

HASIL PENELITIAN

Metastatic prognostic value of MDM2 and P53 protein expression in Giant Cell Tumor of Bone



dr. Sufandi Fahmi

Supervisor:

dr. Muhammad Phetrus Johan, M.Kes, Ph.D, Sp.OT(K)

dr. M. Ruksal Saleh, Ph.D, Sp.OT(K)

**DEPARTEMEN ORTOPEDI DAN TRAUMATOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

MAKASSAR

2021

*METASTATIC PROGNOSTIC VALUE OF MDM2 AND P53 PROTEIN
EXPRESSION IN GIANT CELL TUMOR OF BONE*

Karya Akhir
Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Pendidikan Dokter Spesialis-1
Program Studi Ortopedi dan Traumatologi

Disusun dan diajukan oleh

SUFANDI FAHMI

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI ORTOPEDI DAN TRAUMATOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2021

KARYA AKHIR

***METASTATIC PROGNOSTIC VALUE OF MDM2 AND P53 PROTEIN
EXPRESSION IN GIANT CELL TUMOR OF BONE***

Disusun dan diajukan oleh:

Sufandi Fahmi

Nomor Pokok: C114216202

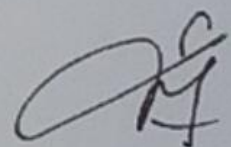
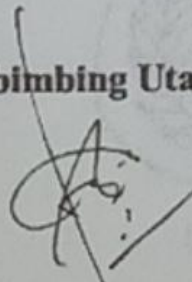
telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Ortopedi dan Traumatologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 30 Agustus 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Komisi Penasihat

Pembimbing Utama

Pembimbing Anggota

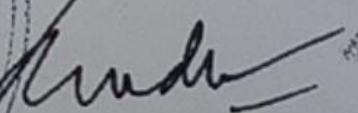
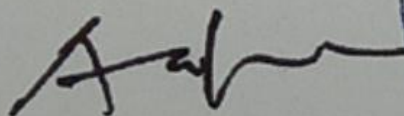


dr. Muh. Phetrus Johan, M.Kes, Ph.D, Sp.OT(K)
NIP. 19651005 199803 1 002

dr. M. Ruksal Saleh, Ph.D, Sp.OT(K)
NIP. 19640414 199010 1 002

**Ketua Program Studi
Ortopedi dan Traumatologi**

**Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin**



dr. Muh. Andry Usman, Ph.D, Sp.OT(K)
NIP. 19750404 200812 1 001

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



KATA PENGANTAR

Syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas karunia, rahmat kesehatan, dan keselamatan kepada penulis sehingga mampu menyelesaikan penelitian ini tepat pada waktu. Penulis juga ingin menyampaikan terima kasih kepada orangtua dan keluarga penulis, pembimbing, dan teman-teman yang telah mendukung dalam penulisan penelitian ini.

Penulisan penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pencapaian pembelajaran dalam Program Pendidikan Spesialis 1 Bidang Ilmu Ortopedi dan Traumatologi serta memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan program pendidikan ini.

Penulis menyadari bahwa penyusunan penelitian ini masih memiliki kekurangan dan masih jauh dari kesempurnaan. Oleh sebab itu, penulis menerima kritik dan saran yang membangun guna menyempurnakan penelitian ini. Akhir kata, penulis berharap agar penelitian ini memberi manfaat kepada semua orang.

Makassar, Oktober 2021



Penulis

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Sufandi Fahmi
NIM : C 114 216 202
Program Studi : Ilmu Ortopedi dan Traumatologi

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 atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Oktober 2021

Yang menyatakan



Sufandi Fahmi

ABSTRACT

SUFANDI FAHMI. *MDM2 and p53 Prognostic Value in Giant Cell Tumour of The Bone* (Supervised by **Muhammad Phetrus Johan, Ruksal Saleh, and Djumadi Achmad**)

The aim of this study is to determine the MDM2 and p53 expression in the giant cell tumour of the bone (GCTB) using Hematoksilin-Eosin staining and immunohistochemical study.

We classified the GCTB samples into 4 groups, recurrent and without recurrent groups, metastatic and without metastatic groups based on the clinical and histopathological examination. After that, we evaluated the immunohistochemical expression of MDM2 based on extensity of cytoplasmic staining of stromal cells, and p53 based on extensity of nuclear staining. Sample used for the research were paraffin block and all research activitie done in Hasanuddin University Hospital Makassar, Indonesia. From 49 samples, there were 42 samples of GCTB without recurrent, 7 samples of recurrent GCTB, and 38 samples GCTB without metastatic, 11 samples of OCTB metastatic.

There is a statistical significant difference level expression of MDM2 between between GCTB with recurrent and without recurrent ($p < 0,05$). However, there is no significant difference between GCTB with metastatic and without metastatic group ($p = 0.05$). We conclude that the expression of MDM2 is correlated with risk of recurrence and metastatic, therefore MDM2 can be an adequate marker for recurrence and metastatical potention of GCTB.

Keywords: MDM2 and p53 expression in Giant Cell Tumor of Bone, Campanacci Grade



ABSTRAK

SUFANDI FAHMI. *Nilai prognostik MDM2 dan p53 pada Giant Cell Tumor pada Tulang* (dibimbing oleh Muhammad Phetrus Johan, Ruksal Saleh, dan Djumadi Ahmad).

Penelitian ini bertujuan mengetahui ekspresi dari MDM2 dan p53 pada Giant Cell Tumor pada tulang (GCTB) dengan menggunakan pewarnaan Hematoksin-Eosin dan immunohistokimia.

Sampel GCTB diklasifikasikan menjadi 4 kelompok, kelompok rekuren dan tidak rekuren, kelompok metastasis dan tanpa metastasis berdasarkan pemeriksaan klinis dan histopatologi. Setelah itu, kami mengevaluasi ekspresi immunohistokimia MDM2 berdasarkan ekstensitas pewarnaan sitoplasma sel stromal, dan p53 berdasarkan ekstensitas pewarnaan nuclear. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah blok paraffin dan semua kegiatan penelitian dilakukan di Rumah Sakit Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia. Dari 49 sampel didapatkan 42 sampel GCTB tanpa rekuren, 7 sampel rekuren, dan 38 sampel pada GCTB tanpa metastasis, 11 sampel dengan metastatik.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa secara statistik, terdapat perbedaan bermakna antara tingkat ekspresi MDM2 pada GCTB rekuren dan tanpa rekuren ($p < 0,05$). Namun, tidak ada perbedaan yang signifikan antara GCTB dengan kelompok metastasis dan tanpa metastasis ($p > 0,05$). Jadi, ekspresi MDM2 berkorelasi dengan risiko kekambuhan dan metastasis, oleh karena itu MDM2 dapat menjadi penanda yang memadai untuk kekambuhan dan potensi metastasis GCTB.

