

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Giant cell tumor (GCT) atau tumor sel datia (raksasa) tulang merupakan neoplasma tulang primer yang umumnya jinak. Tumor ini ditandai dengan banyaknya sel datia mirip osteoklas yang tersebar di antara proliferasi sel mononuklear (WHO, 2013) Pada sebagian besar kasus *giant cell tumor* (GCT) gejala yang paling umum muncul adalah nyeri akibat insufisiensi mekanik akibat kerusakan tulang.

Giant cell tumor (GCT) mewakili 4-10% dari seluruh tumor tulang primer dan 15-20% dari seluruh tumor tulang jinak (Mavrogenis, 2017). GCT sebagian besar menyerang orang dewasa muda. Sekitar setengah dari tumor terjadi pada orang dewasa pada dekade ketiga dan keempat kehidupan mereka. Jarang terlihat pada pasien berusia lebih dari 50 tahun. GCT memiliki rasio perempuan dan laki-laki antara 1,3 dan 1,5 berbanding 1. Insidensinya jauh lebih tinggi di antara orang Asia dibandingkan dengan populasi di negara barat. Di Indonesia, berdasarkan data hasil riset kesehatan dasar tahun 2007 diperoleh kejadian kanker tulang dan tulang rawan mencapai 4,7% dari keseluruhan responden (Makassari, 2017). Salah satu tumor tulang primer adalah GCT, tumor tulang jinak yang sering mengalami rekurensi.

Giant cell tumor (GCT) tulang umumnya ditemukan di proksimal tibia, radius distal, femur distal, humerus proksimal, femur proksimal (David & Fajar, 2006) , namun juga dapat terjadi pada tulang non ekstremitas seperti sakrum (Sobti et al, 2015). Dari lesi yang dilaporkan, 44% ditemukan di sekitar sendi lutut, 10% di radius distal, 6% di humerus proksimal, dan 13% di tangan dan kaki. Tulang belakang dan tengkorak jarang terkena. Lokasi paling umum pada kerangka aksial adalah di sakrum dan bila mengenai tulang belakang, badan vertebral adalah yang paling sering terkena. Mandibula dan rahang atas sebagai tempat yang lebih disukai di kepala. Juga, falang jari adalah lokasi yang sangat umum (Hosseinzadeh, 2023).

Meski jinak, *giant cell tumor* (GCT) menunjukkan perilaku agresif lokal dan berpotensi bermetastasis. Sekitar 1 hingga 5% kasus menunjukkan metastasis dan

terdapat korelasi positif antara terjadinya metastasis dan agresivitas lokal serta kekambuhan. (Donthineni et al, 2009) Metastasis paling sering terjadi di paru-paru (Viswanathan, 2010). Beragamnya tingkat agresivitas lokal, telah menimbulkan komplikasi lokal yang parah dan buruk, seperti kortikal sederhana, perluasan ke jaringan lunak di satu tempat, dan struktur artikular. Sekitar 35% kemungkinan kekambuhan. (Hasan, 2019)

Giant cell tumor (GCT) masih menjadi masalah karena memiliki tingkat rekurensi yang tinggi. Angka kasus rekuren pada GCT adalah 20-50% dengan rata-rata 33% (Sobti et al., 2016). Biasanya rekurensi terjadi setelah terapi kuretase dan terlihat dalam 2 tahun (WHO, 2013). Studi epidemiologi tentang GCT masih sangat jarang (Verschoor et al., 2018). Banyak negara di dunia belum memiliki data penelitian berbasis populasi nasional untuk melaporkan epidemiologi tumor jinak tulang (Liede et al., 2018)

Berdasarkan penjelasan di atas studi epidemiologi tentang *Giant cell tumor* (GCT) sangat penting untuk memahami penyakit ini lebih mendalam mengingat tumor ini bersifat destruktif, dapat bermetastasis walaupun kasus jinak, dan memiliki angka rekurensi tinggi. Maka penulis bermaksud mengangkat penelitian terkait hal ini. Serta pemahaman yang lebih mendalam tentang penyakit ini nantinya diharapkan dapat mendasari penelitian-penelitian lain untuk mengembangkan terapi yang ideal dan lebih efektif.

Dikarenakan luasnya wilayah Makassar dan terbatasnya tenaga, maka ditentukan RSUP Dr. Wahidin Sudirohursodo Makassar sebagai sumber pengambilan data dan penelitian. Dan pemilihan juga dikarenakan rumah sakit tersebut merupakan rumah sakit pendidikan di wilayah Sulawesi Selatan yang dirasa cocok bagi peneliti untuk melakukan penelitiannya. Serta masih kurangnya data mengenai prevalensi kejadian *Giant cell tumor* (GCT) di Indonesia khususnya di daerah Makassar.

Dari penjelasan diatas dengan berbagai hal yang melatarbelakanginya, maka penulis bermaksud mengangkat penelitian yang judul “Karakteristik Pasien Giant Cell di RSUP Dr. Wahidin Sudirohursodo Makassar Periode 2020-2024”.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka yang menjadi permasalahan dalam objek penelitian ini, yaitu: Bagaimanakah Karakteristik Pasien Giant Cell Di RSUP Dr. Wahidin Sudirohursodo Makassar Periode 2020-2024?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui karakteristik pasien *giant cell tumor* (GCT) berdasarkan angka kejadian di RSUP Dr. Wahidin Sudirohursodo Makassar Periode 2020-2024.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1 Untuk mengetahui distribusi pasien Giant Cell Tumor di RSUP Dr. Wahidin Sudirohursodo Makassar 2020-2024 berdasarkan umur.
- 2 Untuk mengetahui distribusi pasien Giant Cell Tumor di RSUP Dr. Wahidin Sudirohursodo Makassar 2020-2024 berdasarkan jenis kelamin.
- 3 Untuk mengetahui distribusi pasien Giant Cell Tumor di RSUP Dr. Wahidin Sudirohursodo Makassar 2020-2024 berdasarkan lokasi tumor.
- 4 Untuk mengetahui distribusi pasien Giant Cell Tumor di RSUP Dr. Wahidin Sudirohursodo Makassar 2020-2024 berdasarkan keluhan utama.
- 5 Untuk mengetahui distribusi pasien Giant Cell Tumor di RSUP Dr. Wahidin Sudirohursodo Makassar 2020-2024 berdasarkan Follow Up.
- 6 Untuk mengetahui distribusi pasien Giant Cell Tumor di RSUP Dr. Wahidin Sudirohursodo Makassar 2020-2024 berdasarkan Tatalaksana.
- 7 Untuk mengetahui distribusi pasien Giant Cell Tumor di RSUP Dr. Wahidin Sudirohursodo Makassar 2020-2024 Distribusi kasus per Tahun.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Aplikatif

