dan manajemen terapi GCTB konvensional merupakan hal yang menarik untuk dikaji. (Xin et al., 2016; Zheng et al., 2001).

Disebutkan dalam berbagai referensi bahwa terjadinya GCTB rekuren dipengaruhi oleh banyak faktor, dari segi tindakan operasi, lokalisasi, gambaran radiologi, ukuran tumor, namun menentukan hubungan selular dan molekuler GCTB terhadap rekurensi saat ini menjadi hal yang menarik untuk diperbincangkan karena dengan mengetahui lebih awal kemungkinan terjadinya rekurensi dan metastasis, dapat dilakukan pemilihan terapi yang tepat.

Analisis profil ekspresi penting untuk memahami biologi tumor dan menemukan pola biomarker tumor yang terkait dengan rekurensi lokal dan metastasis. Hal ini memungkinkan identifikasi awal pasien dengan risiko tinggi dan untuk mempertimbangkan rejimen pengobatannya lebih tepat. (Conti et al., 2011).

Sebuah meta-analisis dari literatur yang diterbitkan sebelumnya menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi MCT-4 dan CD147 dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk pada banyak jenis kanker yang berfokus pada metabolisme tumor. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa

indeks proliferasi Ki-67 yang tinggi dikaitkan dengan keganasan tumor tulang. (Cheng et al., 2015).

CD147 diproduksi oleh sel tumor yang mempunyai kemampuan untuk menstimulasi sel stromal di dekatnya untuk menyintesis beberapa matrix metalloproteinases (MMPs) yang berfungsi mengatur remodeling jaringan, angiogenesis, invasi tumor, dan metastasis. Selain itu, CD147 meningkatkan survival, invasi dan metastasis sel tumor melalui beberapa jalur dan mekanisme lainnya, termasuk hilangnya fungsi p53, tumor suppressor, meningkatkan regulasi vascular endothelial growth factor, terganggunya transformasi growth factor- β 1 (TGF β 1), faktor modulasi pertumbuhan, dan regulasi urokinase-type plasminogen activation (uPA) dari protease serine. Oleh karena itu, CD147 telah disarankan berpotensi menjadi biomarker prognostik untuk jenis tumor tertentu dan sebagai target terapi. (Cheng et al., 2015; Lu, Lv, Kim, Ha, & Kim, 2013; Wang Z, 2016).

Karena CD147 penting untuk pertumbuhan, kelangsungan hidup dan invasi sel tumor, reagen anti-BSG, seperti anti-Antibodi CD147, fragmen peptida CD147 dan siRNA yang diarahkan ke CD147 sedang dieksplorasi sebagai terapi antitumor (Muramatsu, 2016)

Berdasarkan data di Makassar dari RS Wahidin Sudirohusodo, RS Universitas Hasanuddin, dan Sentra Diagnostik Patologia Makassar, didapatkan kasus *Giant cell tumor of bone* dari tahun 2016 hingga Agustus 2020 sebanyak 45 kasus, kasus rekurensi tujuh pasien, dan kasus metastasis ke paru didapatkan pada sepuluh pasien. Meningkatnya angka

rekuren dan didapatkannya angka metastasis yang cukup tinggi memerlukan adanya pemeriksaan ataupun penanda prognostik untuk GCTB.

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengetahui ekspresi CD147 pada *giant cell tumor of bone*. Cheng et al., 2015 mendapatkan hasil CD147 terwarnai kuat pada membran sel di multinucleated giant cells dan sel stromal. Terdapat perbedaan signifikan antara kasus GCTB rekuren dan non rekuren. Han et al., 2015 mendapatkan dari 68 sampel GCTB, 61 (89.70%) diantaranya positif terwarnai pada sitoplasma dengan CD147, dan terwarnai kuat pada 42 pasien (61.76%). Si et al., 2003 mendapatkan CD147 terwarnai pada membran sitoplasma. Dengan mempertimbangkan hasil-hasil penelitian tentang adanya hubungan CD147 dengan GCTB, dalam hal ini khususnya pada kasus rekurensi maupun kasus metastasis, maka kami bermaksud untuk melakukan penelitian mengenai CD147 pada *Giant cell tumor of bone* dengan menggunakan sampel Makassar. Penelitian ekspresi CD147 pada *Giant cell tumor of bone* di Makassar bahkan di Indonesia hingga saat ini belum pernah dilakukan, dengan demikian penelitian ini diharapkan dapat memberi data ilmiah maupun aplikasi klinis dalam penatalaksanaan *giant cell tumor of bone* yang lebih baik ke depan.

I.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah tersebut, maka dapat dirumuskan suatu pertanyaan penelitian sebagai berikut :

1. Apakah terdapat perbedaan ekspresi CD147 pada *giant cell tumor of bone* rekuren dan *giant cell tumor of bone* primer?
2. Apakah terdapat perbedaan ekspresi CD147 pada *giant cell tumor of bone* metastasis dan *giant cell tumor of bone* primer?

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan Umum

Menilai perbedaan ekspresi CD147 berdasarkan prognosis *giant cell tumor of bone* (primer, rekuren, dan metastasis).

I.3.2. Tujuan Khusus

1. Menentukan diagnosis *giant cell tumor of bone* primer, *giant cell tumor of bone* rekuren, dan *giant cell tumor of bone* dengan metastasis berdasarkan pewarnaan H.E dan berdasarkan data klinik.
2. Menentukan skor ekspresi CD147 pada *giant cell tumor of bone* primer, *giant cell tumor of bone* rekuren, dan *giant cell tumor of bone* dengan metastasis.
3. Membandingkan skor ekspresi CD147 antara *giant cell tumor of bone* rekuren dan *giant cell tumor of bone* primer.
4. Membandingkan skor ekspresi CD147 antara *giant cell tumor of bone metastasis* dengan *giant cell tumor of bone* primer.

I.4. Hipotesis

Terdapat perbedaan skor ekspresi CD147 antara *giant cell tumor of bone* rekuren dan *giant cell tumor of bone* primer, *giant cell tumor of bone metastasis* dengan *giant cell tumor primer*, yaitu :

1. Skor ekspresi CD147 pada *giant cell tumor of bone* rekuren lebih tinggi dibandingkan dengan skor ekspresi CD147 pada *giant cell tumor of bone* primer.
2. Skor ekspresi CD147 pada *giant cell tumor of bone* dengan metastasis lebih tinggi dibandingkan dengan skor ekspresi CD147 pada *giant cell tumor of bone* primer.

I.5. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan bermanfaat untuk :

1. Bidang Pelayanan (Aplikasi klinik)

Penelitian tentang ekspresi CD147 diharapkan dapat dijadikan sebagai faktor prediktif dan prognostik terutama dalam pemilihan terapi pada pasien *giant cell tumor of bone*.

2. Bidang Akademik

Memberi informasi ilmiah tentang konsep biologis ekspresi CD147 pada *giant cell tumor of bone*.

3. Bidang pengembangan ilmu

- a. Data hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar dan pengembangan penelitian lebih lanjut dengan parameter dan

marker lainnya untuk lebih memperkuat daya prediksi dan daya prognostik pada pasien *giant cell tumor of bone* di Makassar.

- b. Dapat memberikan kontribusi dalam pengembangan ilmu kedokteran di Indonesia terutama dalam bidang onkologi tulang.

BAB II

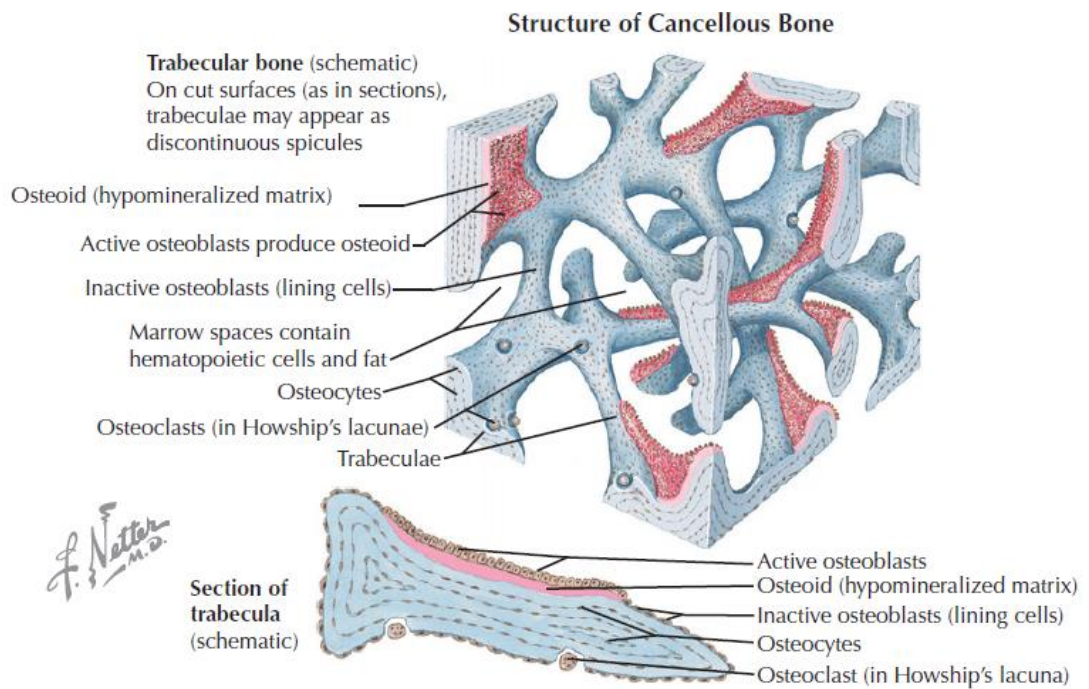
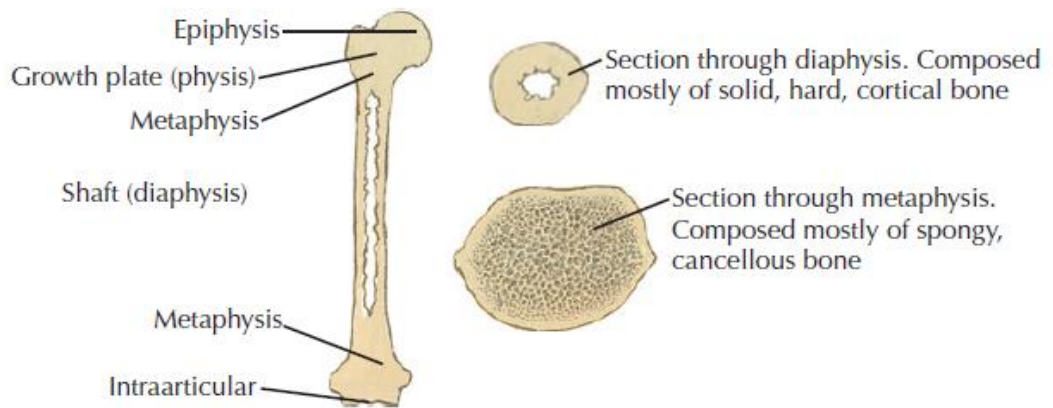
TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Anatomi dan Histologi