Kata kunci: Ekspresi MDM2 dan p53 pada Giant Sel Tumor Tulang, *Grade Campanacci*



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGESAHAN	
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	
KATA PENGANTAR	i
ABSTRAK	ii
ABSTRACT	iii
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR LAMPIRAN	viii
BAB I	1
PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Hipotesis	4
1.5 Manfaat Penelitian	4
BAB II	6
TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Anatomi dan Histologi	6
2.2 Giant Cell Tumor	13
2.3 Biologi p53	28
2.4 Biologi MDM2	30
BAB III	33
KERANGKA KONSEP	33
3.1 Identifikasi Variabel	33
3.2 Klasifikasi Variabel	33

BAB IV	34
METODOLOGI PENELITIAN.....	34
4.1 Desain Penelitian	34
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	34
4.3 Populasi Penelitian.....	34
4.4 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	34
4.5 Perkiraan Besar Sampel	34
4.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	35
4.7 Cara Kerja	36
4.8 Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif.....	38
BAB V	42
HASIL DAN PEMBAHASAN.....	42
5.1 Hasil Penelitian	42
5.2 Pembahasan.....	48
BAB VI	51
KESIMPULAN DAN SARAN.....	51
6.1 Kesimpulan	51
6.2 Saran	51
DAFTAR PUSTAKA	52
LAMPIRAN.....	57

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang Masalah

Giant cell tumor (GCT) disebut juga sebagai 'conventional giant cell tumour of bone' atau 'osteoklastoma'. GCT Pertama kali diperkenalkan oleh Cooper dan Travers pada tahun 1818 sebagai suatu tumor jinak. Meskipun jinak, GCT memiliki kecenderungan untuk mendestruksi tulang, rekuren local, dan terkadang bermetastasis (Zheng et al., 2001). Dari beberapa referensi giant cell tumor adalah entitas klinikopatologis dengan prevalensi 5% dari semua tumor tulang primer (Cheng, Hu, Zhang, Huang, & Yang, 2015). Namun GCT 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 GCT terutama ditemukan pada individu yang berusia antara 20 dan 40 tahun. GCT sering terjadi pada ekstremitas tulang panjang.

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

Meskipun istilah "Giant Cell Tumor" 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 GCT konvensional merupakan hal yang menarik untuk dikaji. (Xin et al., 2016; Zheng et al., 2001).

Disebutkan dalam berbagai referensi bahwa terjadinya GCT rekuren dipengaruhi oleh banyak faktor, dari segi tindakan operasi, lokalisasi, gambaran radiologi, ukuran tumor, namun menentukan hubungan selular dan molekuler GCT 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).

beberapa penelitian mengidentifikasi adanya beberapa gen atau jalur gen yang terkait dengan kekambuhan GCT pada tulang. Gen pertama adalah IGF1, yang mengatur proliferasi, diferensiasi, dan pertahanan sel. Selain itu, jalur ketiga adalah p53. p53 sering bermutasi pada GCT dan bisa berguna dalam memprediksi progresivitas tumor dan lokal rekuren. mutasi p53 terdeteksi dalam kasus malignant GCT of bone tanpa terapi iradiasi. Masui et al menunjukkan bahwa tingkat ekspresi p53 berkorelasi dengan tingkat metastasis paru dan rekurensi GCT tulang (Chen, et all, 2014)

MDM2 adalah regulator negatif p53 dan memainkan peran penting dalam dalam siklus p53, dan sangat berhubungan dengan perkembangan GCT tulang. MDM2 juga telah terbukti diekspresikan pada GCT (de Souza PE, Paim JF, Carvalhais JN and Gomez RS), 1999. Dalam evaluasi lebih lanjut ekspresi MDM2 dalam jaringan GCT tulang dan reaktivitas kekebalan dari antibodi anti-MDM2 diamati pada giant cell mirip osteoklas dan sel stroma mononuclear. Analisis statistik menunjukkan bahwa ekspresi MDM2 secara signifikan lebih tinggi pada kasus GCT rekuren dibandingkan pada tumor primer, hal ini menunjukkan bahwa MDM2 mungkin terkait dengan rekurensi GCT tulang (Chen, et all, 2014)

Berdasarkan data di Makassar dari RS Wahidin Sudirohusodo, RS Universitas Hasanuddin, didapatkan kasus Giant Cell Tumor dari tahun 2016 hingga 2020 sebanyak 49 kasus, kasus rekurensi 7 pasien, dan kasus metastasis ke paru didapatkan pada 11 pasien. Meningkatnya angka rekuren dan didapatkannya angka metastasis yang cukup tinggi memerlukan adanya pemeriksaan ataupun penanda prognostik untuk GCT.

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengetahui ekspresi MDM2 dan p53 pada giant cell tumor. Chen et al., 2014 mendapatkan hasil MDM2 secara statistik lebih tinggi secara signifikan pada tumor rekuren daripada tumor primer ($P = 0,015$, $\chi^2 = 5,86$). Yalcinkaya et al 2015 mendapatkan positive p53 pada 20 (47.62%) kasus dan negative pada 22 (52.38%) of the cases. Untuk kasus rekuren, ada dua tidak terwarnai sementara ada delapan yang terwarnai . secara statistic didapatkan hubungan antara p53 dengan rekurensi dari giant cell tumor of

Dengan mempertimbangkan hasil-hasil penelitian tentang adanya hubungan p53 dan MDM2 dengan GCT, dalam hal ini khususnya pada kasus rekurensi maupun kasus metastasis, maka kami bermaksud untuk melakukan penelitian mengenai MDM2 dan p53 pada Giant Cell Tumor dengan menggunakan sampel Makassar. Penelitian ekspresi p53 dan MDM2 pada Giant Cell Tumor 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 yang lebih baik ke depan.

I.2. Rumusan Masalah

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

Apakah terdapat perbandingan skor ekspresi pada giant cell tumor primer, giant cell tumor rekuren, dan giant cell tumor dengan metastasis terhadap IHC p53 dan MDM2.

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan Umum

Menilai perbandingan skor ekspresi pada giant cell tumor primer, giant cell tumor rekuren, dan giant cell tumor dengan metastasis terhadap IHC p53 dan MDM2

I.3.2. Tujuan Khusus

1. Menentukan diagnosis giant cell tumor primer, giant cell tumor rekuren, dan giant cell tumor dengan metastasis berdasarkan pewarnaan H.E kemudian berdasarkan data klinik untuk diagnosis giant cell tumor rekurensi, berdasarkan data klinik dan radiologis untuk diagnosis giant cell tumor dengan metastasis.
2. Menentukan skor ekspresi p53 dan MDM2 pada giant cell tumor primer, giant cell tumor rekuren, dan giant cell tumor dengan metastasis.

3. Membandingkan skor ekspresi antara giant cell tumor primer dan giant cell tumor rekuren terhadap IHC p53 dan MDM2
4. Membandingkan skor ekspresi antara giant cell tumor primer dan giant cell tumor dengan metastasis terhadap IHC p53 dan MDM2.
5. Membandingkan skor ekspresi antara giant cell tumor rekuren dan giant cell tumor dengan metastasis terhadap IHC p53 dan MDM2.