Memberikan informasi yang memuat fakta-fakta yang berkenaan dengan Karakteristik Pasien *Giant Cell Tumor* di RSUP Dr. Wahidin Sudirohursodo Makassar Periode 2020-2024

1.4.2 Manfaat Teoritis

Sebagai sarana bagi penulis untuk meningkatkan pengetahuan dan wawasan penulis mengenai prevalensi *giant cell tumor* dan kesempatan bagi penulis untuk menerapkan ilmu pengetahuan yang berkelanjutan selama pendidikan di Fakultas kedokteran Universitas Hasanuddin.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Histologi Tulang

2.1.1 Sel Tulang

A. Sel Osteoprogenitor

Sel osteoprogenitor merupakan sel punca pluripoten yang belum berdiferensiasi. Sel-sel itu terdapat di periosteum lapisan bagian dalam dan di endosteum untuk melapisi rongga sumsum, kanalis perforans, dan osteon (sistem Havers). Dalam proses pembentukan tulang, sel osteoprogenitor akan bermitosis dan berdiferensiasi menjadi osteoblas. Kemudian sel tersebut akan menyekresi kolagen dan matriks tulang (Mescher, 2010)

B Osteoblast

Sel osteoblas terletak di permukaan tulang. Sel osteoblas bertugas dalam proses sintesis, sekresi dan pengendapan osteoid. Osteoid adalah komponen matriks tulang baru yang belum mengandung mineral serta belum mengalami kalsifikasi. Setelah diendapkan, osteoid akan mengalami mineralisasi, mengeras, dan menjadi tulang (Mescher, 2010).

C. Osteosit

Osteosit adalah sel tulang yang matur dan merupakan sel utama dalam jaringan tulang. Sel ini berukuran lebih kecil dari osteoblas dan terselubung matriks yang disekresi oleh osteoblas. Osteosit berada dalam lakuna dan dekat pembuluh darah (Eroschenko, 2013; Mescher, 2010).

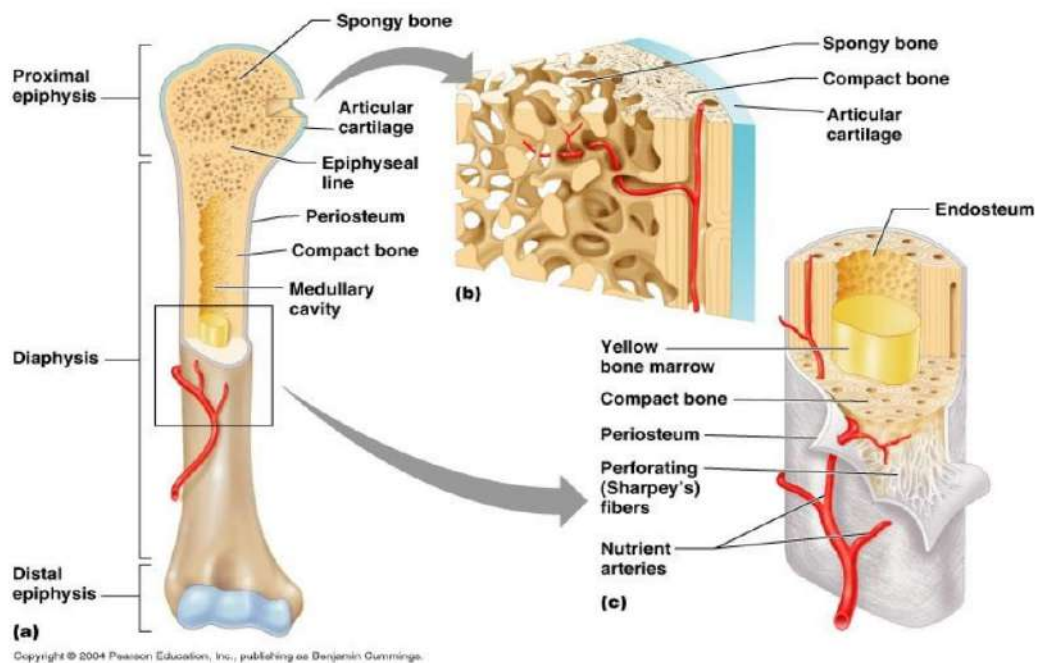
Sel osteosit membentuk cabang dan sitoplasmanya masuk ke dalam kanalikuli. Tujuannya agar sel-sel tersebut dapat saling berkomunikasi. Dengan adanya sitoplasma yang menjalar melalui kanalikuli, ion-ion dan molekul kecil dapat mengalir dari sel ke sel (Mescher, 2010).

D. Osteoklas

Osteoklas adalah sel multinuklear yang motil, bercabang, dan sangat besar. Sel ini berperan dalam resorpsi dalam pertumbuhan tulang (Mescher, 2010). Sel osteoklas tidak berasal dari sel osteoprogenitor, namun merupakan turunan dari makrofag jaringan yang berada di sumsum tulang (Eroschenko, 2013).

2.1.2 Struktur Tulang

Ketika tulang dipotong melintang, akan terlihat area padat yang disebut tulang kompakta (kortikal) dan area-area berongga yang disebut tulang spongiosa (kanselus atau trabekular). Bagian kortikal mewakili 80% dari total massa tulang dan 20% lainnya merupakan tulang spongiosa (Mescher, 2010). Pada tulang panjang, bagian berbentuk silinder di lapisan luar merupakan korteks atau tulang kompakta sedangkan lapisan dalam adalah tulang spongiosa yang berongga (Eroschenko, 2013).