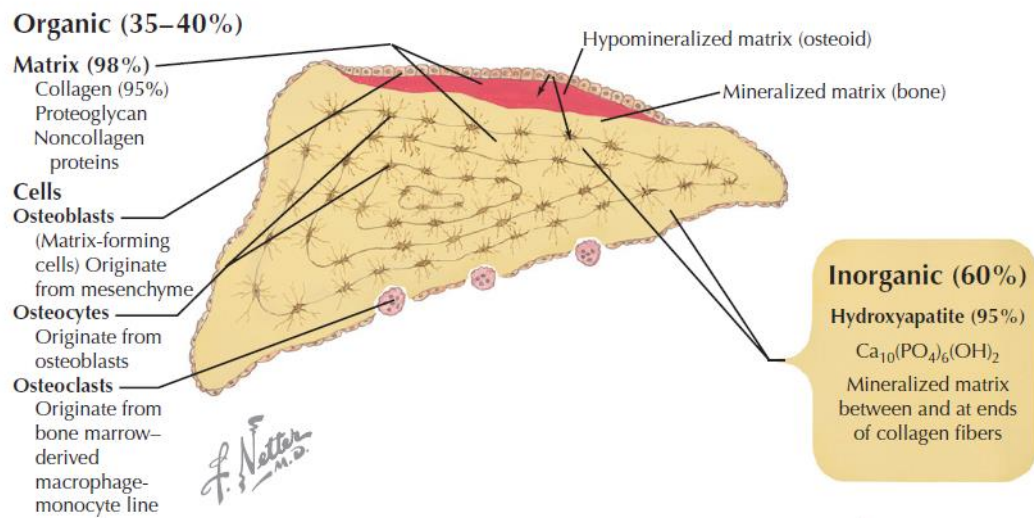
Tulang merupakan unsur pokok kerangka orang dewasa, jaringan tulang menyangga struktur berdaging, melindungi organ-organ vital seperti yang terdapat dalam tengkorak dan tulang dada, dan menampung sumsum tulang, tempat sel-sel darah dibentuk. Tulang juga berfungsi sebagai cadangan kalsium, fosfat, dan ion lain, yang dapat dilepaskan atau disimpan dengan terkendali untuk mempertahankan konsentrasi ion-ion penting tersebut dalam cairan tubuh. (Mescher, 2011)

Selain itu, tulang membentuk suatu sistem pengungkit yang melipatgandakan kekuatan yang dibangkitkan selama otot rangka berkontraksi dan mengubahnya menjadi gerakan tubuh. Tulang adalah jaringan ikat khusus yang terdiri atas materi antar sel berkapur, yaitu matriks tulang, dan tiga jenis sel:

- Osteosit yang terdapat dalam rongga-rongga (lakuna) di antara lapisan (lamela) matriks tulang
- Osteoblas yang menyintesis unsur organik matriks
- Osteoklas merupakan *multinucleated giant cell* yang terlibat dalam resorpsi dan remodeling jaringan tulang. (Mescher, 2011)



Gambar 1. Anatomi Tulang (Thompson, 2010)



Gambar 2. Matriks Tulang (Thompson, 2010)

Sel tulang

- Osteoblas

Osteoblas berlokasi pada permukaan matriks, mensintesis, transport, menyusun dan mengatur mineralisasinya (Gambar 3a). (Kumar, et al., 2015). Osteoblas berperan pada sintesis komponen organik matriks tulang, yang terdiri atas kolagen tipe I, proteoglikan, dan glikoprotein termasuk osteonektin. Polipeptida kecil yang bergantung- vitamin K, osteokalsin merupakan salah satu protein non-kolagen yang mencolok dan disekresi oleh osteoblast, yang bersama dengan berbagai glikoprotein mengikat ion Ca^{2+} . (Mescher, 2011)

- Osteosit

Setiap osteoblast secara bertahap dikelilingi oleh produk sekresinya sendiri dan menjadi osteosit yang terselubung sendiri-sendiri dalam ruang yang disebut lakuna. Sel-sel ini secara aktif terlibat dalam mempertahankan matriks tulang, dan kematiannya diikuti oleh resorpsi matriks tersebut. (Mescher, 2011)

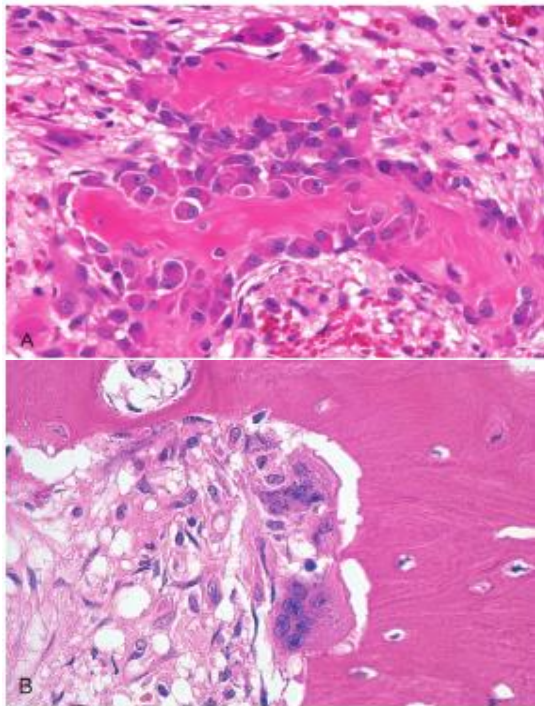
- Osteoklas

Osteoklas adalah sel motil bercabang yang sangat besar dengan inti multiple, berasal dari monosit yang bersirkulasi, bertanggung jawab atas resorpsi tulang (Gambar 3b). Dengan integrin pada permukaan sel, osteoklas menempel pada matriks tulang dan membuat parit ekstraseluler tertutup (resorpsi lubang). Sekresi asam dan protease netral (dominan matrix metalloproteases, [MMPs]) ke dalam pit menghasilkan disolusi komponen anorganik dan organik tulang. (Kumar V., 2015).

- Matriks tulang

Matriks tulang adalah komponen ekstraseluler tulang. terdiri dari komponen organik yang dikenal sebagai osteoid (35%) dan komponen mineral (65%). Osteoid dibuat dari kolagen tipe I yang dominan dengan glikosaminoglikan dalam jumlah yang lebih kecil dan protein lainnya. Hanya osteopontin (juga disebut osteokalsin) yang unik untuk tulang. Ini diproduksi oleh osteoblas dan berperan dalam pembentukan tulang dan mineralisasi dan homeostasis kalsium. Osteokalsin dapat diukur dalam serum berfungsi sensitif dan spesifik sebagai penanda aktivitas osteoblas. Beberapa sitokin

dan faktor pertumbuhan juga mengendalikan proliferasi sel tulang, pematangan, dan metabolisme, dengan demikian memainkan peran penting dalam menerjemahkan sinyal mekanik dan metabolisme aktivitas sel tulang dan pembentukan kerangka. Matriks tulang disintesis dalam dua bentuk histologi, woven atau lamellar (Gambar 4). (Kumar V., 2015; Thompson, 2010).

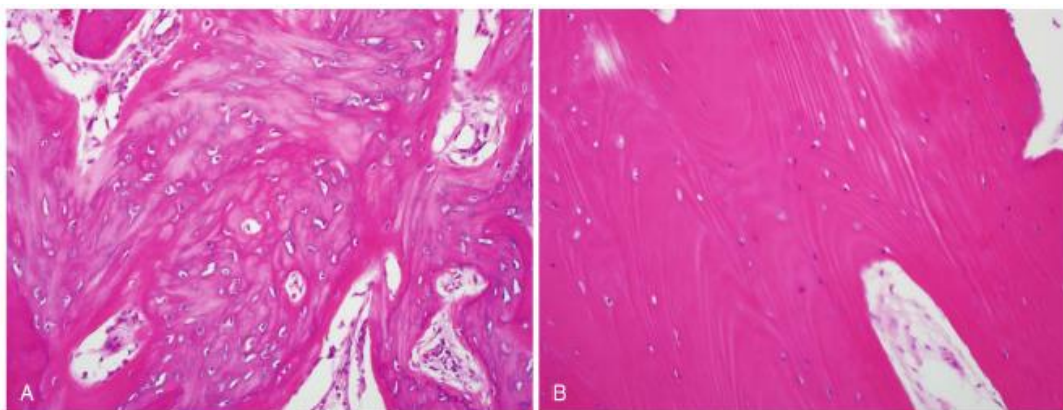


Gambar 3A. Osteoblast aktif mensintesis matriks tulang. Sel spindle disekitarnya merepresentasikan sel osteoprogenitor. B. Dua osteoklas meresorpsi tulang

II.1.2 Perkembangan Tulang

Selama embriogenesis, kebanyakan tulang berkembang dari kartilago mold dari proses penulangan endokondral. Cetakan kartilago disintesis oleh sel prekursor mesenkimal. Pada usia kehamilan sekitar 8

minggu, sel mononuklear yang dikenal sebagai chondroclast menghilangkan bagian tengah cetakan yang membentuk kanal medula. Secara bersamaan, pada midshaft (diafisis), osteoblast mulai menyimpan korteks di bawah periosteum. Pusat utama osifikasi menghasilkan pertumbuhan tulang radial. Di setiap ujung longitudinal (epifisis), osifikasi endokondral berlangsung dalam sentrifugal mode (pusat sekunder osifikasi). Akhirnya, tulang rawan terperangkap di antara dua pusat osifikasi yang membentuk fisis atau *growth plate*. Kondrosit di dalam *growth plate* mengalami proliferasi sekuensial, hipertrofi dan apoptosis. Pada area apoptosis, matriks termineralisasi dan terinvansi oleh kapiler, menyediakan nutrisi untuk osteoblas yang diaktifkan dan menyintesis osteoid. Meskipun matriks kartilago yang terkalsifikasi diserap, topangan yang tersisa menetap dan bertindak sebagai rangka untuk deposisi tulang pada permukaannya. Struktur ini dikenal sebagai spongiosa primer dan merupakan trabekula tulang pertama (Gambar 4). Proses tersebut secara progresif menyimpan tulang baru di bagian bawah lempeng pertumbuhan dan menghasilkan longitudinal pertumbuhan tulang. (Kumar V., 2015)



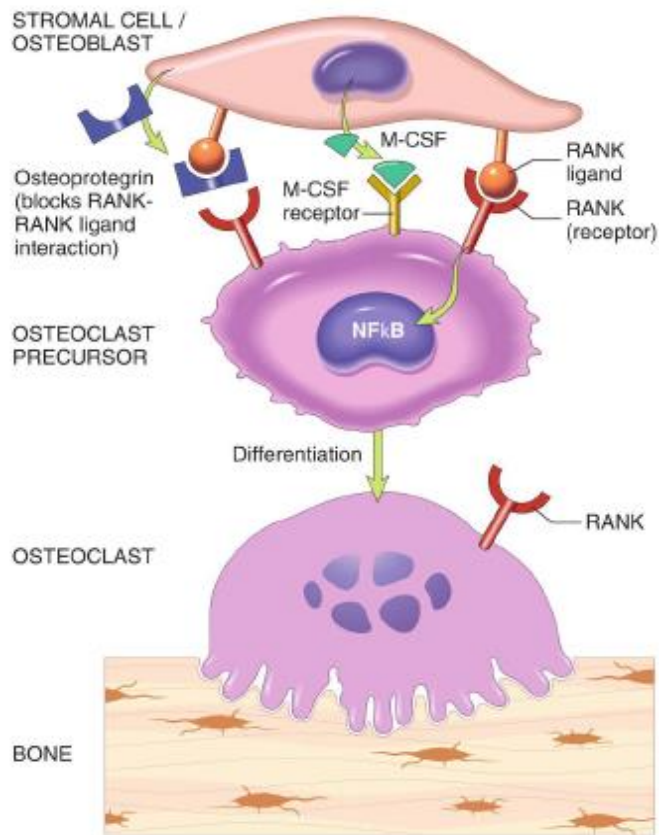
Gambar 4. *Woven bone* (A) lebih seluler dan tidak teratur dibandingkan dengan tulang lamellar (B).