I.4. Hipotesis

Terdapat perbedaan skor ekspresi antara giant cell tumor primer, giant cell tumor rekuren, dan giant cell tumor dengan metastasis, terhadap IHC p53 dan MDM2 yaitu :

1. Skor ekspresi pada giant cell tumor dengan metastasis lebih tinggi dibandingkan dengan skor ekspresi pada giant cell tumor primer terhadap IHC p53 dan MDM2
2. Skor ekspresi pada giant cell tumor rekuren lebih tinggi dibandingkan dengan skor ekspresi pada giant cell tumor primer terhadap IHC p53 dan MDM2
3. Skor ekspresi pada giant cell tumor dengan metastasis lebih tinggi dibandingkan dengan skor ekspresi pada giant cell tumor rekuren terhadap IHC p53 dan MDM2

I.5. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan bermanfaat untuk :

1. Bidang Pelayanan (Aplikasi klinik)

Penelitian tentang ekspresi p53 dan MDM2 diharapkan dapat dijadikan sebagai faktor prediktif dan prognostik terutama dalam pemilihan terapi pada pasien giant cell tumor tulang.

2. Bidang Akademik

Memberi informasi ilmiah tentang konsep biologis ekspresi MDM2 dan P53 pada giant cell tumor tulang.

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 tulang di Makassar.

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

BAB II

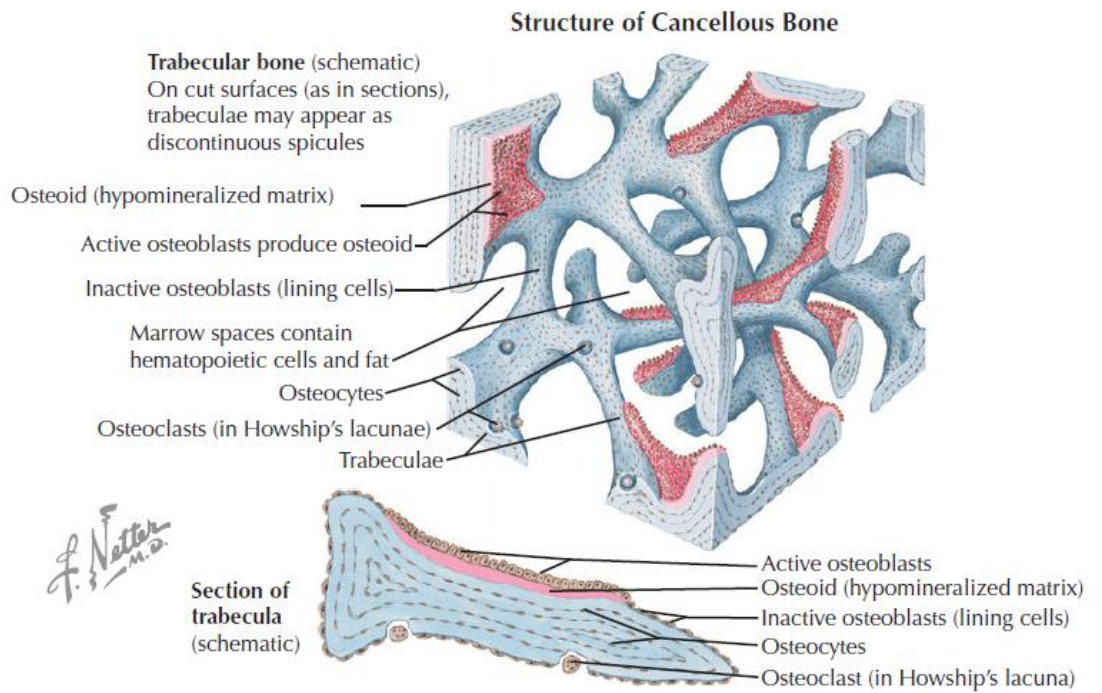
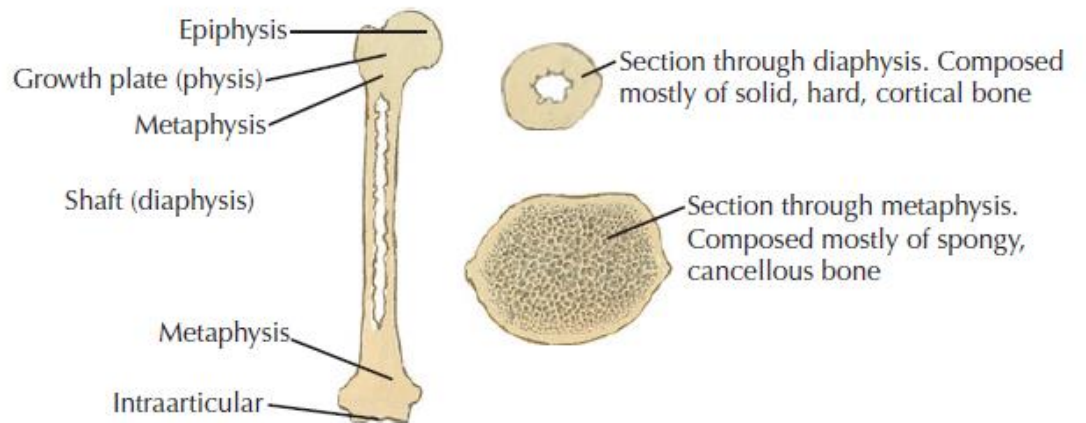
TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Anatomi dan Histologi

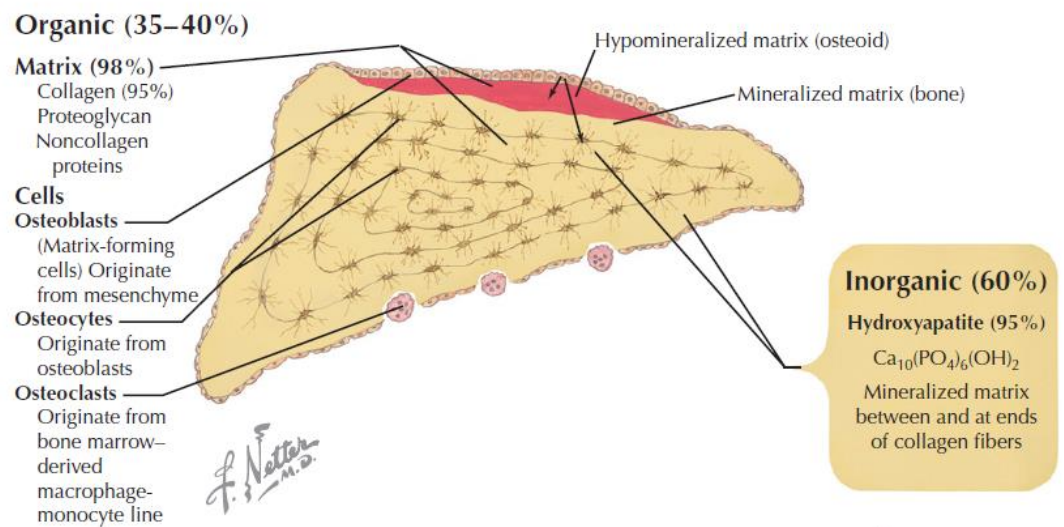
Tulang merupakan unsur pokok kerangka orang dewasa, jaringan tulang menyangga struktur berdaging, melindungi organ-organ vital seperti yang terdapat dalam tengkorak dan tulang dada, dan menampung sumsum tulang, tempat sel-sel darah dibentuk. Tulang juga berfungsi sebagai cadangan kalsium, fosfat, dan 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)