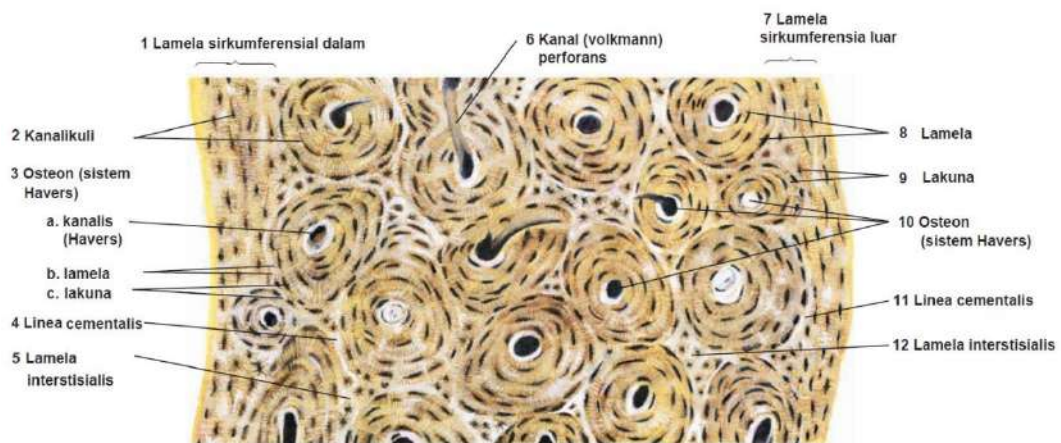
Gambar 1. Histologi Struktur Tulang (Eroschenko, 2013).

Bagian ujung yang membulat pada tulang panjang disebut epifisis. Bagian tersebut merupakan tulang spongiosa yang dilapisi tulang kompakta yang tipis. Sedangkan bagian silindris disebut diafisis yang terdiri dari tulang kompakta pada bagian luar dan tulang spongiosa pada bagian dalam (Mescher, 2010).

Pada tulang kompakta terdapat suatu unit struktural yang disebut osteon atau sistem Havers. Setiap osteon terdiri dari lapisan-lapisan tipis serat kolagen yang disebut lamela dan tersusun konsentris mengelilingi saluran di pusat osteon yaitu kanalis sentralis (Havers). Lamela mengandung sel-sel osteosit dalam rongga berbentuk gepeng yang disebut lakuna. Dari setiap lakuna terbentuk kanal-kanal

kecil (kanalikuli) menuju lakuna lain. Kanalikuli memungkinkan adanya komunikasi antarosteosit. Beberapa kanalikuli dapat bermuara langsung ke kanalis sentralis. Selain kedua kanal tersebut, ada kanalis perforans (Volkmann) yang merupakan anastomosis di antara kanalis sentralis. Di antara osteon terdapat daerah-daerah yang tidak teratur, daerah tersebut merupakan lamela interstitial. Lamela interstitial adalah sisa osteon yang telah mengalami remodeling.

Lapisan luar tulang kompakta (di bawah periosteum) dilapisi oleh lamela sirkumferensial luar yang tersusun sejajar dengan sumbu panjang tulang. Sedangkan dinding dalam tulang (endosteum) dibentuk oleh lamela sirkumferensial dalam. Di antara keduanya terdapat tulang kompakta yang terdiri atas osteon-osteon (Eroschenko, 2013).



Gambar 3. Histologi tulang kompakta (Eroschenko, 2013).

2.2 Giant Cell Tumor (GCT)

2.2.1 Definisi

Giant cell tumor (GCT) atau tumor sel datia tulang adalah neoplasma tulang primer yang jinak namun agresif secara lokal, ditandai dengan adanya proliferasi sel mononuklear, di antaranya tersebar banyak makrofag dan selsel datia mirip osteoklas (osteoclast-like giant cells) (WHO, 2013).

2.2.2 Epidemiologi

Giant cell tumor (GCT) mewakili 4-10% dari seluruh tumor tulang primer dan 15-20% dari seluruh tumor tulang jinak. Penyakit ini sebagian besar menyerang

orang dewasa muda. Sekitar setengah dari tumor terjadi pada orang dewasa pada dekade ketiga dan keempat kehidupan mereka. Jarang terlihat pada pasien berusia lebih dari 50 tahun. GCT memiliki rasio perempuan dan laki-laki antara 1,3 dan 1,5 berbanding 1. Insidensinya jauh lebih tinggi di antara orang Asia dibandingkan dengan populasi di negara barat (Agradi et al., 2019).

Insidensi GCTB bervariasi di setiap wilayah. Angka insiden giant cell tumor of bone di Belanda adalah 1,7 per satu juta populasi per tahun (Verschoor et al., 2018). Sementara di Cina angka insidennya 1,47 per satu juta populasi per tahun, lebih tinggi dari Amerika Serikat (1,38 per satu juta populasi per tahun) dan Jepang (1,25 per satu juta populasi per tahun). Angka tersebut menunjukkan adanya 2094 kasus baru di Cina, 160 di Jepang, dan 447 di Amerika Serikat pada tahun 2017 (Liede et al., 2018).

Insiden puncak GCT terjadi pada usia 20-45 tahun dan 10% di antaranya terjadi pada dekade kedua kehidupan (WHO, 2013). Pada penelitian epidemiologi tahun 2018, ditemukan distribusi usia yang bimodial dengan insiden puncak 20 – 39 tahun dan 50 – 59 tahun. Usia mediannya adalah 35 tahun dan 6% dari kasus GCT terjadi pada usia < 18 tahun (Verschoor et al., 2018). Penyakit ini umumnya dapat menyerang pria atau wanita, namun ada sedikit predominansi pada wanita (Amelio et al., 2016). Penelitian tahun 2019 di RS Hasan Sadikin Bandung menunjukkan perbandingan penderita laki-laki dan perempuan adalah 0,92 : 1. Penelitian tersebut juga menunjukkan rentang usia pasien GCT adalah 18 – 67 tahun (Agradi et al., 2019).

2.2.3 Lokasi Tumor

Dari lesi yang dilaporkan, 44% ditemukan di sekitar sendi lutut, 10% di radius distal, 6% di humerus proksimal, dan 13% di tangan dan kaki. Tulang belakang dan tengkorak jarang terkena. Lokasi paling umum pada kerangka aksial adalah di sakrum dan bila mengenai tulang belakang, badan vertebral adalah yang paling sering terkena. Mandibula dan rahang atas sebagai tempat yang lebih disukai di kepala. Juga, falang jari adalah lokasi yang sangat umum (Hosseinzadeh, 2023).

Meski jinak, *giant cell tumor* (GCT) menunjukkan perilaku agresif lokal dan berpotensi bermetastasis. Sekitar 1 hingga 5% kasus menunjukkan metastasis dan

terdapat korelasi positif antara terjadinya metastasis dan agresivitas lokal serta kekambuhan (Donthineni et al, 2009). Metastasis paling sering terjadi di paru-paru (Viswanathan, 2010). Berbagai tingkat agresivitas lokal, seperti terobosan kortikal sederhana, perluasan ke jaringan lunak di sekitarnya, dan struktur articular dapat menyebabkan komplikasi lokal yang parah dan melemahkan. Risiko kekambuhan sekitar 35% (Hasan, 2019).