II.1.3. Homeostasis dan Remodeling

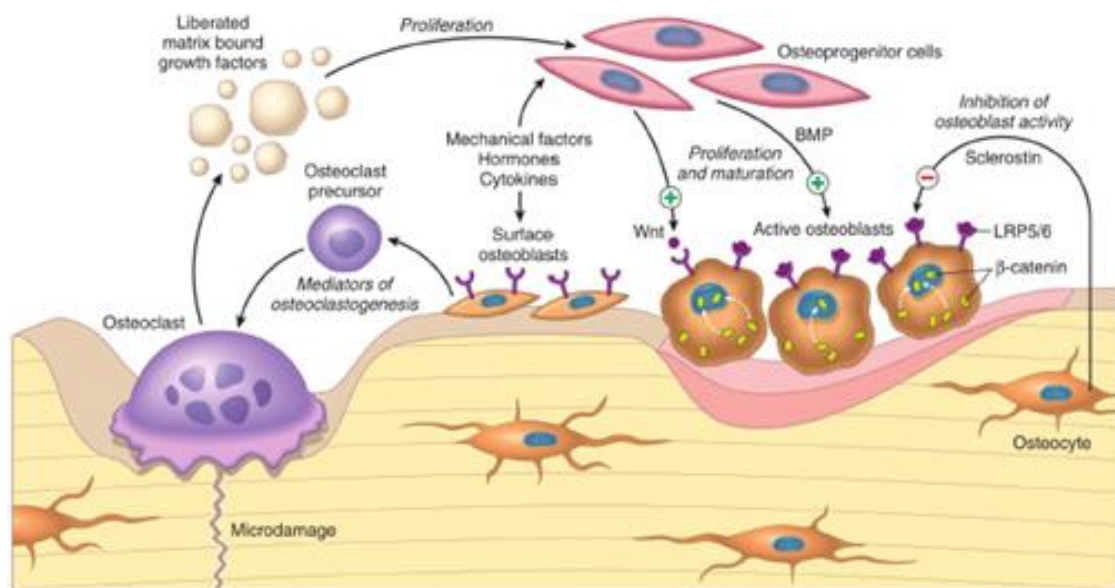
Kerangka dewasa tampak statis tetapi sebenarnya terjadi perubahan konstan yang diatur oleh proses ketat disebut dengan remodeling. Sekitar 10% dari kerangka itu diganti setiap tahun. Proses ini dapat memperbaiki kerusakan mikro atau mengubah bentuk tulang sebagai respons terhadap struktural dan tuntutan mekanis. Renovasi berlangsung secara mikroskopis dikenal sebagai unit multiseluler tulang (BMU), yang terdiri dari satu unit osteoblas yang berpasangan dan aktivitas osteoklas pada permukaan tulang. Urutan yang teratur dari perlekatan osteoklas, resorpsi, perlekatan osteoblast dan proliferasi dan akhirnya, sintesis matriks berlangsung di BMU.

Kejadian di unit multiseluler tulang diatur oleh interaksi sel-sel dan sitokin. Mekanisme kontrol tidak diketahui sepenuhnya, tetapi beberapa jalur pensinyalan yang sangat penting telah muncul (Gambar 5). Salah satu jalur tersebut melibatkan tiga faktor: (1) reseptor transmembran RANK (aktivator reseptor untuk NF- κ B), yang diekspresikan pada prekursor osteoklas; (2) Ligan RANK, (RANKL) yang diekspresikan pada osteoblast dan sel-sel stroma sumsum; dan (3) osteoprotegerin (OPG), reseptor "umpan" yang dibuat oleh osteoblas dan beberapa jenis sel lain yang dapat mengikat RANKL dan karenanya mencegah interaksinya dengan RANK. Ketika dirangsang oleh pensinyalan RANKL, RANK mengaktifkan faktor

transkripsi NF- κ B, yang penting untuk generasi dan kelangsungan hidup osteoklas. Jalur penting kedua melibatkan faktor stimulasi koloni monosit (M-CSF) diproduksi oleh osteoblas. Aktivasi reseptor M-CSF pada prekursor osteoklas merangsang kaskade kinase tirosin yang juga penting untuk generasi osteoklas. Juga terkenal adalah jalur WNT / β -catenin. Protein WNT diproduksi oleh sel-sel osteoprogenitor mengikat reseptor LRP5 dan LRP6 pada osteoblas dan dengan demikian memicu aktivasi β -catenin dan produksi OPG (Gambar 6). Sebaliknya, sclerostin, yang diproduksi oleh osteosit, menghambat jalur WNT / β -catenin. Pentingnya jalur ini dibuktikan dengan mutasi germline yang jarang tetapi informatif dalam gen OPG, RANK, RANKL, dan LRP5, yang menyebabkan gangguan metabolisme tulang yang parah. Keseimbangan antara pembentukan tulang dan resorpsi dimodulasi oleh sinyal yang terhubung ke RANK dan jalur pensinyalan WNT. Faktor sistemik yang mempengaruhi keseimbangan ini termasuk hormon (hormon paratiroid, estrogen, testosteron, dan glukokortikoid), vitamin D, sitokin inflamasi (mis., IL-1), dan faktor pertumbuhan (mis., morfogenetik tulang faktor). Masing-masing mungkin bertindak dengan mengubah tingkat pensinyalan RANK / NF- κ B dan WNT / β -catenin osteoblas. Mekanismenya kompleks, tetapi hormon paratiroid, IL-1 dan glukokortikoid meningkatkan diferensiasi osteoklas dan pergantian tulang. (Kumar V., 2015).



Gambar 5. Mekanisme molekular parakrin yang meregulasi pembentukan dan fungsi osteoklas. Osteoklas berasal dari sel mononuclear yang sama yang berdiferensiasi menjadi makrofag. Membran osteoblast/sel stromal berhubungan dengan ikatan RANKL dengan reseptornya berlokasi pada permukaan sel prekursor osteoklas. Interaksi ini dengan bantuan macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) menyebabkan sel prekursor untuk menghasilkan osteoklas fungsional. Sel stromal juga mensekresikan osteoprotegerin (OPG), yang bertindak sebagai reseptor "decoy" untuk RANKL, mencegah ikatannya dengan reseptor RANK pada precursor osteoklas. OPG mencegah resorpsi tulang dengan menghambat diferensiasi osteoklas. (Kumar V., 2015)



Gambar 6. Sel tulang dan aktifitas yang berkaitan. Hormon, sitokin, growth factors, dan *signal-transducing molecules* merupakan instrumen untuk pembentukan dan maturasi tulang, dan untuk komunikasi antara osteoblast dan osteoklas. Resorpsi dan pembentukan tulang pada remodeling merupakan proses yang berpasangan yang dikontrol oleh faktor sistemik dan sitokin lokal, beberapa diantaranya tersimpan dalam matriks tulang. (Kumar V., 2015)

II.2.1. Definisi *Giant cell tumor of bone*

Giant cell tumor of bone, dinamakan demikian karena histologi didominasi oleh giant cell tipe osteoklas berinti banyak, juga disebut dengan osteoklastoma. Ini merupakan tumor yang tidak biasa ditemukan, jinak, tetapi agresif secara lokal. Neoplasma malignan high grade yang muncul dari *giant cell tumor of bone* dapat diidentifikasi pada diagnosis awal (keganasan primer pada GCT), atau muncul setelah ada riwayat radiasi sebelumnya atau pada terapi surgikal (keganasan sekunder pada GCT). (Cheng et al., 2015; D.M. Fletcher, 2013; Haque & Moatasim, 2008; Rao et al., 2005; Singh, 2015; Werner, 2006).

II.2.2 Epidemiologi

GCTB merupakan entitas klinikopatologi yang menantang, terhitung 4-5% dari semua tumor tulang primer. Biasanya ditemukan pada individu usia 20-an sampai 40-an.

(Cheng et al., 2015; D.M. Fletcher, 2013; Haque & Moatasim, 2008; Rao et al., 2005; Singh, 2015).

Giant cell tumour (GCT) sering ditemukan di Timur dan Asia Tenggara, khususnya di Cina dan Jepang, di mana terhitung hampir 15% dari keseluruhan tumor tulang primer. (Tabel 1) (Siddiqui et al., 2014; Zheng et al., 2001). Rekurensi >20 tahun setelah operasi awal telah dilaporkan. Dengan demikian, diperlukan tindak lanjut jangka panjang. (Conti et al., 2011; Noh & Park, 2018; Siddiqui et al., 2014; Takeuchi et al., 2011).

Table 1. Incidence of GCT in various countries.

COUNTRY	INCIDENCE	SOURCE
USA	5.12%	Mayo Clinic
Australia	2.5%	Bone Tumour Registry of WA
China	14.6%	Sun Yat-Sen University of Medical Sciences
Japan	8%	Japanese Orthopaedic Association

Tabel 1. Insidens *Giant cell tumor of bone* di berbagai negara

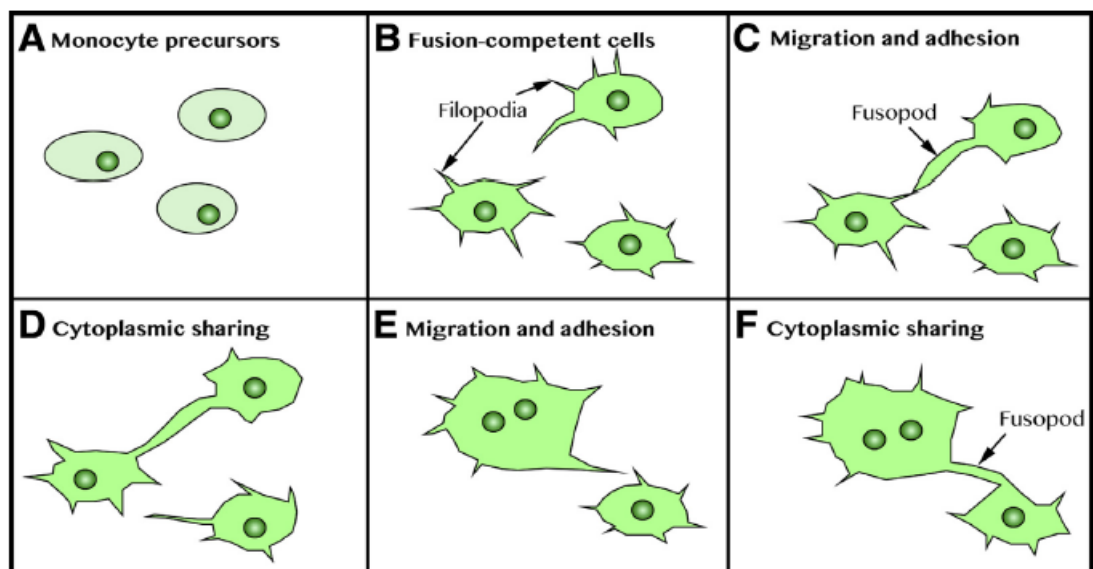
II.2.3 Gejala Klinik

Giant cell tumor of bone muncul pada epifisis tetapi dapat meluas ke dalam metafisis. Mayoritas muncul di sekitar lutut (femur distal dan tibia proksimal), tetapi hampir semua tulang dapat terlibat. Lokasi khas tumor ini dekat sendi dan sering menyebabkan gejala seperti arthritis. Kadang dapat dengan gejala fraktur patologis. Kebanyakan soliter, namun tumor multisentrik dapat terjadi, terutama pada ekstremitas bawah (Zheng et al., 2001).

II.2.4 Patogenesis GCT

Identifikasi molekul yang terlibat dalam pembentukan MGC dari berbagai monosit dan makrofag prekursor dapat membantu menentukan peran sel-sel ini di penyakit terkait MGC, menjelaskan patogenesisnya, dan

berfungsi sebagai target farmakologis potensial. Memang, molekulnya dan proses yang terlibat dalam pembentukan MGC sekarang sedang didefinisikan. Secara umum diakui bahwa untuk semua jenis sel yang mengalami fusi (misalnya, myoblas, trofoblas, dan monosit), tiga tahap fusi terlibat, yaitu pengembangan kompetensi fusi; migrasi; diikuti oleh adhesi antar sel dan berbagi sitoplasma. (Brooks, Glogauer, & McCulloch, 2019).



Gambar 7. A and B. Pembentukan multinucleated giant cells (MGCs) mulai dari sel precursor monosit (A) yang terjadi penggabungan melalui adanya sitokin protusogenik dan memperluas proyeksi filopodial kaya aktin (B). C: Sel bermigrasi satu sama lain, dan adhesi terjadi melalui proyeksi filopodia atau fusopods; pada sisi lain, fusogen memungkinkan perkiraan membran plasma. D: Removal intervensi membran memungkinkan sitoplasma-sharing dan pembentukan sel dengan dua inti. E dan F: Sel bermigrasi dan melekat kembali (E), diikuti dengan sitoplasma-sharing untuk membentuk MGC. (Brooks, Glogaver and Mc Culloch, 2019).