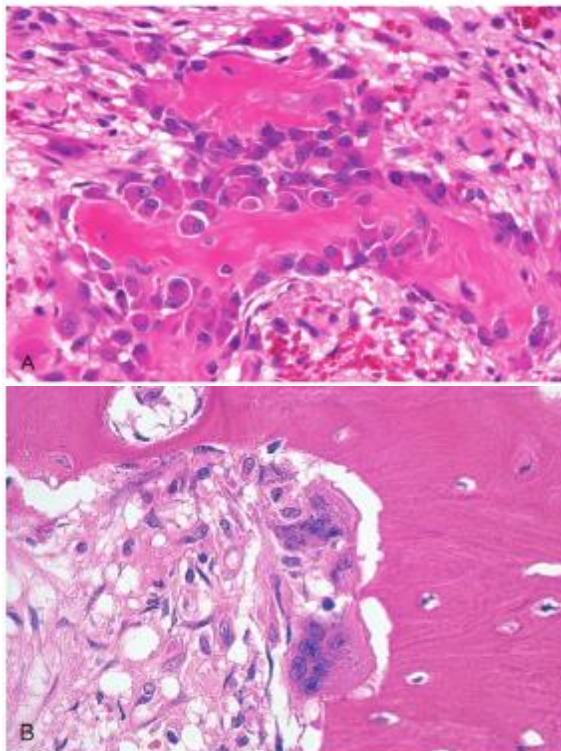
- Osteoklas

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

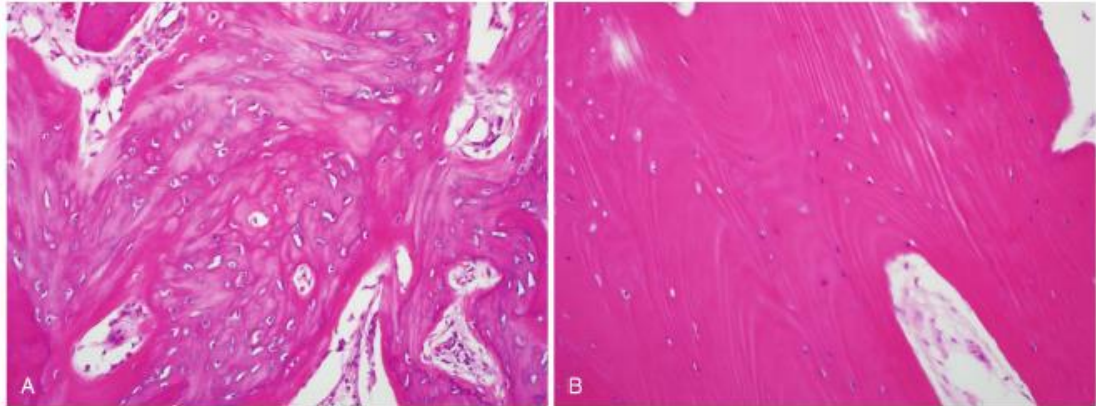
kalsium. Osteokalsin dapat diukur dalam serum berfungsi sensitif dan spesifik sebagai penanda aktivitas osteoblas. Beberapa sitokin dan faktor pertumbuhan juga mengendalikan proliferasi sel tulang, pematangan, dan metabolisme, dengan demikian memainkan peran penting dalam menerjemahkan sinyal mekanik 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 terinvasi 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).

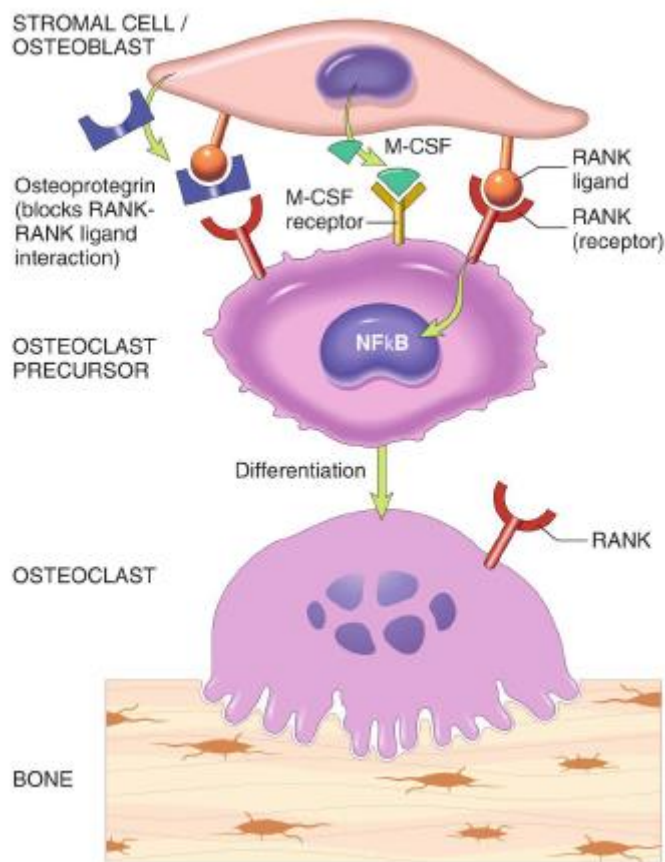
II.1.3. Homeostasis dan Remodeling

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.

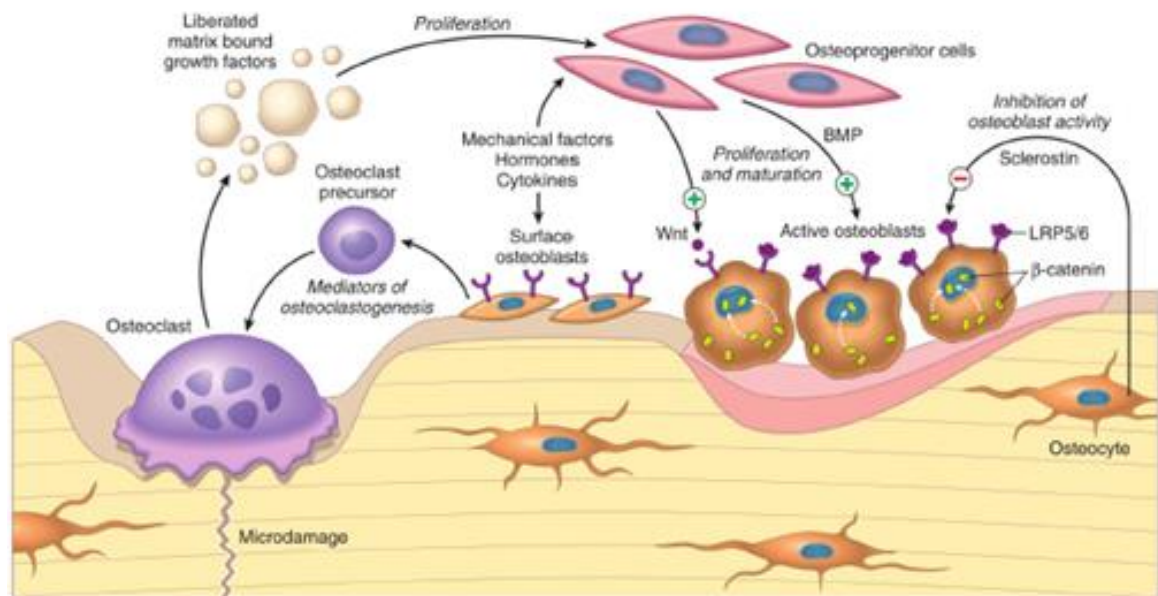
Kejadian di unit multiseluler tulang diatur oleh interaksi sel-sel dan sitokin. Mekanisme kontrol tidak diketahui sepenuhnya, tetapi beberapa jalur pensinyalan yang sangat penting telah muncul (Gambar 5). Salah satu jalur tersebut melibatkan tiga faktor: (1) reseptor transmembran