Tumor ini bersifat sporadis sebelum usia 20 tahun, dengan kurang dari 5% tumor terjadi pada pasien yang belum matang secara kerangka (Patel & Nayak, 2015). Insiden GCT vertebra dan multisentrisitas yang lebih tinggi terjadi pada pasien dengan imaturitas tulang. Berbeda dengan lesi soliter, lesi multifokal lebih jarang namun lebih agresif (Shekhar et al, 2014). Pasien dengan penyakit Paget menunjukkan peningkatan kejadian GCT di mana tulang pipih seperti tengkorak dan panggul lebih sering terkena. (Verma et al, 2016)

2.2.4 Patofisiologi

Ada tiga jenis sel yang ditemukan pada *Giant Cell Tumor* (GCT). Tipe pertama adalah sel stroma yang terlihat seperti fibroblas interstisial, dapat menghasilkan kolagen dan memiliki kemampuan untuk berproliferasi. Sel tipe kedua menyerupai monosit atau makrofag dan bisa masuk dari aliran darah perifer. Sel-sel ini dianggap sebagai prekursor sel datia multinuklear. Sel tipe ketiga adalah sel datia multinuklear yang memiliki karakteristik dan morfologi serupa dengan osteoklas. Sel-sel ini memiliki enzim untuk resorpsi tulang, termasuk tartrat fosfatase dan karbonat anhidrase tipe II (Sobti et al., 2016).

Jalur RANK dilaporkan terlibat dalam patogenesis GCT. Sel-sel mononuklear akan mengekspresikan aktivator reseptor untuk RANKL. Sel-sel tersebut kemudian menunjukkan aktivitas mitotik dan merepresentasikan komponen neoplastik GCT. Kemudian dengan adanya macrophage-colony stimulating factor, sel mononuklear yang berproliferasi menginduksi pembentukan osteoklas melalui mekanisme RANKL-dependent (WHO, 2013).

Pada GCT juga ditemukan adanya mutasi genetik. Beberapa penelitian menemukan mutasi H3F3A pada 96% kasus GCT. Mutasi ini terbatas pada populasi sel-sel stroma neoplastik. Namun belum ditemukan secara pasti peran mutasi ini

pada patofisiologi GCT (Cleven et al., 2015; Presneau et al, 2015). Selain mutasi pada H3F3A, pada 50% pasien GCT tulang juga ditemukan adanya kelainan kromosom berupa perubahan struktur atau numerik. Kelainan yang paling sering adalah telomeric association (TAS). Namun hubungan antara kelainan kromosom ini dengan pembentukan tumor juga belum jelas diketahui (WHO, 2013)

2.2.5 Manifestasi Klinis

Pada sebagian besar kasus *giant cell tumor* (GCT) gejala yang paling umum muncul adalah nyeri akibat insufisiensi mekanik akibat kerusakan tulang (NCBI). Nyeri yang timbul dapat muncul saat beraktivitas atau saat beristirahat pada malam hari. Nyeri yang muncul saat beraktivitas disebabkan oleh hilangnya struktur penting pada tulang dan hilangnya kemampuan tulang untuk menopang tubuh karena adanya tumor. Nyeri yang muncul pada malam hari disebabkan oleh pertumbuhan tumor, ekspansi tumor ke arah periosteum, dan respon periosteum terhadap tumor tersebut. Durasi nyeri dapat bervariasi, namun kebanyakan pasien mengalami nyeri selama 3 – 6 bulan (Raskin et al, 2013).

Selain nyeri, pembengkakan dan deformitas dapat juga muncul berhubungan dengan lesi yang lebih luas. Massa atau benjolan jaringan lunak kadang-kadang dapat terlihat dan disebabkan oleh kerusakan kortikal dan perkembangan tumor di luar tulang. Hal ini sering ditemukan dekat dengan sendi. Oleh karena itu, rentang gerak terbatas pada area sendi sering terjadi.

Pada beberapa kondisi efusi sendi dan sinovitis juga mungkin terjadi. Pada saat diagnosis, sekitar 12% pasien datang dengan fraktur patologis (Hosseinzadeh, 2023). Insiden fraktur patologis pada saat presentasi adalah 11-37%. Pada wanita fraktur patologis lebih sering terjadi (37,8%) dibandingkan dengan pria (28,7%). Fraktur patologis ditemukan pada 35% pasien usia > 40 tahun dan 32% pasien ≤ 40 tahun (Lin et al., 2016). Presentasi dengan fraktur patologis diperkirakan menunjukkan penyakit yang lebih agresif dengan risiko kekambuhan lokal dan penyebaran metastasis yang lebih tinggi (Hosseinzadeh, 2023).

Selain itu lokasi epifisis yang khas ditemukan pada 90% tumor. Tumor sering meluas ke tulang subkondral artikular atau bahkan berbatasan dengan tulang rawan. Jarang menyerang sendi dan atau kapsulnya. Dalam kasus yang jarang

terjadi di mana *giant cell tumor* (GCT) terjadi pada pasien yang belum matang secara kerangka, lesi kemungkinan besar ditemukan di metafisis. Hanya 1,2% GCT yang melibatkan metafisis atau diafisis tanpa keterlibatan epifisis. Lokasi tumor yang paling umum dalam urutan menurun adalah tulang paha distal, tibia proksimal, radius distal, dan sakrum. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559229/>Lima puluh persen GCT muncul di sekitar daerah lutut. Situs lain termasuk femur proksimal, kepala fibular, dan humerus proksimal. Tumor tulang panggul jarang terjadi (Hosseinzadeh, 2023).

Multisentrisitas atau terjadinya GCT secara bersamaan di lokasi berbeda terjadi namun sangat jarang. Paling umum, GCT adalah lesi soliter. Keterlibatan multisentrik (kurang dari 1%) jauh lebih agresif secara klinis dan mempunyai kecenderungan pada tulang kecil tangan dan kaki, yang sangat berbeda dengan lesi soliter. Pasien dengan lesi multisentrik umumnya lebih muda dibandingkan pasien dengan lesi di tempat lain (Hosseinzadeh, 2023).