Sel-sel stroma dianggap mengatur rekrutmen sel monosit dan untuk merangsang terbentuknya multinucleated giant cell (osteoclastomas). Petunjuk yang diperoleh dari penelitian menguatkan bahwa sel-sel stroma mononuklear adalah konstituen neoplastik nyata adalah sebagai berikut: sel

stroma mononuklear (1) adalah komponen GCTB yang lebih dominan, (2) memiliki lebih banyak potensi proliferasi, (3) memiliki lebih banyak perubahan genetik, dan (4) mengekspresikan sitokin penting dan penanda diferensiasi yang lebih penting dari multinucleated giant cells. (Noh & Park, 2018; Zheng et al., 2001). Sel stromal menghasilkan SDF-1 dan MCP-1, yang merekrut CD68-positive monocytes dan menstimulasi migrasi ke jaringan tumor. Monosit yang direkrut bergabung untuk membentuk *giant cell tumor of bone*. (Kim, Nizami, Goto, & Lee, 2012)

Bukti menunjukkan bahwa kompartemen stromal juga menghasilkan VEGF, yang dapat berfungsi untuk menarik sel CD68 yang juga mengekspresikan VEGFR1 (Flt1). Selain itu, produksi VEGF oleh sel stromal GCT merupakan kemungkinan alasan tumor ini hipervaskular, dan perdarahan intratumoral juga dapat terjadi. RANKL disekresikan oleh sel stromal yang menyerupai osteoblas immature membantu dalam perekrutan prekursor monosit dan juga dalam pembentukan sel multinukleated seperti osteoklas. Setelah rekrutmen, prekursor monosit diinduksi untuk mengekspresikan RANK melalui *Macrophage-Colony-Stimulating Factor (M-CSF)* yang dikeluarkan oleh stromal. Monosit yang direkrut juga mengalami proliferasi dan diferensiasi sebagai respon terhadap M-CSF. (Brodbeck & Anderson, 2009; Brooks et al., 2019; Kim et al., 2012).

RANKL dan M-CSF merupakan sitokin yang dibutuhkan dalam osteoklastogenesis normal. RANKL adalah anggota keluarga TNF, dan diekspresikan oleh banyak tipe sel - termasuk sel stroma. Banyak penelitian

yang mengkonfirmasi bahwa RANKL diekspresikan di GCTSC dalam level yang tinggi. RANKL menyebabkan fusi sel monosit yang direkrut membentuk multinucleated giant cells yang merupakan ciri penyakit ini. (Brodbeck & Anderson, 2009; Kim et al., 2012).

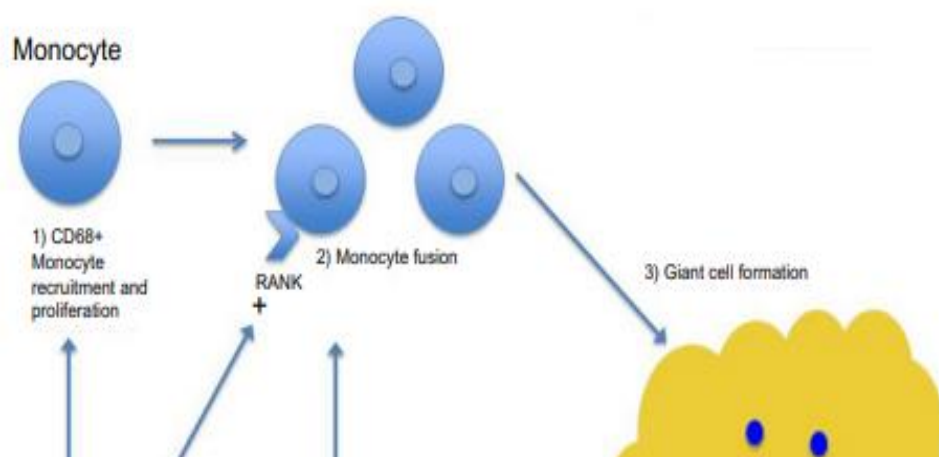
Lingkungan seluler GCT kaya dengan sitokin dan kemokin, yaitu sitokin dengan kemoatraktif (Gbr. 13). Karena penelitian terbaru mengenai kemokin yang terkait GCT chemokines, peran GCTSC menginisiasi rekrutmen monosit dan bergabung menjadi giant cell menjadi lebih jelas. mRNA analisis GCTSC menggambarkan pengkodean banyak sitokin dan kemokin osteoklastogenik seperti interleukin (IL) -6, IL-11, IL-17 serta protein yang terkait hormone paratiroid (PTHrP) dan transforming growth factor-beta (TGF- β). TGF- β 1 umumnya diproduksi oleh tulang dan dikenal sebagai agen kemotaktik kuat untuk monosit dan makrofag. TGF- β , disimpan dalam bentuk laten selama osteogenesis, secara proteolitik dibelah dan diaktifkan oleh matrix metalloproteinase (MMP) -2 dan MMP-9 untuk memainkan peran penting dalam migrasi multinucleated giant cells. (Kim et al., 2012; Noh & Park, 2018).

Selanjutnya, reseptor TGF- β tipe II telah terbukti diekspresikan dalam sel GCT menyerupai osteoklas, dengan demikian sel-sel stromal berperan dalam penggabungan multinucleated giant-cells. TGF- β juga berperan dalam mengekspresikan sitokin lain yang ditemukan dalam GCT seperti tumor necrosis factor (TNF) - α , interferon (IFN) - γ , dan IL-1 sejak

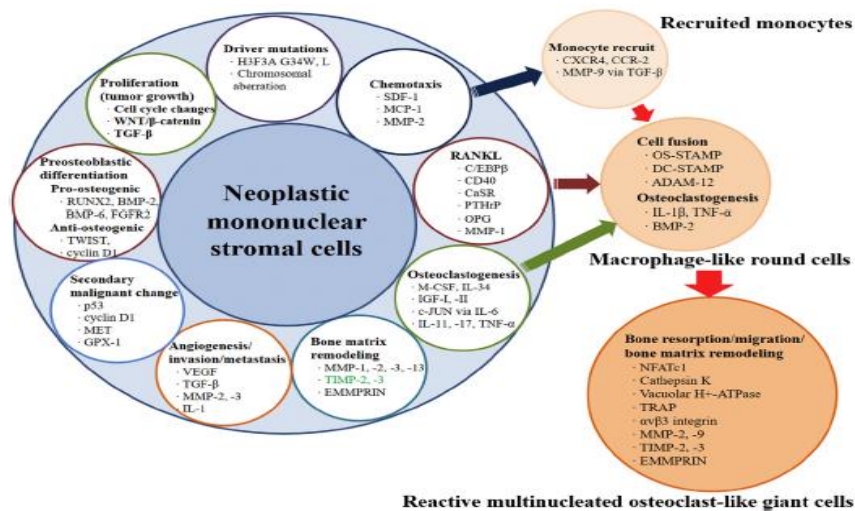
TGF- β telah terbukti meningkatkan regulasi sitokin ini di sel lain. (Kim et al., 2012).

Eksresi IL-1 oleh sel-sel osteoklastik GCT berfungsi untuk peningkatan aktivitas MMP-9, yang merupakan enzim resorptif matriks tulang osteoklas. Selanjutnya, IL-1 terkait dengan aktivitas metastasis GCT sejak IL-1 ditemukan telah berkorelasi dengan peningkatan vaskular dan invasi paru-paru). Aktivitas osteolitik yang agresif secara lokal oleh giant cell lebih lanjut dijelaskan oleh ekspresi matriks metaloproteinase lainnya seperti kolagenase tipe IV (MMP-2) . (Kim et al., 2012).

Eksresi berlebihan IL-6 dalam pada GCT merupakan satu faktor yang terlibat dalam pembentukan multinucleated giant cells. Karena overekspresi ini, c-Jun diaktifkan dalam GCTSC yang mengarah pada penghambatan diferensiasi osteoblastik dari sel stromal dan peningkatan onkogenesis GCT dengan bertindak sebagai proto-onkogen. IL-6 terlibat dalam regulasi aktivitas resorptif tulang oleh giant-cells pada GCT dan lesi giant-cell lainnya. Rekrutmen monosit dan prekursor osteoklas oleh GCTSC diperkuat oleh migrasi monosit CD14-, makrofag CD68 +, dan hematopoietik CD34 + stem cell ke media yang dikondisikan GCT, yang mengandung kemotaktik dari SDF-1. (Kim et al., 2012; Noh & Park, 2018).



Gambar 8. Patofisiologi giant-cell tumor of bone. (Singh, 2015)



Gambar 9. Diagram singkat patogenesis molekuler dan biologi tumor di GCTB. (Hijau, down-regulation; hitam, up-regulation) (Noh & Park, 2018).

II.2.5 Gambaran Radiologi

Dengan radiologi, GCT bermanifestasi sebagai lesi osteolitik yang ekspansil, radiolusen, dengan tulang kortikal menipis atau memudar yang sering memanjang dari lempeng tulang subkondral ke dalam metafisis dan epifisis. (Gambar 7). (Noh & Park, 2018).

Perluasan kortikal dan destruksi fokal dapat terlihat, kadang-kadang dengan ekstensi ke jaringan lunak. Gambaran yang terakhir ini membentuk dasar dari beberapa grading radiologi, tetapi ini belum terbukti berkorelasi dengan hasil klinis. Biasanya epifisis yang terlibat pada GCT dapat meluas ke metafisis, tetapi dapat ditemukan hanya pada metafisis tidak melibatkan epifisis, namun sangat jarang ditemukan. Kartilago articular jarang ditembus neoplasma, bahkan dalam kasus lanjut. Keterlibatan ruang sendi mungkin agak lebih sering terjadi melalui erosi kortikal lateral. (Zheng et al., 2001).

CT Scan memberikan penilaian integritas kortikal yang lebih akurat daripada radiografi polos. MRI berguna dalam menilai sejauh mana penyebaran intraoseus dan mendefinisikan jaringan lunak dan keterlibatan sendi. GCT biasanya menunjukkan intensitas sinyal homogen, rendah ke sedang pada gambar T1 dan intensitas menengah ke tinggi, kadang-kadang heterogen, pada gambar T2; sering ditemukan haemosiderin dalam jumlah besar, memberikan area sinyal rendah di kedua modalitas. MRI dinamis biasanya menunjukkan pengambilan kontras yang cepat dan pencucian yang lambat. (D.M. Fletcher, 2013).

Grading Campanacci telah digunakan untuk kerusakan kortikal pada computed tomography (CT) dan roentgenogram. Tumor grade I tampak tulang yang berbatas tegas dengan tepi tipis dan utuh atau sedikit menipis tetapi tidak merusak korteks. Tumor grade II margin yang jelas, tetapi tidak ada tepi radio-opak; sementara tumor grade III memiliki batas fuzzy. Campanacci grade I dan II sebagian besar diobati dengan kuretase sedangkan tumor grade III sebagian besar diobati dengan eksisi luas. (Bhattacharyya A, 2010).



Gambar 10. X-ray *Giant cell tumor of bone* (Noh & Park, 2018)



Gambar 11. MRI *Giant cell tumor of bone* dari humerus proksimal. MRI menunjukkan lesi yang berbatas tegas dengan fokus destruksi korteks dan perluasan ke epifisis. (D.M. Fletcher, 2013)

II.2.6 Rekurensi GCT

Pasien dengan penanganan kuretase diperkirakan sekitar 25-35% mengalami rekuren sehingga merupakan masalah manajemen yang signifikan yang bermetastasis mungkin lebih agresif. (Conti et al., 2011; Kim et al., 2012; Noh & Park, 2018; Siddiqui et al., 2014; Takeuchi et al., 2011).

II.2.6 Rekurensi GCT

II.2.7 Potensi Metastasis

Mekanisme metastasis GCT tidak diketahui. Beberapa penulis berhipotesis bahwa permeasi sel GCT secara lokal ke dalam pembuluh darah dapat menyebabkan beberapa emboli sehingga sel tumor dapat mengalir dan bersarang di parenkim paru. (Takeuchi et al., 2011).

Transformasi ganas terjadi pada <1% dari semua GCT, dengan predomnan sedikit lebih banyak pada perempuan. Pasien dengan keganasan di GCT pada umumnya sekitar satu dekade lebih tua dari pasien dengan GCT konvensional. (Cheng et al., 2015; D.M. Fletcher, 2013; Haque & Moatasim, 2008; Singh, 2015).