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 mengatur 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

Giant cell tumor, 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 dapat diidentifikasi pada diagnosis awal (keganasan primer pada GCT), atau muncul setelah ada riwayat radiasi sebelumnya atau pada terapi surgical (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 di berbagai negara

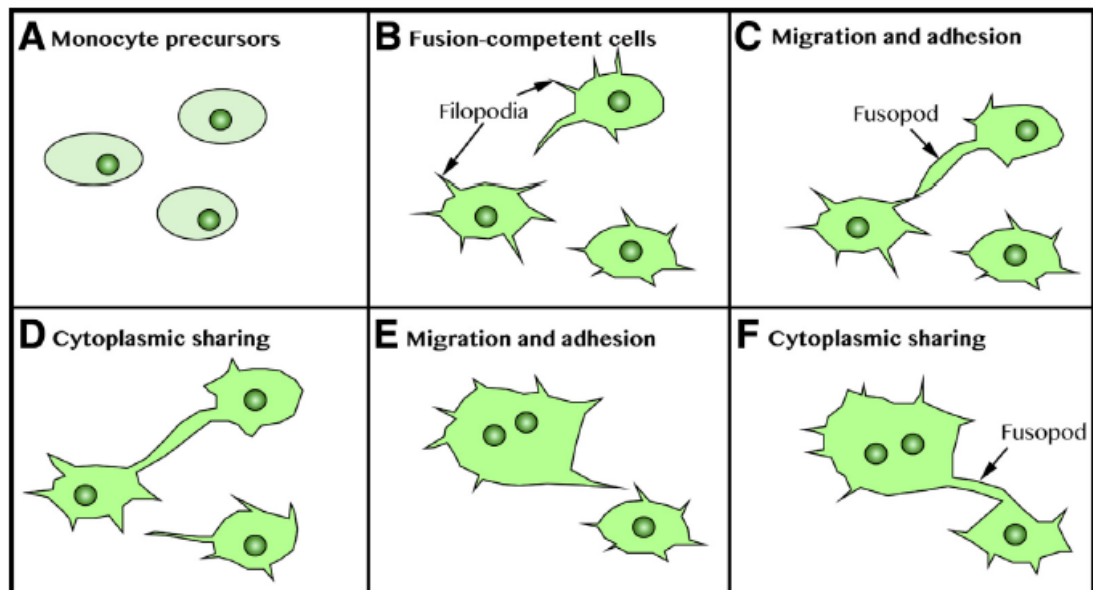
II.2.3 Gejala Klinik

Giant cell tumor 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. (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).

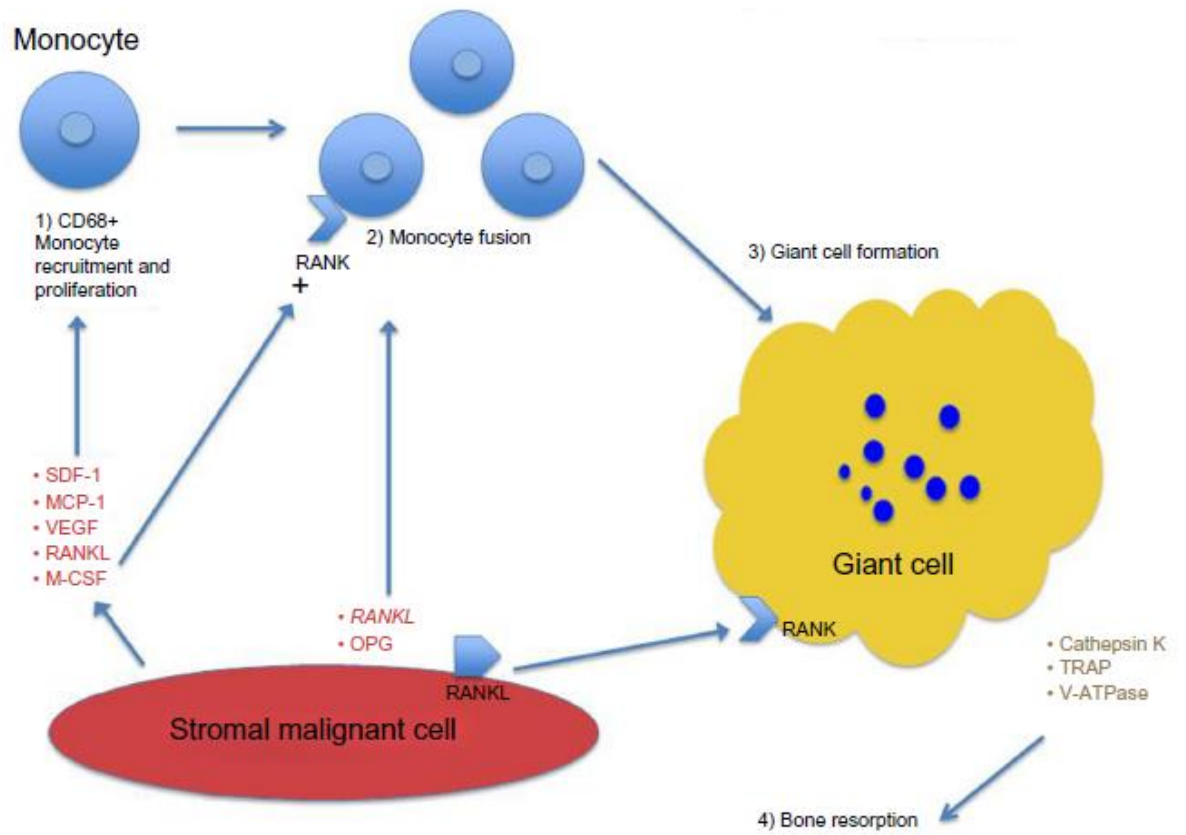
Selanjutnya, reseptor TGF- β tipe II telah terbukti diekspresikan dalam sel GCT menyerupai osteoklas, dengan demikian sel-sel stromal berperan dalam penggabungan multinucleated giant-cells. TGF- β juga berperan dalam mengekspresikan sitokin lain yang ditemukan dalam GCT seperti tumor necrosis factor (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