2.2.6 Diagnosis

1. Anamnesis

Pada sebagian besar kejadian *giant cell tumor* (GCT) pasien biasanya mengeluh nyeri dengan tingkat keparahan yang bervariasi serta bengkak pada daerah yang terkena (Unni et al., 2010).

2. Pemeriksaan Fisik

Pada pemeriksaan fisik dapat teraba massa yang keras, nyeri dan terkadang krepitan pada lebih dari 80% pasien. Atrofi otot dapat ditemukan karena otot pada daerah tersebut tidak digunakan. Selain itu mungkin terdapat efusi pada sendi yang berdekatan atau teraba hangat pada daerah tersebut (Unni et al., 2010)

3. Pencitraan

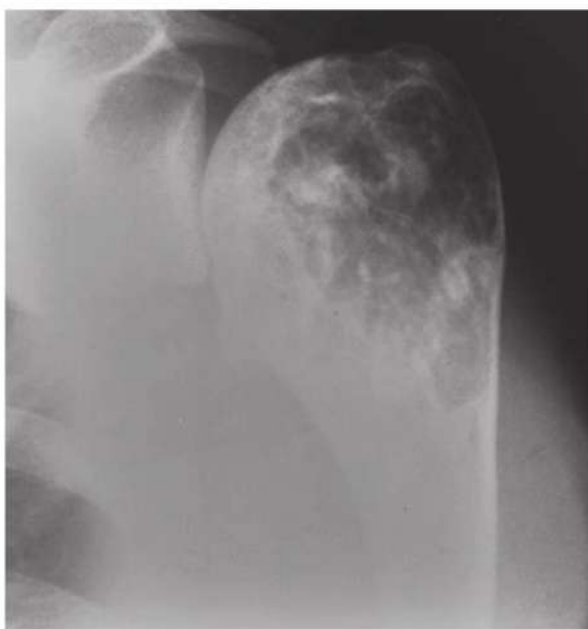
Lesi giant cell tumor (GCT) pada gambaran foto polos menunjukkan zona radiolusen yang bersifat litik, ekspansil, dan eksentrik dengan zona transisi yang tajam atau disebut juga 'soap bubble appearance' (lihat Gambar 4) (Heijden et al.,

2014). Biasanya terdapat pada epifisis tulang panjang tanpa sklerosis perifer atau reaksi periosteal (Rosai, 2011). Lesi dapat meluas menuju regio subartikular, walaupun kadang masih tampak zona tulang normal yang tipis di antara keduanya. Lesi dapat berbatas tegas ataupun tidak. Beberapa kasus GCTB menampilkan area kerusakan yang luas dengan batas yang tidak tegas, hal ini mungkin mengarahkan diagnosis keganasan (Unni et al., 2010).

Beberapa kasus GCTB dapat menampilkan mineralisasi fokal (lihat Gambar 5). Ketika tumor meluas ke jaringan lunak, biasanya akan sedikit membangkitkan reaksi periosteal (Orosz & Athanasou, 2017). Giant cell tumor of bone klasik juga jarang menampilkan sklerosis, namun GCTB biasanya akan membentuk cangkang perifer ketika rekuren di jaringan lunak atau bermetastasis ke paru-paru. Terkadang GCTB muncul di metafisis. Jika lesi yang mirip GCTB terjadi di metafisis, harus diberikan perawatan untuk menyingkirkan aneurysmal bone cyst dan osteosarcoma rich in giant cells (Unni et al., 2010).



Gambar 4. Gambaran radiologi giant cell tumor of bone menunjukkan lesi litik pada distal femur. Lesi tersebut memberikan gambaran soap bubble appearance. (Heijden et al., 2014)

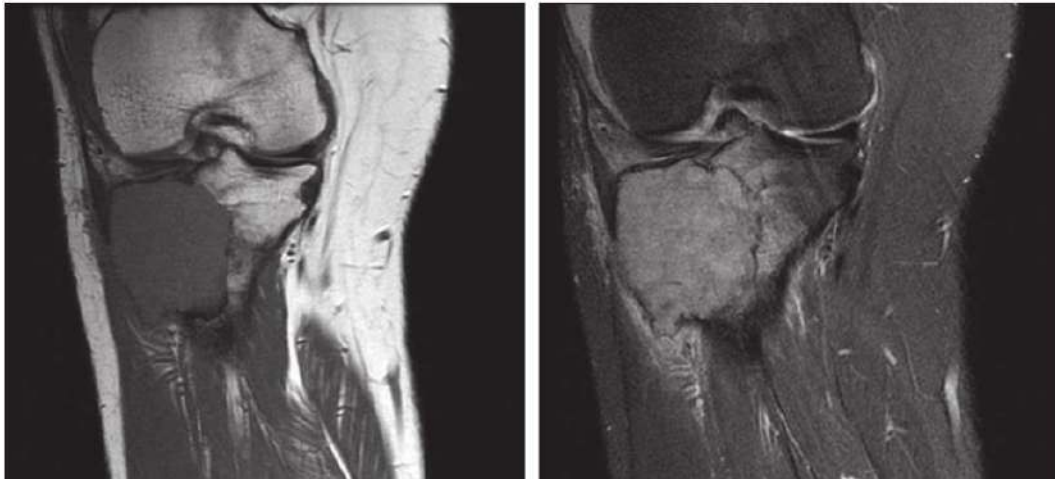


Gambar 5. Giant cell tumor yang melibatkan humerus proksimal pada wanita 58 tahun. Terlihat mineralisasi fokal pada foto polos. (Unni et al., 2010)

Campanacci telah mengembangkan sistem grading untuk giant cell tumor berdasarkan tampilan radiografi, yaitu:

- Tumor grade I ditandai dengan area yang berbatas tegas dan cangkang tipis tulang matur.
- Tumor grade II tampak berbatas tegas namun dengan cangkang yang lebih radiolusen.
- Tumor grade III menunjukkan batas yang tidak jelas dan mungkin menandakan neoplasma agresif.