Perubahan sarkomatous biasanya diyakini terjadi pada GCT yang sudah ada sebelumnya, seringkali setelah iradiasi sebelumnya. Secara histologis, perubahan sarkomatosa pada GCT ditandai oleh identifikasi jaringan sarkoma yang terkait dengan GCT konvensional. Identifikasi area GCT konvensional penting untuk diagnosis ini, untuk menghindari

kebingungan dengan malignansi lain yang juga banyak mengandung giant cell. Sarkoma itu diidentifikasi berdasarkan adanya mitosis atipikal dan anaplasia sitologi pada komponen sel spindel mononuklear. (Cheng et al., 2015; D.M. Fletcher, 2013; Haque & Moatasim, 2008; Singh, 2015; Zheng et al., 2001).

GCTB ditandai dengan sel besar berinti banyak yang perlu dibedakan dari sarkoma lainnya, termasuk malignant giant-cell sarcoma dan giant-cell-rich osteosarcoma. Tumor ini heterogen, oleh karenanya, kesalahan pengambilan sampel biopsi, dapat menyebabkan kesalahan diagnostik. (Cheng et al., 2015; Singh, 2015).

II.2.8 Makroskopik Giant cell tumor of bone

Meskipun ada derajat variabilitas yang signifikan dalam makroskopis GCT, sebagian besar menunjukkan gambaran jaringan lunak dan *fleshy* luas, dan kisaran warna dari abu-abu ke merah terang ke gelap, coklat kemerahan (Gambar 8). Area abu-abu umumnya lebih berbatas tegas tetapi rapuh. Daerah hemoragik atau kistik dan pembentukan septa fibrosa umum ditemukan. Dalam beberapa kasus perdarahan sering terjadi, tumor sebagian digantikan oleh rongga kistik besar yang berisi darah, dibatasi oleh septa tipis, mirip dengan yang terlihat pada Aneurysmal Bone Cyst (ABC). (Zheng et al., 2001).



Gambar 12. Makroskopik Giant cell tumor of bone. Perdarahan luas pada humerus proksimal dengan destruksi korteks dan perluasan ke soft tissue. (D.M. Fletcher, 2013)

II.2.9 Mikroskopik *Giant cell tumor of bone*

GCT telah digambarkan secara histologis sebagai lesi neoplastik jinak yang terdiri dari tiga jenis sel, yaitu:

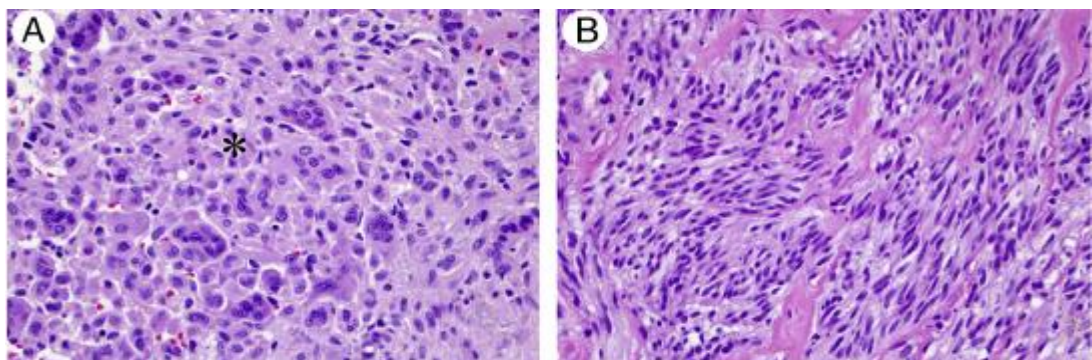
1. Sel histiositik mononuclear, tidak bertahan lama dalam kultur dan mengekspresikan penanda monosit macrophage, seperti antigen CD68. Sel-sel yang menyerupai makrofag ini tehitung 30% dari total populasi sel pada GCT. (Brodbeck & Anderson, 2009; Conti et al., 2011; Klenke, Wenger, Inwards, Rose, & Sim, 2011; Noh & Park, 2018; Zheng et al., 2001). Gambaran ultrastruktural sel mononuclear bulat menyerupai makrofag. Inti oval dengan kepadatan lisosom rendah, vesikel, reticulum endosplasmik berkembang baik, aparatus Golgi dan free ribosomes. (Zheng et al., 2001).

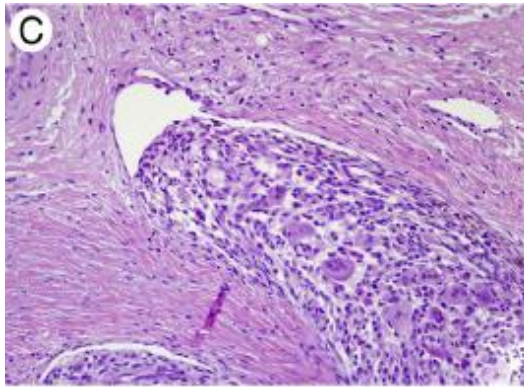
2. Multinucleated giant cell menyerupai osteoklas, sel-sel ini mengekspresikan reseptor kalsitonin, karbonat anhidrase 11 tartrate-resistant acid phosphatase, antigen CD dan mampu meresorpsi tulang in vitro. Sel multinucleated ini, meskipun dapat dideteksi pada kultur awal, menghilang setelah tahap pertama. (Brodbeck & Anderson, 2009; Conti et al., 2011; Klenke et al., 2011; Noh & Park, 2018; Zheng et al., 2001). Multinucleated giant cells secara morfologi menyerupai osteoklas, mengandung banyak inti kebanyakan dengan bentuk oval. Sel ini banyak mengandung mitokondria, *lysosome-like bodies* yang jelas, and vakuol besar pada sitoplasma. (Zheng et al., 2001).

3. Sel stroma neoplastik yang merupakan populasi utama sel yang berproliferasi. Sel-sel ini secara fenotip menyerupai jaringan ikat stroma, tidak mengekspresikan antigen permukaan makrofag, menghasilkan kolagen tipe 1 dan 111 dan memiliki reseptor hormon paratiroid. Selain itu, sel-sel ini menampilkan penyimpangan sitogenetik termasuk fusi telomerik, aneuploidi dan penghapusan kromosom. (Brodbeck & Anderson, 2009; Conti et al., 2011; Klenke et al., 2011; Noh & Park, 2018; Zheng et al., 2001). Sel tumor berbentuk spindle mononuclear menyerupai sel fibroblastik pada level ultrastruktural. Sel ini memperlihatkan kromatin inti yang menggumpal sedangkan sitoplasma mengandung retikulum endoplasmik prominent, free ribosom, dan mitokondria dengan bentuk irregular. Serat kolagen sering terlihat di sekitar sel ini. (Zheng et al., 2001).

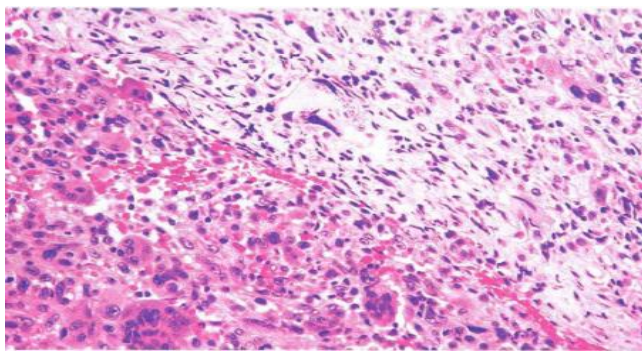
Inti stroma dan multinucleate giant cells terlihat sama. Inti pada *multinucleated giant cells* bervariasi dalam ukuran dan jumlah, tetapi biasanya memiliki lebih dari 20 inti, kadang mencapai ratusan. Populasi sel stromal aktif bermitosis, tetapi tidak terlihat gambaran mitosis yang abnormal maupun atipik. Tulang reaktif dapat terbentuk, sering pada bagian perifer dari lesi, namun tidak ditemukan produksi matriks kondroid oleh sel neoplastik. Perubahan reaktif sekunder yang sering didapatkan pada GCT termasuk perdarahan, nekrosis, pembentukan ABC sekunder, *reactive fibrosis* dan inflamasi xanthogranulomatous. (Zheng et al., 2001).

Multinucleated giant cells yang terlihat dalam pembuluh darah mungkin bukan merupakan hasil dari invasi vaskular, tetapi akibat pembentukan in situ osteoklas oleh penggabungan monosit dari darah yang diaktifkan sel-sel tumor. Pola pembuluh darah pada GCT terdiri dari banyak pembuluh darah yang baru dilapisi oleh sel-sel endotel. Pola ini menjelaskan seringnya terjadi perdarahan yang banyak yang diamati pada GCT, dengan endositosis pigmen darah dalam sel mononuklear. (Zheng et al., 2001)





Gambar 13. Karakteristik patologi GCT. A, Mononuclear macrophage-like round cell (merupakan monosit yang direkrut, asterisk) dan reactive multinucleated osteoclast-like giant cells. B, Sel stromal spindel menyerupai fibroblast mononuclear yang merupakan sel neoplastik, C, Angioinvasi. (Noh & Park, 2018)



Gambar 14. Malignansi pada giant cell tumour (GCT) of bone. GCT konvensional (kiri bawah), dengan sebaran sel mononuklear uniform dengan multinucleated giant cells, berdekatan dengan area sel tumor anaplastik (kanan atas).

II.2.10 Differential Diagnosis

GCT dapat dibingungkan dengan lesi tulang lainnya, baik itu reaktif maupun neoplastic, yang mengandung multinucleated giant cell dalam jumlah banyak.

Ada sejumlah proses reaktif yang mungkin mengandung sejumlah besar multinucleated giant cell, dan sejumlah neoplasma tulang jinak dan ganas yang kaya akan giant cell. Diagnosis banding GCT dapat mencakup beragam proses seperti giant cell reparative granuloma,

hiperparatiroidisme, nonossifying fibroma, chondroblastoma, area solid pada ABC, dan lesi maligna seperti Malignant Fibrous Histiocytoma (MFH) dan osteogenic sarcoma. Korelasi yang baik diperlukan antara pemeriksaan mikroskopik, pemeriksaan radiologi dan klinis untuk menghindari kesalahan diagnosis. (Zheng et al., 2001)

II.2.11 Manajemen Giant-cell Tumor of bone

Insiden kekambuhan lokal pada onkologi ortopedi mempengaruhi kemungkinan dan hasil dari perawatan pasien lebih lanjut. Pembedahan telah menjadi andalan terapi untuk GCTB, karena tumor jarang metastasis dan angka kesembuhan yang tinggi. (Lujic, Sopta, Kovacevic, Stevanovic, & Davidovic, 2016). Eksisi pada lesi dan reseksi en bloc merupakan tindakan yang digunakan untuk kasus yang lebih lanjut yang tidak akan menyebabkan defisit fungsional atau morbiditas yang berlebihan. Setelah Volkman mengembangkan kuretase, Mikulicz berhasil menggunakan teknik ini untuk mengobati pasien dengan GCT tanpa perlu amputasi. Teknik ini merupakan teknik yang paling umum digunakan untuk mengobati GCTB diikuti oleh bone cement sebagai adjuvant. Diketahui bahwa parameter yang paling signifikan untuk perilaku agresif dan kambuhnya GCTB adalah lokalisasi dan penghancuran korteks dengan propagasi pada jaringan lunak, yaitu adanya ekstraksi kompartemen pada lesi. (Lujic et al., 2016;

Singh, 2015). Untuk mengurangi kejadian kekambuhan pada pasien, multiple terapi adjuvant telah diusulkan dan diterapkan pada pengobatan GCT. Hidrogen peroksida telah terbukti mempengaruhi sel GCT di vitro dan dalam studi pasien. Hidrogen peroksida telah direkomendasikan untuk perawatan GCT karena sifatnya jangka pendek, bahan pembantu ini juga telah terbukti meningkatkan penetrasi fenol melalui jaringan. Fenol umum digunakan sebagai terapi adjuvant pada GCT. Fenol menginduksi nekrosis tumor dengan sedikit efek samping. Namun, penetrasi jaringannya buruk dan membatasi nekrosis tumor hingga lapisan sel superfisial. (Klenke et al., 2011)

Seng klorida adalah bahan kimia sitotoksik lainnya yang didukung untuk penggunaannya sebagai pembantu untuk pengobatan GCT oleh Bloodgood. Selain itu, koagulasi sinar laser Argon adalah pilihan pengobatan tambahan untuk GCT yang menyebabkan nekrosis termal dan dikaitkan dengan tingkat kekambuhan lokal yang rendah pada kasus *GCT of bone*.