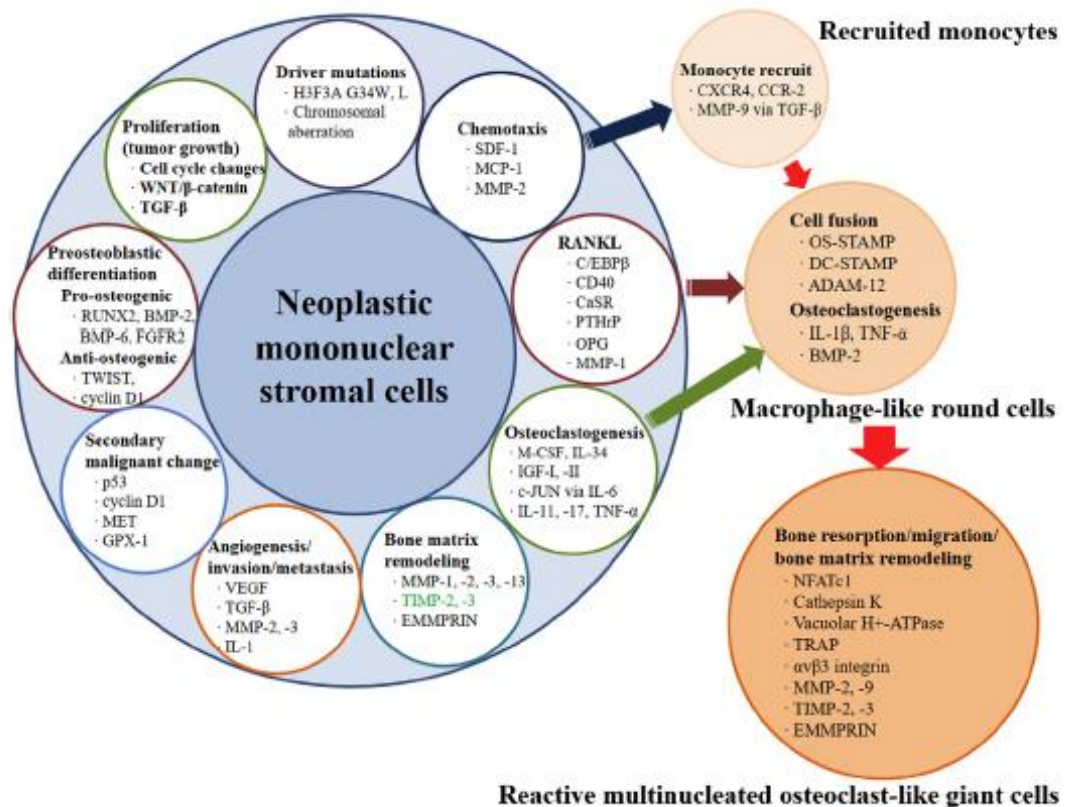
GCT sejak IL-1 ditemukan telah berkorelasi dengan peningkatan vaskular dan invasi paru-paru). Aktivitas osteolitik yang agresif secara lokal oleh giant cell lebih lanjut dijelaskan oleh ekspresi matriks metaloproteinase lainnya seperti kolagenase tipe IV (MMP-2) . (Kim et al., 2012).

Ekspresi 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

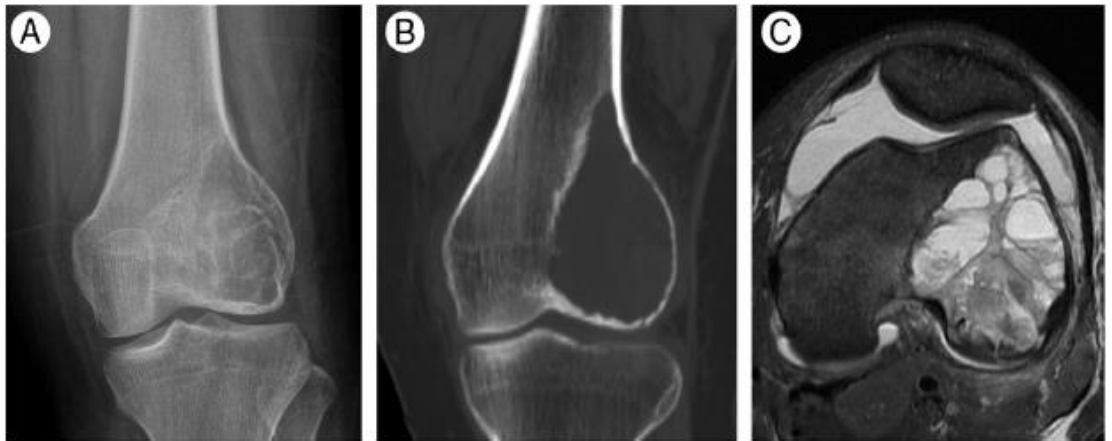
Dengan radiologi, GCT bermanifestasi sebagai lesi osteolitik yang ekspansil, radiolusen, dengan tulang kortikal menipis atau memudar yang sering memanjang dari lempeng tulang subkondral ke dalam metafisis dan epifisis. (Gambar 7). (Noh & Park, 2018).

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

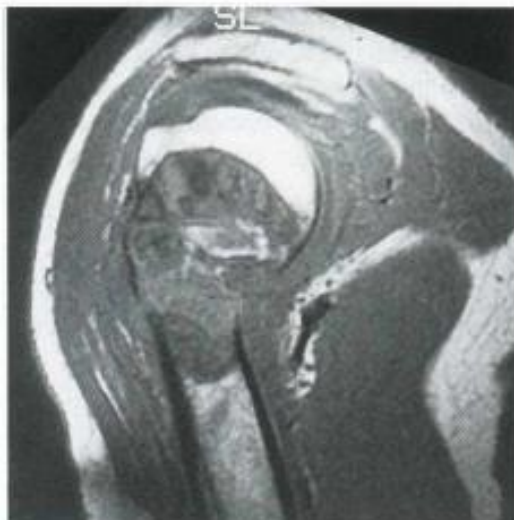
dapat meluas ke metafisis, tetapi dapat ditemukan hanya pada metafisis tidak melibatkan epifisis, namun sangat jarang ditemukan. Kartilago articular jarang ditembus neoplasma, bahkan dalam kasus lanjut. Keterlibatan ruang sendi mungkin agak lebih sering terjadi melalui erosi kortikal lateral. (Zheng 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 (Noh & Park, 2018)



Gambar 11. MRI Giant cell tumor 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 (Zheng et al., 2001).

II.2.7 Potensi Metastatis

- Meskipun GCT diklasifikasikan sebagai jinak dan jarang metastasis tetapi GCT menunjukkan kemungkinan metastasis saat rekuren. Hingga 3% dari kasus GCT telah dilaporkan bermetastasis ke paru. Kemungkinan lain namun sangat jarang metastasis untuk GCT adalah di jaringan payudara. Tumor yang bermetastasis merupakan tantangan dalam pengobatan karena dapat muncul di lokasi yang tidak dapat dilakukan pembedahan dan memiliki tingkat kekambuhan yang lebih tinggi. Berdasarkan review longitudinal, rekurensi lokal pada GCT yang bermetastasis ditemukan mendekati 63%. Ini menunjukkan bahwa bentuk tumor yang bermetastasis mungkin lebih agresif. (Conti et al., 2011; Kim et al., 2012; Noh & Park, 2018; Siddiqui et al., 2014; Takeuchi et al., 2011).