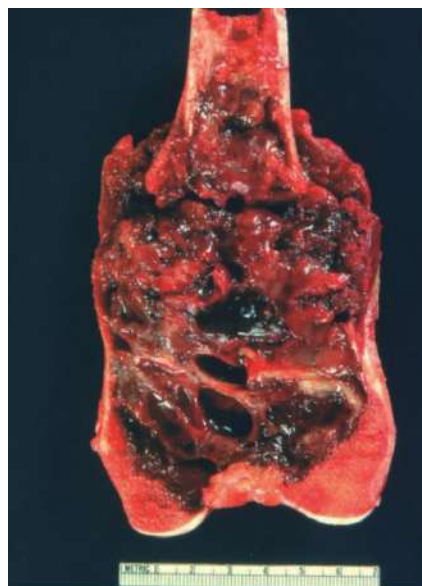
Stadium yang paling sering ditemukan adalah tumor grade I (74,2%), kemudian diikuti oleh grade II (19,6%) dan grade III (6,2%) (Xu et al., 2017). Sistem grading berdasarkan tampilan radiografi tersebut tidak dapat dihubungkan dengan luaran klinis (Unni et al., 2010). CT-scan dapat digunakan untuk menilai penipisan korteks dan fraktur patologis lebih baik daripada foto polos (Heijden et al., 2014). MRI berguna untuk menilai perluasan interosseus dan menentukan keterlibatan sendi dan jaringan lunak sekitar (lihat Gambar 6) (WHO, 2013).



Gambar 6. MRI menunjukkan tumor pada tibia proksimal yang meluas ke korteks lateral tibia dan permukaan sendi. (Unni et al., 2010)

4. Histopatologi

Pada pemeriksaan kasar, lesi ini berwarna coklat coklat, lembut, kenyal, dan rapuh (gambar 7) (Kundu et al, 2018). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559229/>Perubahan warna kuning menjadi oranye akibat hemosiderin juga dapat terjadi. Rongga kistik berisi darah di dalam tumor sering terjadi. Pemeriksaan menunjukkan tingkat ekspansi dan gangguan kortikal yang bervariasi dengan periosteum yang utuh. (gambar 8) (Sobti et al, 2015)



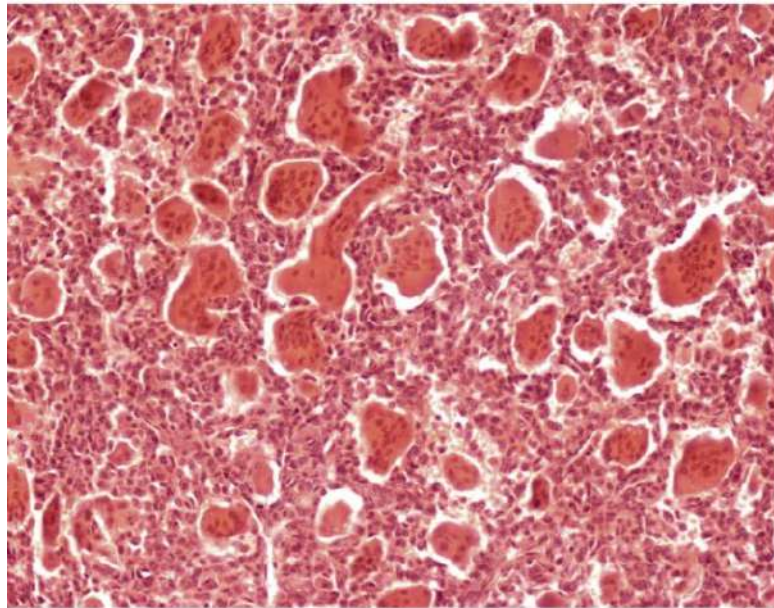
Gambar 7. Giant cell tumor membentuk lesi destruktif dengan massa merah kecoklatan pada seluruh femur distal. Area kistik menunjukkan gambaran seperti aneurysmal bone cyst. (Unni et al., 2010)



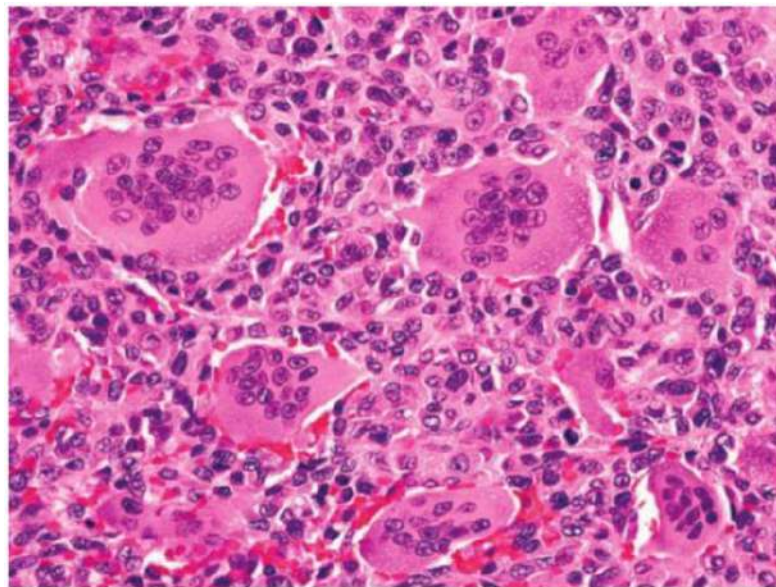
Gambar 8. Giant cell tumor yang tampak sangat agresif di humerus proksimal seorang wanita berusia 20 tahun. Tumor menghancurkan korteks medial dan meluas ke sendi bahu. (Unni et al., 2010)

Secara histologis, lesinya bersifat seluler. Meskipun sel raksasa berinti banyak merupakan tipe sel yang khas, lesi ini memiliki jaringan latar belakang sel stroma mononuklear (gambar 9) (Steenma et al, 2013). Sel mononuklear bisa berbentuk montok, lonjong, atau gelendong. Mereka mungkin memiliki aktivitas mitosis yang menonjol, namun atipia seluler jarang terjadi (lihat gambar 10). Sel raksasa berinti banyak mempunyai banyak inti yang terletak di pusat berlawanan dengan inti sel raksasa tipe Langerhans yang terletak di perifer seperti yang terlihat pada infeksi atipikal. Intinya kompak dan oval dan mengandung nukleolus yang menonjol. Sel raksasa tersebar di seluruh lesi. Konsentrasi sel raksasa berinti banyak berbeda dari satu tumor ke tumor lainnya. Beberapa tumor memiliki banyak sel raksasa berinti banyak, sedangkan tumor lainnya memiliki sejumlah kecil sel raksasa yang berada dalam pusaran sel stroma berbentuk gelendong. Pada sekitar

5% kasus, sel raksasa menyerang pembuluh darah kecil yang berlubang (Hosseinzadeh, 2023).