Untuk lesi yang tidak dapat dengan sepenuhnya dieksisi atau berada di lokasi seperti sakrum, di mana pembedahan akan menjadi beresiko, radiasi digunakan sebagai pilihan. Terapi radiasi untuk GCT pada awalnya dilakukan oleh Pfahler dan Parry pada tahun 1932. Tingkat kontrol lokal jangka panjang telah didokumentasikan berkisar antara 60% hingga 84% . Namun, radiasi tidak terlalu digunakan, karena kemungkinan pengembangan sarkoma terkait radiasi. Kemoterapi dan IFN α juga telah

digunakan untuk mengobati GCTB. Selain adjuvant dari bahan kimia, obat-obatan yang mempunyai aktivitas spesifik di tingkat molekuler telah terbukti memiliki aktivitas anti-GCT. Obat-obatan molekuler ini termasuk Denosumab dan bifosfonat. Beberapa penelitian telah mengungkap persamaan sel GCT dengan osteoklas tulang. Misalnya, RANKL, molekul esensial untuk diferensiasi osteoklas dalam metabolisme tulang, ditemukan sangat diekspresikan dalam sel GCT. Pengamatan ini mengisyaratkan kemungkinan keterlibatan RANKL dalam patogenesis GCT dan mengarah pada gagasan untuk menggunakan obat dengan sasaran RANKL, seperti Denosumab, untuk melawan tumor tulang ini.

Denosumab adalah antibodi monoklonal yang selektif mengikat RANKL untuk secara langsung menghambat aktivasi monosit dan osteoklastogenesis. Efek samping dan komplikasi denosumab termasuk osteonecrosis pada rahang (1%), infeksi serius (2%), hipofosfatemia (3%), dan hipokalsemia (5%) selain itu gejala umum seperti arthralgia, sakit kepala, mual, kelelahan, nyeri punggung, dan nyeri ekstremitas, dilaporkan oleh lebih dari 10% pasien.

Perubahan histopatologis setelah denosumab dijelaskan sebagai berikut : (1) hilangnya sel giant osteoklas-like, (2) area seluler dengan sisa sel neoplastik spindle yang tersusun dalam pola storiform, dan (3) matriks osteoid ekstraseluler fibrillary membentuk pita tipis untuk struktur honeycomb trabecular. Indeks proliferasi (Ki-67), tumor angiogenesis, dan sekresi MMP-9 menurun secara dramatis, sedangkan hampir semua

sel stroma neoplastic tetap. Hanya sedikit perubahan genetik IHC dan setelah pemberian denosumab.

Selain itu, kesamaan yang diamati antara *giant cell tumor of bone* dan osteoklas tulang membuat para ilmuwan menguji efek bifosfonat (obat anti-osteoklastik) pada GCT. Hasilnya menunjukkan adanya aktivitas anti-GCT dari bifosfonat, seperti pada pamidronate dan zoledronate, in vitro 11, dan dalam studi pasien. Studi ini menunjukkan kemungkinan menggunakan obat target-spesifik ini untuk tujuan terapeutik dalam mengobati GCT dalam waktu dekat. Selanjutnya, penelitian GCT mengungkapkan ekspresi beberapa faktor pertumbuhan angiogenik. Aplikasi IFN α untuk pengobatan GCT pada awalnya dilakukan oleh Kaban et al., pada tahun 1995, di mana mereka berhasil mengobati seorang gadis berusia 5 tahun yang memiliki tumor di rahang. Setelah pengobatan yang berhasil, beberapa penelitian juga menemukan IFN α menjadi pilihan perawatan yang efektif untuk pasien GCT. (Kim et al., 2012; Singh, 2015)

II. 3. CD147

II.3.1. Penemuan, Struktur CD147

Pada pertengahan hingga akhir 1980-an, laboratorium Biswas mencirikan faktor yang ada pada membran sel karsinoma paru-paru yang merangsang produksi MMP-1 oleh fibroblas. Dengan teknik kultur, mereka awalnya menemukan protein dengan massa molekul beragam yang ada pada permukaan sel tumor dan dalam media terkondisi, yang berfungsi sebagai faktor stimulan kolagenase yang diturunkan sel tumor yang disebut

TCSF. Selain stimulasi MMP-1, TCSF ditemukan berfungsi untuk mempromosikan peningkatan kadar protein MMP-2 dan MMP-3 dan dinamakan EMMPRIN untuk menunjukkan peran yang lebih global dalam mengatur MMP. Telah diperlihatkan bahwa protein yang disebutkan di atas identik dan sekarang dinamakan CD147 / emmprin / Bsg, meskipun beberapa peneliti masih menggunakan nomenklatur sebelumnya. (Grass & Toole, 2015).

CD147 diekspresikan pada banyak epitel, neuron, limfoid dan tipe sel myeloid meskipun beragam glikoform. CD147 diekspresikan secara berlebihan dalam berbagai kanker dan juga diekspresikan secara luas dan beragam fungsional selama proses perkembangan, penyembuhan luka, transportasi nutrisi, peradangan, aterosklerosis, artritis dan mikroba. (Grass & Toole, 2015).

Basigin, juga disebut CD147 atau EMMPRIN adalah famili imunoglobulin dan secara luas diekspresikan pada permukaan berbagai sel tumor. (Baba, Inoue, Itoh, & Nishizawa, 2008; Kanekura & Chen, 2010; Qiao, 2018; Si et al., 2003; Zhong et al., 2012). CD147 lebih banyak diekspresikan pada sel kanker dibandingkan dengan sel normal (Sun & Hemler, 2001), mengindikasikan bahwa CD147 dapat digunakan sebagai prediksi prognosis pada kanker (Fan, Yi, Wang, & Wang, 2017).

Massa molekul relatif CD147 adalah 50-60 kDa, Pengkodean gen CD147 terletak pada kromosom 19p13.3. (Landras et al., 2019; Xin et al., 2016). CD147 adalah protein membran multifungsi yang terlibat dalam

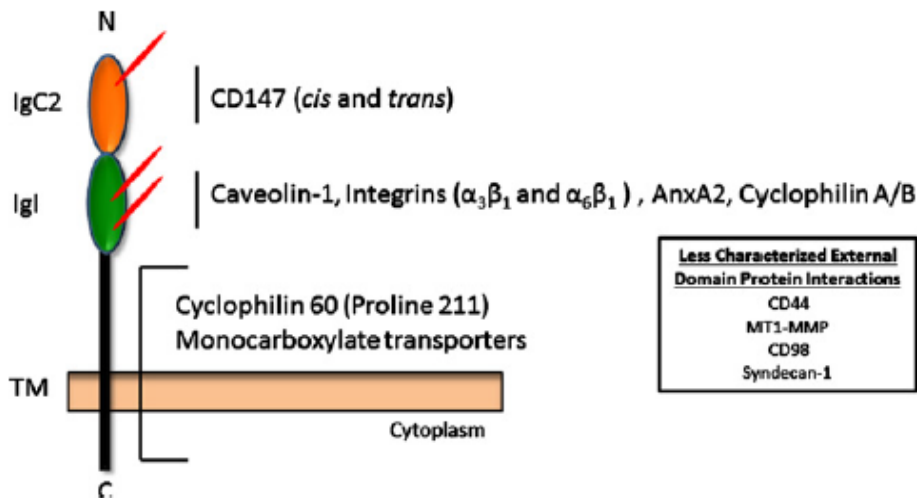
banyak tumor ganas, seperti beberapa kanker yang sering dijumpai (tabel 2), *giant cell tumor of bone*, sinoviositis, sel stem kanker, dan multiple myeloma (Hu et al., 2017; Landras et al., 2019; Xin et al., 2016; Xiong, Edwards, & Zhou, 2014).

CD147/Basigin memiliki isoform; bentuk umum (basigin atau basigin-2) memiliki dua domain imunoglobulin, dan *extended form* (basigin-1) memiliki tiga. Basigin adalah reseptor untuk cyclophilin, S100A9 dan platelet glikoprotein VI. (Khayati et al., 2015; Landras et al., 2019; Muramatsu, 2016).

Biologi pleiotropik dari CD147 dimungkinkan karena kombinasi status glikosilasi, homodimerisasi /oligomerisasi dan interaksi protein heterofilik (Gambar 16), yang masing-masing mengatur regulasi MMP. (Grass & Toole, 2015).

First Author	Year	Type of Cancer	Sample Size	Comments
Si et al.	2003	Bone cancer	19	CD147 expression associated with progression and aggressiveness
Davidson et al.	2003	Ovarian cancer	130	CD147 is expressed in all sites (effusions, primary tumor and solid metastases) and predict poor prognosis
Reimers et al.	2004	Breast cancer	2222	CD147 expression in primary tumor predicts a poor prognosis
Vigneswaran et al.	2006	Oral cancer	140	CD147 overexpress in advanced primary and metastatic tumors
Zheng et al.	2006	Gastric carcinoma	319	CD147 expression linked to tumor size
Als et al.	2007	Bladder cancer	124	CD147 expression predict response to Cisplatin-containing chemotherapy
Sienel et al.	2008	Lung cancer	150	Membrane localization of CD147 was associated with poor survival independently of MMP-2 and MMP-9
Madigan et al.	2008	Prostate cancer	120	Higher expression of CD147 in high grades
Liang et al.	2009	Renal cancer	53	CD147 expression correlated with VEGF expression and played a role in progression
Fu et al.	2010	Acute myeloid leukemia	62	Co-expression of CD147 and VEGF promote unfavorable prognosis
Stenzinger et al.	2011	Colorectal cancer	285	CD147 expression decreased survival
Lescaille et al.	2012	Oral cancer	20	CD147 expression increased with invasive stage
Zhong et al.	2012	Prostate cancer	240	CD147 expression can serve as a significant marker for progression
Yang et al.	2013	Glioblastoma	206	High CD147 expression mediated poor overall survival
Rabien et al.	2013	Renal cancer	395	CD147 expression increased only with progression
Hemdan et al.	2015	Bladder cancer	250	Strong expression of CD147 promoted worse response to neoadjuvant chemotherapy
Caudron et al.	2016	Melanoma	196	High CD147 expression associated with metastatic potential and short survival
Liu et al.	2017	Lung cancer	72	High CD147 in serum-mediated metastasis and advanced stage
Li et al.	2017	Esophagus cancer	17 studies (1140 samples)	Worse survival and poor prognosis with CD147 strong expression
Arora et al.	2018	Oral squamous cell carcinoma	100	CD147 intensity associated with different grades
Liu et al.	2018	Breast cancer	1174	CD147 expression mediated survival in chemotherapy-treated patients

Tabel 2. Penelitian tentang CD147 sebagai marker prognostik.(Landras et al., 2019)



Gambar 15. Protein CD147-interaksi protein dan interacting domains
 Interaksi protein telah terlokalisasi pada domain spesifik CD147. Mayoritas Mayoritas bukti menunjukkan bahwa Domain N-terminal (Domain 1: IgC2) adalah tempat interaksi homofilik dan memengaruhi aktivitas MMP.
 Membran proksimal (Domain 2: domain IgI) terlibat dalam asosiasi CD147 dengan caveolin-1, integrin dan AnxA2. Selain itu, Cyclophilin dianggap memengaruhi jalur sinyal inflamasi melalui domain ini .
 Regio TM dari CD147 mengandung leucine zipper motif dan residu glutamat yang unik; Tidak ada motif pensinyalan yang telah diidentifikasi dalam cytoplasmic tail dan fungsi pasti dari domain ini tidak diketahui. (Grass & Toole, 2015)

II.3.2. Peran dan Mekanisme Kerja CD147

CD147 / EMMPRIN berfungsi untuk:

(1) memfasilitasi sekresi MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9 dan MMP-14, MMP-15 tipe membran dari sel kanker, fibroblas dan sel endometrium, yang mengarah ke degradasi membran basal dan matriks ekstraseluler, sehingga mendorong terjadinya proliferasi, invasi, dan metastasis tumor.(Weidle, Scheuer, Eggle, Klostermann, & Stockinger, 2010; Xin et al., 2016).