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 predominasi 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 spindle 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

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. Perdarahan luas pada humerus proksimal dengan destruksi korteks dan perluasan ke soft tissue. (D.M. Fletcher, 2013)

II.2.9 Mikroskopik Giant Cell Tumor

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

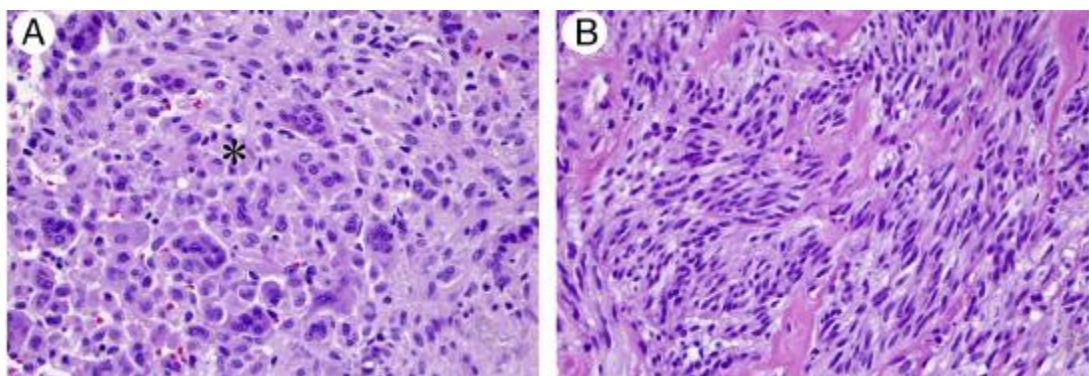
1. Sel histiositik mononuclear, tidak bertahan lama dalam kultur dan mengekspresikan penanda monosit macrophage, seperti antigen CD68. Sel-sel yang menyerupai makrofag ini tehitung 30% dari total populasi sel pada GCT. (Brodbeck & Anderson, 2009; Conti et al., 2011; Klenke, Wenger, Inwards, Rose, & Sim, 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).

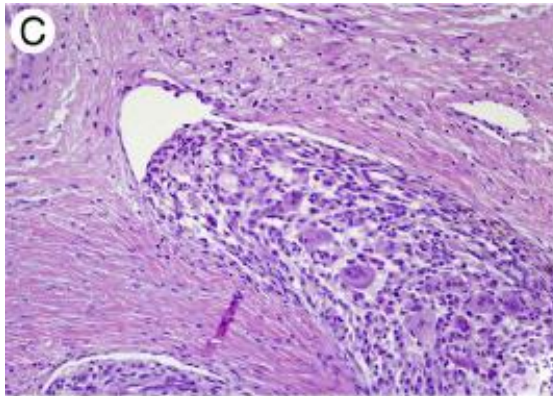
2. Multinucleated giant cell menyerupai osteoklas, sel-sel ini mengekspresikan reseptor kalsitonin, karbonat anhidrase 11 tartrate-resistant acid phosphatase, antigen CD dan mampu meresorpsi tulang in vitro. Sel multinucleated ini, meskipun dapat dideteksi pada kultur awal, menghilang setelah tahap pertama. (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).

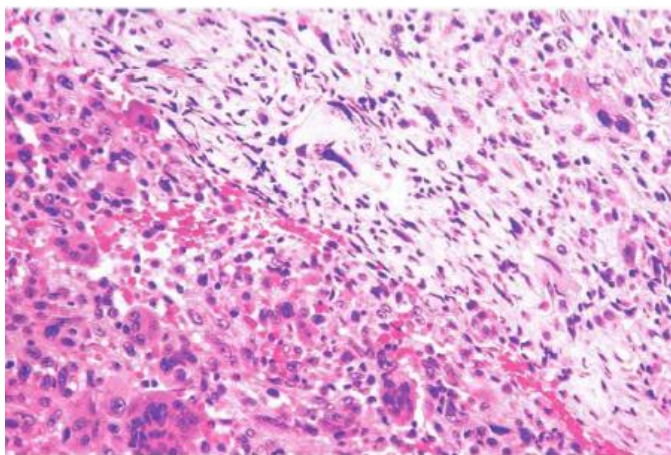
Inti stroma dan multinucleate giant cells terlihat sama. Inti pada *multinucleated giant cells* bervariasi dalam ukuran dan jumlah, tetapi biasanya memiliki lebih dari 20 inti, kadang mencapai ratusan. Populasi sel stromal aktif bermitosis, tetapi tidak terlihat gambaran mitosis yang abnormal maupun 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 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. Biologi p53

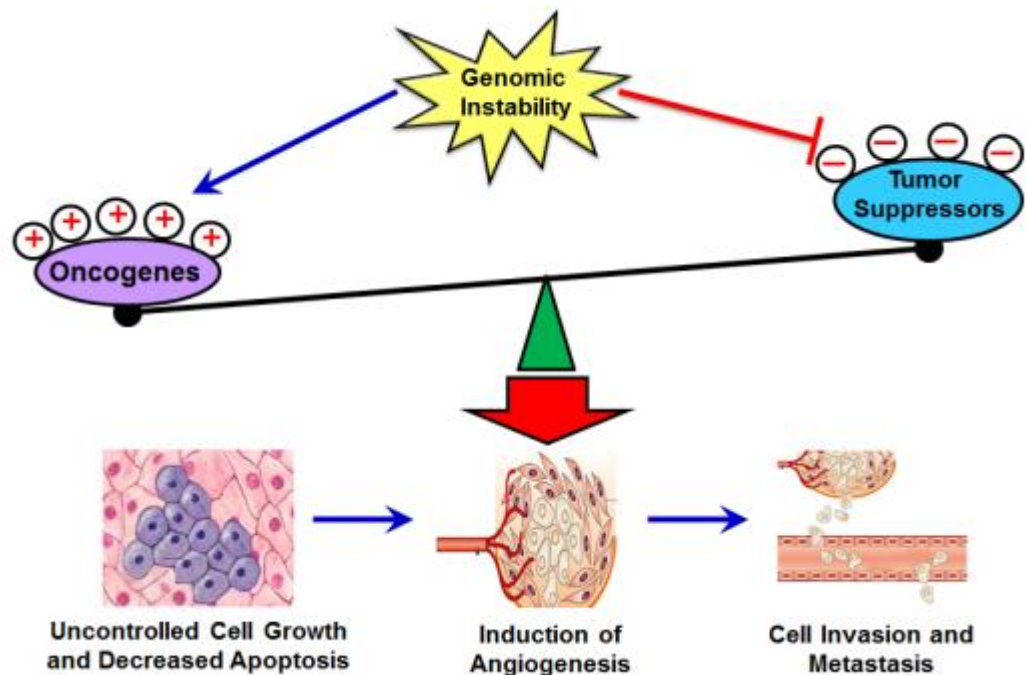
Tumor suppressor gen p53 merupakan suatu protein yang berperan penting dalam pengendalian pertumbuhan sel, repair DNA, dan apoptosis. Telah diketahui bahwa p53 bekerja sebagai rem penting yang dapat menginduksi sel tetap berada dalam fase G1 dan dapat memacu apoptosis setelah terjadi kerusakan DNA, baik dengan menahan

pembelahan sel hingga kerusakan dapat diperbaiki atau dengan membuat sel bunuh diri bila kerusakan DNA tidak dapat diperbaiki. Adanya mutasi p53 pada sebagian besar kanker menunjukkan bahwa p53 berperan penting dalam karsinogenesis. Jadi peran p53 sangat penting dalam melindungi sel dari kerusakan genetik yang sifatnya fatal. (Kumar V., 2015; Hongmei, 2012; Moningka, ME, 2019).