Gambar 9. Gambaran histopatologi GCT klasik. Terlihat sel-sel datia multinuklear di antara selsel mononuklear. (Orosz & Athanasou, 2017)



Gambar 10. Sel-sel datia memiliki jumlah nukleus yang beragam dan sel-sel mononuklear menunjukkan aktivitas mitosis. (Unni et al., 2010)

Tiga jenis sel ditemukan pada GCT tulang jinak: (Zhou et al, 2018).

- Sel tipe I terlihat seperti fibroblas interstisial, membuat kolagen, dan dapat berkembang biak. Sel ini mungkin merupakan komponen tumor GCT. Sel tipe

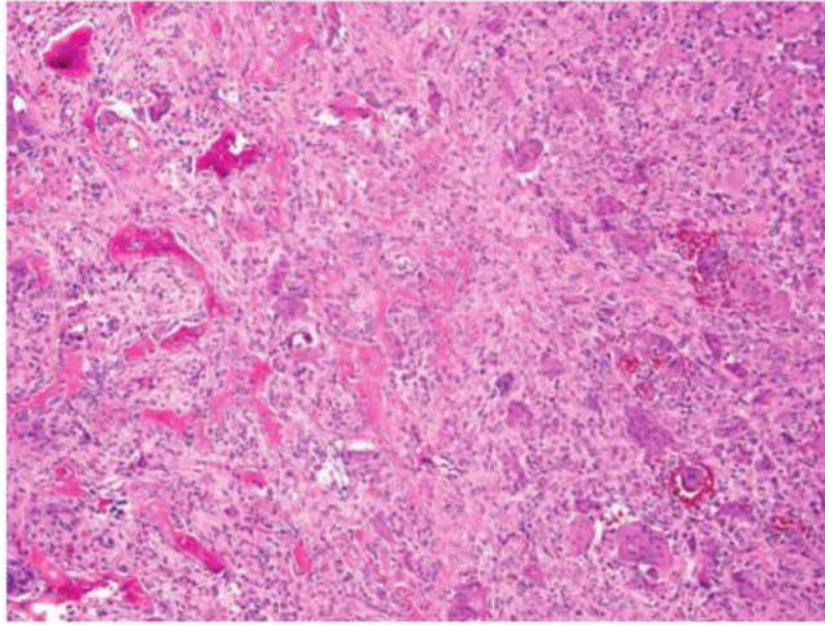
I memiliki fitur yang sama dengan sel induk mesenkim. Mereka mempunyai karakteristik yang menunjukkan bahwa mereka dapat mewakili diferensiasi awal menjadi osteoblas.

- Sel tipe II juga bersifat interstisial tetapi menyerupai keluarga monosit/makrofag dan dapat direkrut dari aliran darah tepi. Sel-sel ini adalah prekursor sel raksasa berinti banyak.
- Sel tipe III adalah sel raksasa berinti banyak. Mereka mempunyai banyak karakteristik osteoklas dan mempunyai morfologi serupa. Mereka memiliki enzim untuk resorpsi tulang, termasuk asam fosfatase tahan tartrat dan karbonat anhidrase tipe II.

Tingkat aktivitas yang signifikan untuk faktor pertumbuhan mirip insulin I dan II ditemukan pada sel tipe II dan tipe III tetapi tidak ada pada sel tipe I, yang menunjukkan bahwa faktor-faktor ini penting dalam pengembangan dan regulasi GCT. (Sobti et al, 2016)

Area nekrosis juga sering ditemukan pada *Giant Cell Tumor* (GCT). Beberapa GCT mungkin hampir seluruhnya nekrosis. Namun nekrosis tersebut tidak berhubungan dengan respon inflamasi (Unni et al., 2010).

Giant cell tumor (GCT) umumnya tidak menghasilkan matriks, tapi pembentukan tulang baru yang reaktif dapat terlihat (lihat Gambar 11). Kadang pembentukan tulang terlihat banyak sehingga dapat menyebabkan diagnosis yang keliru dengan osteosarkoma. Selain itu, GCT dapat menunjukkan pembentukan tulang baru ketika meluas ke jaringan lunak sekitarnya. Hal yang sama juga dapat terjadi ketika metastasis ke paru-paru. Beberapa nodul metastasis GCT bertransformasi sehingga terlihat seperti tulang matur (Unni et al., 2010). Perluasan tumor intravaskular dapat ditemukan pada bagian perifer GCTB. Keadaan ini biasanya ditemukan pada kasus GCT yang bermetastasis, walaupun tampaknya tidak berkorelasi dengan peningkatan risiko metastasis (WHO, 2013; Unni et al., 2010). Keterlibatan kapiler mungkin tidak signifikan pada perluasan intravaskular ini (Unni et al., 2010)







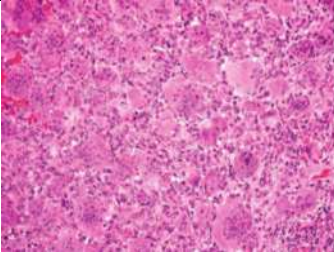
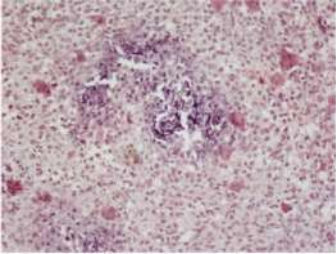
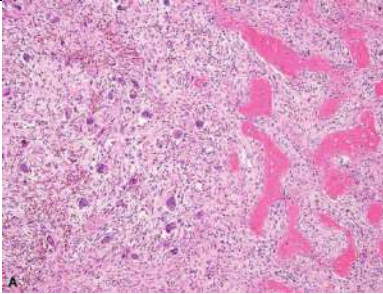
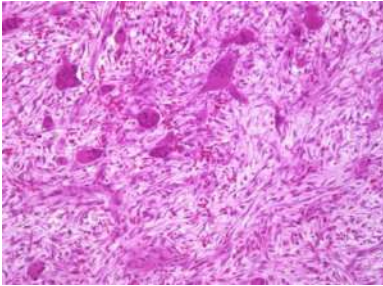
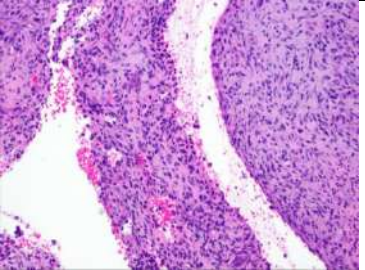
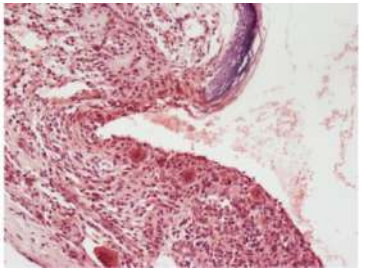
**Gambar 11. Gambaran histopatologi GCT yang menunjukkan pembentukan tulang reaktif.
(Unni et al., 2010)**

2.2.7 Diagnosis Banding

Berbagai tumor jinak dan ganas dapat menjadi diagnosis banding GCT. Beberapa di antaranya adalah chondroblastoma, brown tumor of hyperparatiroidism, dan aneurysmal bone cyst (Tabel 1) (Orosz & Athanasou, 2017; Sobti et al., 2016).