(2) mengatur angiogenesis tumor dengan meningkatkan MMP dan level vascular endothelial growth factor (VEGF) dalam sel kanker dan pada mesenkim; (Xin et al., 2016)

Angiogenesis adalah komponen kunci dari lingkungan mikro tumor, penting untuk pertumbuhan dan invasi tumor. Di antara regulator angiogenik, vascular endothelial growth factor (VEGF) dikenal sebagai pemeran utama tidak hanya dalam sel endotel tetapi juga dalam sel tumor. (Khayati et al., 2015; Wang Z, 2016).

(3) mengatur ekspresi dan aktivitas transporter monocarboxylate-1 (MCT-1) dan MCT-4, dan membentuk kompleks pada membran untuk mengangkut asam laktat yang dihasilkan oleh glikolisis anaerob;

(4) mengembangkan kemoresisten pada banyak kanker, kemungkinan dengan memediasi aktivasi phosphatidylinositol 3-hydroxy kinase (PI3K) dan mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway;

(5) berinteraksi dengan integrin $\alpha 3\beta 1$, $\alpha 6\beta 1$ untuk mengatur adhesi dengan protein matriks ekstraseluler, kolagen, laminin atau fibronectin dan juga mempromosikan ekspresi dari cyclophilin A untuk menginduksi proliferasi sel kanker. (Weidle et al., 2010; Xin et al., 2016; Yan, Zucker, & Toole, 2005).

Cyclophilin A ditemukan sebagai reseptor obat immunosupresi, cyclosporin A. (Muramatsu 2016, basigin, cd147 inhibitor-mm . Cyclophilin A terdapat dalam sel dan juga disekresikan pada respon terhadap adanya rangsangan imunologi. (Muramatsu, 2016; Xin et al., 2016). Semua fungsi

ini diatur oleh CD147 / EMMPRIN dan dirangkum dalam Gambar. 1. CD147 / EMMPRIN merupakan pemain kunci dalam perkembangan tumor dari sejumlah perspektif. (Cheng et al., 2015; Muramatsu, 2016; Xin et al., 2016)

MMP memiliki peran sentral pada proses fisiologis maupun patologis. MMPs yang merupakan enzim utama untuk mendegradasi ECM, seringkali teroverekspresi pada sel-sel kanker dan berkaitan dengan prognosis yang jelek. (Fan et al., 2017; Landras et al., 2019). Pada lebih dari 3 dekade, MMPs dipertimbangkan sebagai target yang menjanjikan untuk pengobatan kanker dan sejauh ini telah banyak penghambat MMP baik itu alamiah maupun sintetis yang telah diidentifikasi. Namun, pendekatan terapeutik yang bertujuan untuk menghambat MMPs belum sukses diterapkan pada pasien-pasien kanker. Oleh karena itu, identifikasi dan evaluasi target baru untuk terapi kanker seperti EMMPRIN merupakan hal yang sangat penting (Baba et al., 2008; Riethdorf et al., 2006).

Lebih lanjut, berbagai proses fisiologis, seperti proliferasi dan diferensiasi sel epitel, fertilisasi, diferensiasi dan aktivasi sel imun, adhesi miosit yang dimediasi integrin dari ventrikel jantung kiri ke komponen membran basal, proses transportasi selektif dalam sel endotelial untuk mempertahankan fungsi sawar darah otak, pematangan eritrosit atau penyembuhan luka mungkin juga dipengaruhi oleh terapi anti-EMMPRIN. (Riethdorf et al., 2006).

MMP-2 dan MMP-9, kolagenase tipe IV (gelatinase), mengaktifkan kompleks laten tidak aktif TGF- β dengan pembelahan proteolitik, sehingga

menghasilkan angiogenesis, invasi tumor, dan metastasis. Sebagian besar studi penelitian telah menunjukkan bahwa kadar tinggi MMP-9 menunjukkan prognosis yang buruk pada berbagai kanker. (Han et al., 2015).

MMP-2 dapat mendegradasi kolagen tipe IV dari membrane basal pembuluh darah dan mengkonversi epitope yang terikat integrin $\beta 1$ ke epitope yang terikat integrin $\alpha\beta 3$ yang menyebabkan terjadinya angiogenesis dan ekspansi tumor. MMP2 memiliki spesifisitas substrat yang lebih luas, yang mencakup sub tipe kolagen lain, elastin, dan fibronektin. Ini juga mengaktifkan anggota keluarga MMP lainnya. Jelas bahwa aktivitas MMP dalam neoplasia tidak terbatas pada degradasi fisik elemen ECM, tetapi itu termasuk pengaruh pada proliferasi sel, survival, dan angiogenesis. (Han et al., 2015).

Stromelysin MMP-3 juga membuat faktor pertumbuhan endotel vaskular yang terikat matriks, mengakibatkan pelebaran kapiler, pembentukan neovaskular, dan bioavailabilitas tumor. MMP multipoten diinduksi oleh extracellular MMP inducer (EMMPRIN) yang diinduksi RANKL dan dikaitkan dengan tingkat GCTB yang lebih tinggi. (Han et al., 2015; Noh & Park, 2018; Si et al., 2003).

EMMPRIN / CD147 meningkatkan survival, invasi dan metastasis sel tumor melalui beberapa jalur dan mekanisme, termasuk hilangnya fungsi p53, tumor supressor, meningkatkan regulasi vascular endothelial growth factor, terganggunya transformasi growth factor- $\beta 1$ (TGF $\beta 1$), faktor

modulasi pertumbuhan, dan regulasi urokinase-type plasminogen activation (uPA) dari protease serine. Oleh karena itu, EMMPRIN / CD147 telah disarankan berpotensi menjadi biomarker prognostik untuk jenis tumor tertentu dan sebagai target terapi. (Lu et al., 2013; Wang Z, 2016)

Invasi tergantung dari mekanisme kompleks yang melibatkan adhesi sel, migrasi, degradasi matriks. Selain itu, perubahan lingkungan mikro disekitarnya dapat menyebabkan invasi dengan cara kerja sama sel tumor dan produksi proteinase penting untuk degradasi matriks ekstraseluler, terutama MMPs dan protease serine (uPA, plasmin). (Landras et al., 2019).

Di sisi lain, CD147 yang diekspresikan pada sel tumor dapat menginduksi produksi CD147 soluble ketika sel-sel tumor kontak dengan sel-sel fibroblast. CD147 soluble selanjutnya menginduksi ekspresi CD147 pada sel fibroblast melalui mekanisme umpan balik positif. Mekanisme ini bertanggung jawab untuk induksi ekspresi CD147 stromal dalam model tumor xenograft, di mana CD147 juga menstimulasi VEGF dan ekspresi MMP pada kedua kompartemen, baik tumor maupun host. Selanjutnya diperlihatkan dalam penelitian saat ini bahwa bentuk terlarut dari CD147 terdiri dari bagian ekstraseluler molekul yang mampu mengaktifkan jalur PI3K-Akt dan selanjutnya menginduksi ekspresi VEGF dalam sel fibroblast.

Oleh karena itu, melalui jalur PI3K-Akt, tingkat CD147 yang sangat tinggi yang diekspresikan oleh sel-sel kanker dari berbagai jenis kanker secara langsung mempengaruhi produksi VEGF yang berasal dari sel

tumor dan juga menginduksi ekspresi VEGF oleh sel-sel stromal pada saat yang sama.

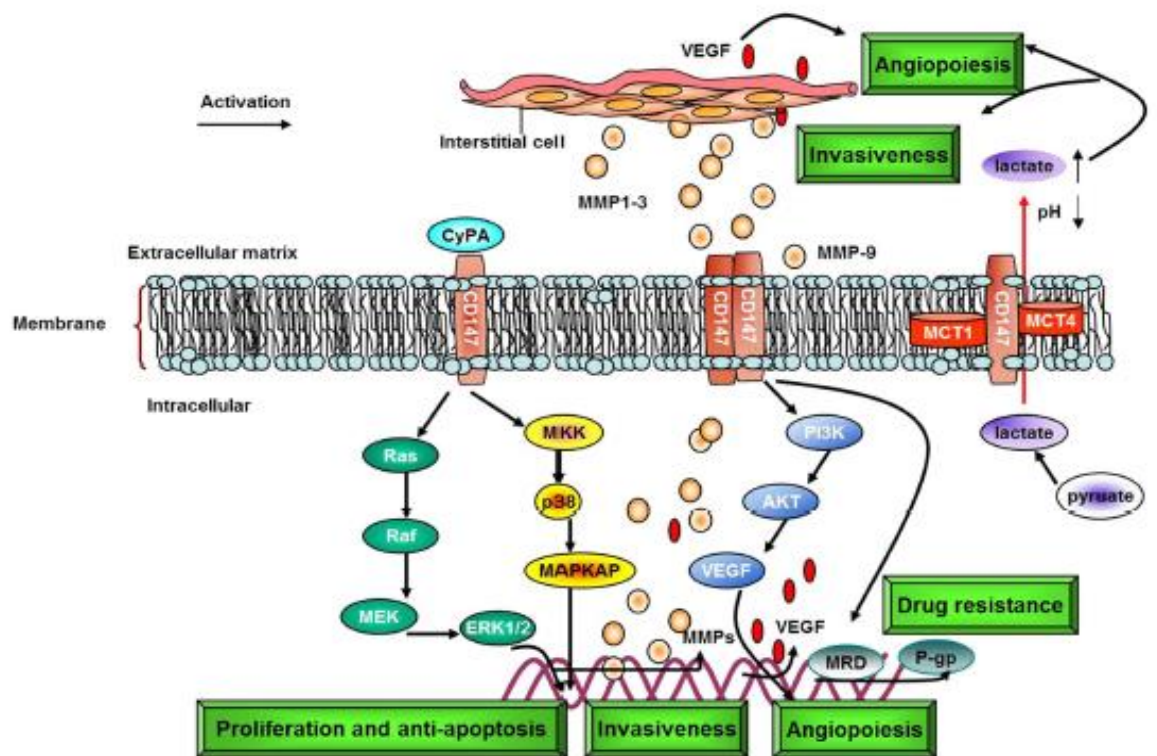
Efek gabungan ini kemudian dapat menyebabkan promosi tumor angiogenesis dan perkembangan kanker. (Tang et al., 2006, Yan et al., 2005) Reseptor pada sel fibroblast yang bertanggung jawab untuk stimulasi produksi MMP atau VEGF yang dimediasi oleh CD147 tetap sulit dipahami. Telah ditunjukkan bahwa CD147 berfungsi sebagai counter-reseptor sendiri dalam interaksi sel kanker homotypic, dengan demikian merangsang MMP melalui interaksi CD147 homofilik.

Studi yang lebih cermat tentang dinamika ekspresi EMMPRIN menyebabkan penemuan tentang mekanisme pengaturan baru feedback positif ekspresi EMMPRIN yang menjelaskan peran potensial dari EMMPRIN sebagai counter-reseptor dalam interaksi fibroblast-sel kanker. Ketika fibroblasts terekspos terhadap rangsangan EMMPRIN, ekspresinya akan terregulasi dalam sel pada RNA dan juga pada level protein. CD147 yang baru saja disintesis dipresentasikan ke permukaan sel sebagai counter-reseptor untuk sinyal bergantung CD147 antara sel tumor dan fibroblast. Mekanisme pengaturan baru ini didukung oleh adanya penemuan terbaru ekspresi CD147 mRNA pada fibroblast peritumoral pada karsinoma ovarium dan beberapa kasus kanker payudara. (Qu, Wang, Zhang, Qie, & Zhou, 2014; Yan et al., 2005)

Ekspresi CD147 sering dideteksi pada keganasan dan juga pada beberapa tumor jinak. (Riethdorf et al., 2016). Ekspresi CD147 pada

karsinoma payudara terkait dengan faktor-faktor risiko seperti derajat histologis yang buruk, status hormon negatif, indeks mitosis dan ukuran tumor. Skor immunostaining CD147 yang lebih tinggi pada karsinoma hepatoseluler berkorelasi secara signifikan dengan grading tumor dan staging tumor. Pada karsinoma lambung, ekspresi CD147 berkorelasi positif dengan ukuran tumor, kedalaman invasi dan invasi limfatik, tetapi tidak dengan metastasis kelenjar getah bening, staging atau diferensiasi. Namun, pola ekspresi protein CD147 dalam karsinoma sel skuamosa esophagus dan lesi displastik tidak terkait dengan faktor klinikopatologi. Perbedaan ini menunjukkan bahwa ada berbagai mekanisme regulasi ekspresi CD147 sel-sel dengan asal yang berbeda. (Han et al., 2015; Lu et al., 2013; Zhong et al., 2012) .