Setelah terjadi stres pada sel, terjadi signaling kaskade yang melibatkan protein kinase yang tergantung DNA sehingga p53 mengalami fosforilasi dan menjadi stabil lepas dari protein MDM. Adanya stabilisasi terhadap p53 ini menyebabkan tertahannya siklus sel pada fibroblas yang tidak bertransformasi, namun di sisi lain menyebabkan apoptosis pada sel yang bertransformasi. Perilaku p53 ini berperan penting dalam regulasi tumor-selective death. (Hongmei, 2012; Moningka, ME, 2019)

Peran p53 dalam apoptosis diinduksi oleh stres yang dialami sel, misalnya kerusakan sel, stres oksidatif, dan obat kemoterapi. Beberapa obat antineoplastik menginduksi apoptosis dengan mengaktifasi p53, misalnya cisplatin dan etoposid, juga radiasi (γ dan UV). Aktivasi p53 sebagai respon terhadap pemberian obat kemoterapi terjadi melalui dua peran, yaitu sebagai komponen penting checkpoint seluler dan sebagai mediator dalam apoptosis. Fungsi checkpoint p53 salah satunya diperankan oleh p21WAF1/CIP1 sehingga sel tetap berada pada fase G1 (G1/S arrest), sedangkan mediator apoptosis diperankan oleh bax. (Kumar V., 2015; Hongmei, 2012; Moningka, ME, 2019).

TP53 adalah gen yang paling sering bermutasi pada kanker manusia (Kandoth et al., 2013). Dalam beberapa kasus, mutasi nonsense mengakibatkan hilangnya ekspresi protein p53, seperti yang terlihat pada *tumor suppressor gene* lainnya. Namun, lebih sering, perubahan terkait tumor pada p53 menghasilkan mutasi missense, yang mengarah ke substitusi asam amino tunggal dalam protein p53 yang dapat diekspresikan secara stabil di dalam sel tumor. Mutasi ini umumnya menyebabkan kerugian atau pengurangan aktivitas p53 *wild-type*, dan karena p53 biasanya bertindak sebagai tetramer, protein mutan ini juga dapat berfungsi sebagai inhibitor negatif dominan di atas yang tersisa p53 *wild-type*. Pada hewan coba tikus, ekspresi mutan p53 telah terbukti meredam (tetapi tidak mencegah) respon terapeutik untuk pemulihan p53 tipe liar (Wang et al., 2011). Namun, menjadi jelas bahwa setidaknya beberapa dari protein p53 mutan ini memunculkan profil tumor yang lebih agresif, yang menunjukkan bahwa mereka telah memperoleh fungsi baru dalam mempromosikan tumorigenesis. (Muller, et al. 2014)



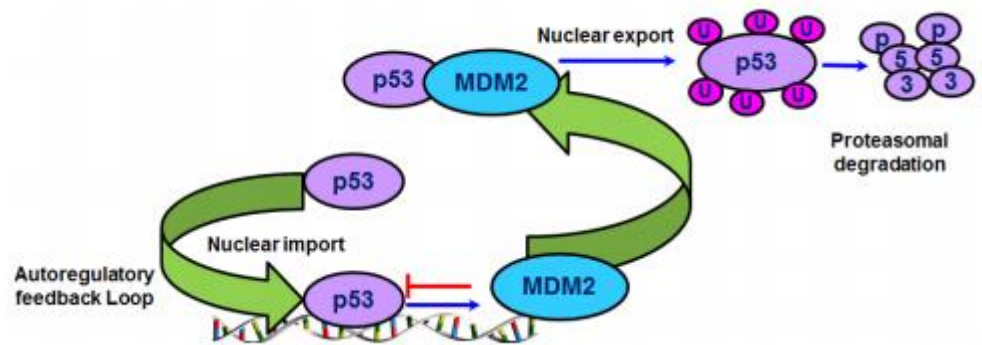
Gambar 15. Onkogen, penekan tumor, dan kanker. Ketidakstabilan genom disebabkan oleh berbagai faktor seperti virus, obat sitotoksik, dan pengion radiasi memicu mutasi pada onkogen atau gen penekan tumor dan memperkuat genom yang tidak stabil menuju keganasan. Selain mutasi, perubahan genetik lain yang bertanggung jawab untuk aktivasi onkogen termasuk amplifikasi (egfr, mdm2, myc), translokasi (bcr / abl), ekspresi berlebih protein (MDM2, Ras) dan peningkatan stabilitas protein (Ras). Perubahan yang menyebabkan inaktivasi penekan tumor termasuk mutasi kehilangan fungsi (Rb, p53), penghapusan (p53, DCC). Perubahan epigenetik seperti metilasi promotor juga dapat menyebabkan inaktivasi penekan tumor (IL-2R γ). (Nag, et al., 2013)

II.4. Biologi MDM2

Gen mdm2 pertama kali diidentifikasi sebagai gen yang bertanggung jawab untuk transformasi spontan dari garis sel murine, BALB / c 3T3. Studi kultur sel awal menunjukkan bahwa ekspresi berlebih mdm2 menyebabkan tumorigenik pada fibroblas hewan pengerat, sehingga menjadikannya sebagai onkogen.

Dalam kondisi normal, MDM2 diekspresikan dalam nukleus, tetapi berpindah ke sitoplasma untuk memediasi degradasi beberapa targetnya oleh proteasom . Penelitian telah menunjukkan bahwa gen *mdm2* diamplifikasi pada lebih dari sepertiga sarkoma, termasuk kanker tulang dan jaringan lunak. Berbagai mekanisme, seperti amplifikasi gen *mdm2*, polimorfisme nukleotida tunggal pada nukleotida 309 (SNP309) dalam promotor gennya, meningkatkan transkripsi dan translasi, menunjukkan overekspresi MDM2. Pada kanker manusia, MDM2 telah ditemukan terkait dengan prognosis buruk (terutama pada tumor solid di payudara, paru-paru, perut dan kerongkongan; liposarkoma, glioblastoma, dan leukemia). Ekspresi berlebih MDM2 juga berkorelasi dengan metastasis dan bentuk lanjutan penyakit pada osteosarkoma, dan kanker usus besar, payudara dan prostat, dan sering dikaitkan dengan tumor yang lebih resisten terhadap pengobatan. (Nag, et al., 2013)

MDM2, selain menjadi negatif regulator p53, juga mempengaruhi fungsi protein seluler lainnya yang berpartisipasi dalam jalur perbaikan DNA, apoptosis, motilitas sel dan invasi. Namun, sebagian besar interaksi protein-MDM2 mempengaruhi tingkat p53 pada kondisi stabil di dalam sel, baik secara langsung maupun tidak langsung.



Gambar 16. Jalur p53-MDM2. Gambar menunjukkan regulasi umpan balik yang melibatkan p53 dan MDM2. (Nag et al., 2013)

KERANGKA TEORI