Tabel 1. Diagnosis banding giant cell tumor

	GCT	Chondroblastoma	Brown tumor of Hyperparatiroidism	Aneurysmal bone cyst
Usia	20-45 tahun, 10% pada dekade kedua	Anak-anak, remaja, dan dewasa muda (tulang matur)	Semua usia	5-20 tahun
Jenis Kelamin	Sedikit dominan pada wanita	Lebih sering pada laki-laki	Lebih sering pada wanita	53% pada wanita
Predileksi	Distal femur, proksimal tibia, proksimal humerus. distal radius	Biasanya di epifisis tulang panjang	Tulang wajah, klavikula, costae, pelvis, dan femur. Lokasi bisa > 1.	Proksimal dan distal femur, proksimal tibia, proksimal humerus, lumbal, dan servikal
Klinis dan histopatologi	Lesi berbatas tegas, litik, eksentrik, dan <i>fleshy</i> Terdiri dari banyak <i>osteoclast like giant cells</i> di antara sel mononuklear berbentuk bulat hingga spindle Tinggi aktivitas mitotik tanpa gambaran atipik	Makroskopik: Terdiri dari kartilago dengan area kalsifikasi fokal Mikroskopik: - Sel kondroblas uniformis, nukleus hiperkromatik dengan celah longitudinal (<i>coffee bean nucleus</i>) - Matriks kondrosteoid - Kalsifikasi berbentuk renda halus atau <i>chicken wire</i>	Klinis: - Serum kalsium meningkat Serum fosfat menurun Mikroskopik: - Fibrosis paratrabekular - Terdapat area fibrogenik yang mengandung sel-sel raksasa - Terlihat area penghasil osteoid yang menyerupai displasia fibrosa	Radiologi: Lesi osteolitik yang biasanya <i>multiloculated</i> Mikroskopik: - Banyak ruang kista berisi darah, dipisahkan septa fibrosa - Sel fibroblas berbentuk spindle dengan peningkatan aktivitas mitotik, tanpa gambaran atipik

<p>Gambar makroskopik</p>				
<p>Gambar histopatologi</p>			 <p>A</p> 	 

Gambar Radiologi



Zona radiolusen yang bersifat litik, ekspansil, dan eksentrik dengan zona transisi yang tajam atau disebut juga *'soap bubble appearance'*



Lesi litik, eksentrik, & berbatas tegas dengan lapisan tipis tulang sklerotik. Sering terlihat *'fluffy calcification'*.



Resorpsi tulang subperiosteal, *cyst-like appearance*



Gambaran radiolusen eksentrik, multiloculated pada metafisis tulang panjang, kebanyakan lesi *completely lytic*.

2.2.8 Tatalaksana

Pengangkatan tumor dengan kuretase adalah terapi yang paling sering digunakan saat ini. Kauterisasi kimia atau termal pada dinding kavitas dianjurkan. Eksisi total tumor dengan cangkang tulang di sekelilingnya dan periosteum kadang dapat menjadi pilihan, terutama jika tumor terletak di tulang yang kecil seperti fibula atau radius. Reseksi total dapat diindikasikan, bahkan pada lutut, walaupun dapat menyebabkan kehilangan fungsi sendi. Amputasi mungkin diperlukan untuk lesi destruktif yang luas (Unni et al, 2010).

Radiasi sebagai terapi primer atau tambahan kurang dapat diterima karena berpotensi mendorong transformasi ganas dan adanya pengakuan bahwa *Giant Cell Tumor* (GCT) tahan radiasi. Namun radiasi mungkin bisa dipersiapkan untuk pasien GCT yang tidak setuju dilakukan bedah eksisi. Ketika perubahan ganas terjadi, pengobatannya sama dengan yang diindikasikan untuk sarkoma radioresisten (Unni et al, 2010).

Selain itu dapat juga diberikan kemoterapi salah satunya dengan anti-RANKL. Sel-sel datia mengekspresikan mediator kunci osteoklastogenesis yaitu reseptor RANK. Reseptor tersebut kemudian distimulasi oleh RANKL yang disekresi oleh sel-sel stroma. Interaksi RANK dengan RANKL sebagian besar bertanggung jawab atas resorpsi tulang yang luas oleh tumor. Denosumab, antibodi monoklonal yang secara spesifik akan berikatan dengan RANKL, menghasilkan respon yang baik dan kemudian disetujui oleh FDA (Sobti et al, 2016).

Pilihan kemoterapi lain yang diberikan adalah bifosfonat. Laporan menunjukkan bahwa penggunaan topikal atau sistemik pamidronate atau zoledronate dapat menjadi terapi adjuvan baru bagi GCT. Bifosfonat bekerja dengan cara menargetkan sel datia tipe osteoklas dan menginduksi apoptosis sel tersebut. Hal itu kemudian akan membatasi perkembangan tumor (Sobti et al, 2016).

2.2.9 Prognosis

Pemantauan jangka panjang sangat penting dalam menilai hasil terapi *Giant Cell Tumor* (GCT). Setelah kuretase, rekurensi lokal terjadi pada 15 – 50% pasien, tergantung pada kelengkungan kuretase dan sifat terapi adjuvant yang digunakan. Rekurensi biasanya terlihat dalam 2 tahun. Metastasis paru terlihat pada 2% GCT, terjadi rata-rata 3 – 4 tahun setelah diagnosis primer (WHO, 2013).

Perubahan menjadi ganas diketahui dapat terjadi bertahun-tahun setelah pengobatan primer (Unni et al., 2010). Menurut WHO (2013), perubahan menjadi ganas atau keganasan sekunder terjadi pada <1% kasus. Sementara menurut penelitian yang dilakukan baru-baru ini persentase keganasan sekunder dapat mencapai 2,4% (Palmerini et al., 2019)