CD147 telah disarankan sebagai marker prognostik pada kanker endometrium, lambung kanker, glioblastoma, karsinoma kandung kemih, karsinoma paru-paru, glioma, melanoma, dan limfoma, HCC, lupus nefritis, dan penyakit lainnya. (Qiao, 2018; Xiong et al., 2014; Yan et al., 2005). Tingkat survival lima tahun pada kasus NSCLC dengan ekspresi CD147 rendah lebih tinggi daripada kasus dengan ekspresi tinggi, dan oleh karena itu CD147 dapat mewakili biomarker yang berguna untuk evaluasi prognostik. Temuan terbaru menunjukkan bahwa ekspresi CD147 yang rendah mungkin merupakan prediktor prognosis yang baik dan indikator prognostik dari tumor ganas (Xiong et al., 2014).



Gambar 16. Tinjauan skematis protein terkait CD147 / EMMPRIN, mengatur efek fungsional di berbagai tahapan perkembangan kanker.

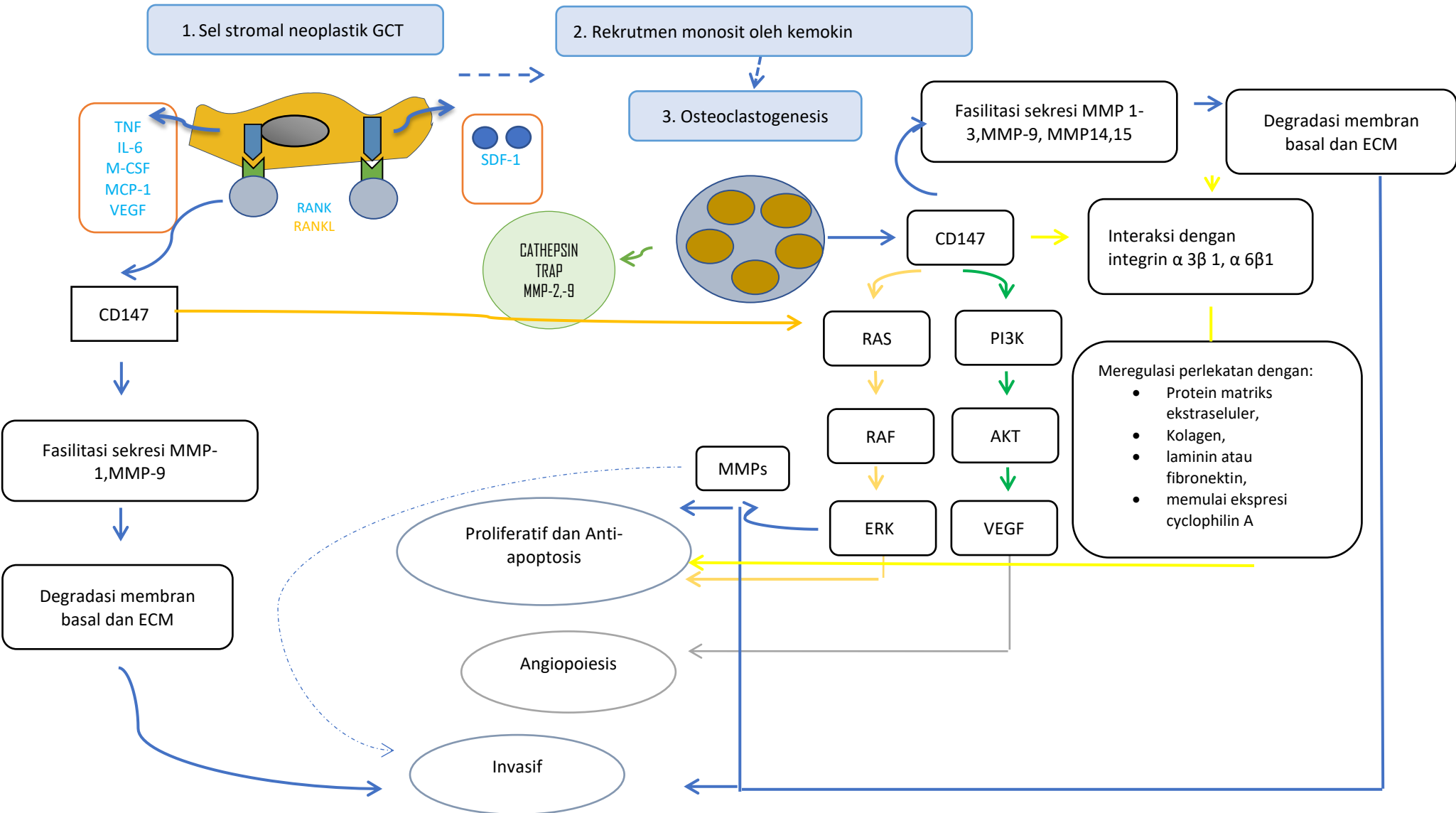
II.4 CD147 dan *Giant Cell Tumor of Bone*

CD147 diproduksi oleh sel tumor yang mempunyai kemampuan untuk menstimulasi sel stromal didekatnya untuk menyintesis beberapa matrix metalloproteinases (MMPs), famili dari enzim yang mendegradasi berbagai komponen dari matriks ekstraseluler dan mengatur remodeling jaringan, angiogenesis, invasi tumor, dan metastasis. (Han et al., 2015; Landras et al., 2019; Sun & Hemler, 2001; Tang et al., 2006; Xiong et al., 2014).

MMP memiliki peranan penting dalam mendegradasi matriks tulang selama remodeling tulang dan perkembangan dari GCT. (Han et al., 2015). Invasi sel tumor dan metastasis membutuhkan degradasi komponen matriks ekstraseluler, yang terutama dimiliki oleh berbagai enzim proteolitik termasuk matrix metalloproteinase (MMPs) tergantung zink. (Riethdorf et al., 2006; Sun & Hemler, 2001). Analisis pola ekspresi MMP pada spesimen tumor menunjukkan mayoritas enzim ini diproduksi oleh sel stromal di sekitar tumor dibandingkan dengan sel tumor itu sendiri. (Riethdorf et al., 2006)

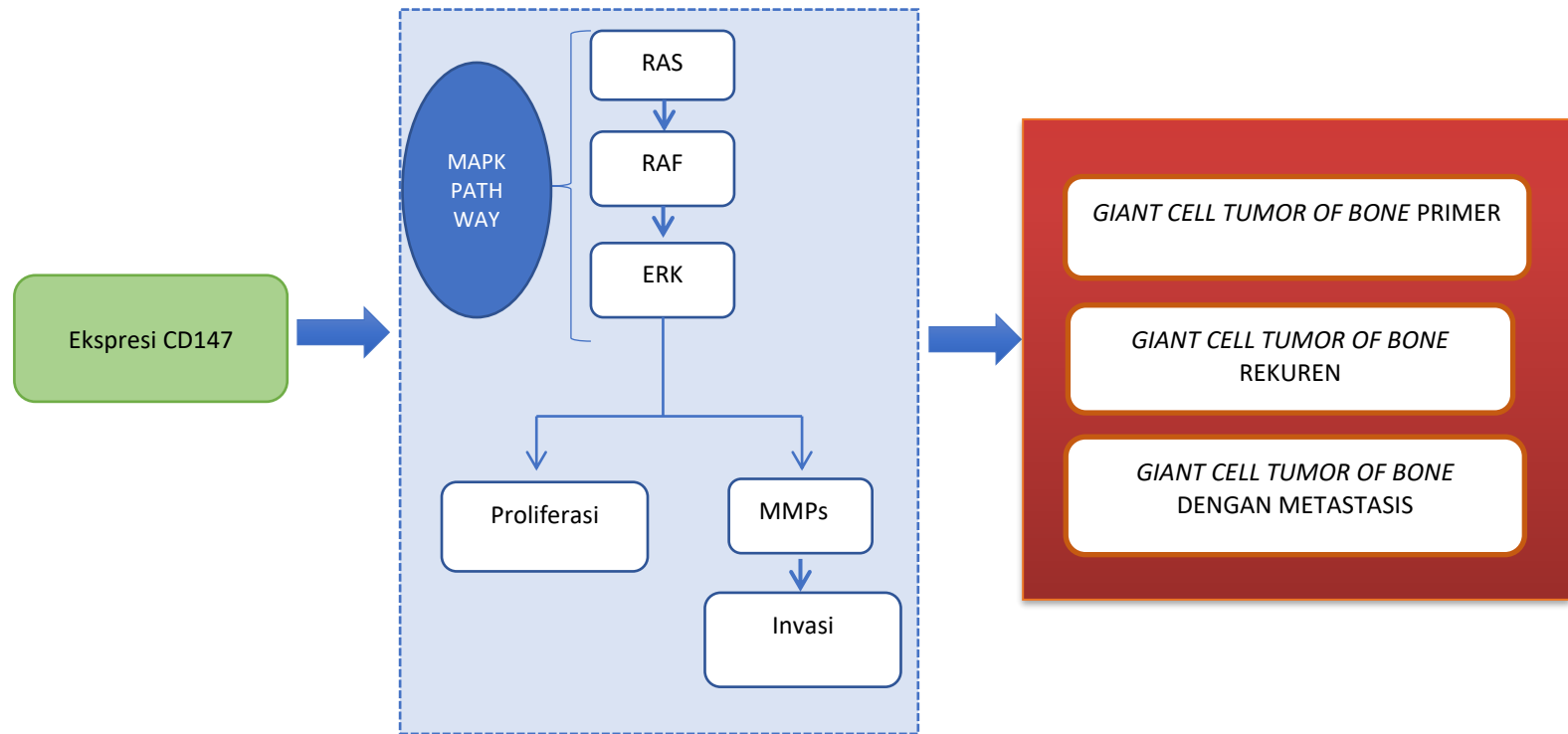
MMP multipoten diinduksi oleh extracellular MMP inducer (EMMPRIN) yang diinduksi RANKL dan dikaitkan dengan tingkat GCTB yang lebih tinggi. (Han et al., 2015; Noh & Park, 2018; Si et al., 2003).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa adanya hubungan antara CD147 dan GCT, yaitu terjadi peningkatan/overekspresi CD147 pada sel-sel neoplastic GCT. Reseptor aktif NF- κ B (RANKL) yang juga diekspresikan oleh sel stromal GCT berfungsi untuk merekrut monosit untuk terbentuknya multinucleated giant cell, diketahui memperkuat ekspresi CD147. Sehingga disimpulkan bahwa CD147 merupakan faktor penting yang mengatur perilaku biologis CD147.



BAB III

KERANGKA KONSEP



III.1. Identifikasi Variabel

Pada penelitian ini terdapat tiga variable, yaitu :

1. Ekspresi CD147
2. *Giant cell tumor of bone*
3. *MAPK signaling pathway*

III.2. Klasifikasi Variabel

1. Jenis variabel berdasarkan skala pengukuran, yaitu :
 - a. Ekspresi CD147 : variabel ordinal
 - b. *Giant cell tumor of bone* : variabel nominal
2. Peran variabel berdasarkan fungsinya, yaitu :
 - a. Variabel bebas : ekspresi CD147
 - b. Variabel antara : *MAPK signaling pathway* (tidak diteliti)
 - c. Variabel tergantung : *giant cell tumor of bone* primer, *giant cell tumor of bone* rekuren, dan *giant cell tumor of bone* dengan metastasis.