

## Tinjauan Onkogenesis dan Morfologi Glioblastoma Multiforme

Elvina Pangestu,<sup>1</sup> Meilany F. Durry,<sup>2</sup> Maria Sambuaga<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

<sup>2</sup>Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sam Ratulangi Manado, Indonesia

Penulis Korespondensi: [elvinampangestu@gmail.com](mailto:elvinampangestu@gmail.com)

**Abstract:** Glioblastoma Multiforme (GBM) is a brain tumor which in its oncogenic process involves many oncogenes. Recent studies have discussed new oncogenes that play roles in GBM oncogenesis. GBM also have a variety of microscopic appearances. The aim of this study is to review recent studies regarding GBM oncogenesis and morphology. The design of this study is literature review and PICOS framework as the selection criteria. Glioblastoma stem-cells (GSC) play an important role in the oncogenesis of GBM. GSC cell-surface markers, signaling pathways, components resulting from the hypoxic microenvironment, components that induce GBM vascularization and the presence of proteins that play a role in GBM oncogenesis. Abnormalities in GBM are located in 4 regulatory genes that cause rapid growth of GSC without the ability to stop, hence a tumor lesion appears. The morphology featured in this study are small cell GBM, giant cell GBM and epithelioid GBM. The diagnostic markers of GBM are nuclear necrosis, cell palisade, microvascular proliferation, atypical nuclei, and high mitotic.

**Keywords:** Oncogenesis; Morphology; Glioblastoma Multiforme

**Abstrak:** Glioblastoma Multiforme (GBM) merupakan sebuah tumor pada jaringan otak yang dalam proses onkogenesisnya melibatkan banyak onkogen. Banyak studi terkini yang membahas mengenai onkogen baru yang berperan dalam onkogenesis GBM. Tumor ini juga memiliki gambaran mikroskopik yang beragam. Penelitian ini bertujuan untuk meninjau studi terkini mengenai onkogenesis dan morfologi GBM. Desain penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah literature review dengan menggunakan kriteria seleksi PICOS framework. Glioblastoma stem-cells (GSC) memainkan peran yang penting dalam onkogenesis GBM. Cell-surface markers GSC, signaling pathways, komponen yang dihasilkan dari hypoxic microenvironment, komponen yang menginduksi vaskularisasi GBM serta protein-protein tertentu, merupakan faktor-faktor yang berperan dalam onkogenesis GBM. Abnormalitas pada GBM terletak pada 4 regulator gen dan menyebabkan terjadinya pertumbuhan GSC tanpa kemampuan untuk menghentikan pertumbuhan sehingga munculah sebuah lesi tumor. Pada morfologi mikroskopik ditemukan gambaran GBM small cell, GBM giant cell dan GBM epitelioid. Penanda diagnosis GBM adalah inti nekrosis, palisade sel, proliferasi mikrovaskular, inti atipik, serta jumlah aktivitas mitosis yang tinggi.

**Kata kunci:** Onkogenesis; Morfologi; Glioblastoma Multiforme

### PENDAHULUAN

Glioblastoma Multiforme (GBM) adalah sebuah tumor sistem saraf pusat yang menurut World Health Organization (WHO), diklasifikasikan sebagai tumor *grade IV*.<sup>1</sup> Tumor otak primer ini biasanya cepat

berujung pada kematian dan umumnya terdapat pada manusia dewasa, dengan *overall survival* (OS) 2-4 tahun untuk glioblastoma *isocitrate dehydrogenase mutant* (IDH-mut) dan 6 bulan hingga 2 tahun untuk glioblastoma *isocitrate dehydrogenase wild type* (IDH-wt).<sup>2,3</sup>

Menurut GLOBOCAN 2020, terdapat 308.102 kasus baru kanker otak dan sistem saraf pusat di seluruh dunia.<sup>4</sup> Glioblastoma merupakan tumor otak ganas yang paling umum karena bertanggung jawab atas 47,7% dari keseluruhan kasus tumor sistem saraf pusat (SSP) di Amerika Serikat dengan insiden 3,21 per 100.000 penduduk.<sup>5</sup> Indonesia sendiri belum ada data nasional mengenai epidemiologi GBM. Namun berdasarkan data dari tahun 2015-2018 di RSUP dr. Kariadi Semarang, terdapat 18 kasus GBM dengan 1 kasus usia < 20 tahun, 2 kasus usia 21-30 tahun, 6 kasus usia 41-50 tahun, 8 kasus usia 51-60 dan 1 kasus > 60 tahun.<sup>6</sup> Selain itu, berdasarkan data tahun 2014-2018 di RSUP Sanglah Denpasar, terdapat 45 kasus Glioblastoma (53,3%) dengan rentang usia 19-81 tahun.<sup>7</sup>

Pada GBM, banyak gen yang berperan dalam perkembangan tumor. Maka, studi dan pemahaman yang jelas mengenai perubahan genetik, epigenetik, identifikasi penanda molekuler dan laju pertumbuhan molekuler sangat penting untuk dapat memahami GBM mulai dari proses onkogenesis, diagnosis, proses perancangan tatalaksana kuratif yang paling sesuai hingga prognosis dari GBM.<sup>8-10</sup> Meskipun telah banyak studi mengenai gen yang berperan dalam onkogenesis GBM, banyak studi terkini menemukan adanya onkogen baru yang turut berperan dalam proses onkogenesis GBM seperti *Lysine Demethylase 4C* (KDM4C), *Fibroblast Activation Protein* (FAP) serta banyak onkogen lainnya. Dengan memahami onkogen-onkogen baru dalam GBM, dokter maupun peneliti dapat lebih mengenal GBM dan meneliti lebih lanjut mengenai etiologi, faktor risiko dan merancang tatalaksana GBM yang lebih efektif sehingga dapat mencegah, mengobati dan meningkatkan prognosis yang lebih baik bagi pasien GBM.<sup>11-15</sup>

Dalam mendiagnosis GBM, pemahaman terhadap morfologi sangatlah penting bagi dokter. Gambaran morfologi mikroskopik GBM adalah ditemukannya sel berbentuk poligonal sampai gelendong dengan sitoplasma asidofilik dan batas seluler yang tidak jelas. Namun, GBM memiliki gambaran morfologi yang bervariasi. Secara mikroskopik, dapat ditemukan adanya gambaran inklusi intranuklear, sel berinti banyak, invasi limfosit, neutrofil, makrofag dan gambaran sel nekrotik pada GBM. Pada kasus GBM lainnya dapat juga ditemukan bentuk sel yang menyerupai adiposit.<sup>16</sup> Dengan melakukan peninjauan mendalam

mengenai onkogen yang berperan dan pemahaman morfologi GBM, diharapkan dapat membantu proses diagnosis dan perencanaan tatalaksana yang efektif.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain studi *literature review*. Penelusuran jurnal pada penelitian ini dilakukan pada *database* Pubmed, ClinicalKey, dan Cochrane. Kata kunci yang digunakan pada pencarian jurnal adalah *Glioblastoma Multiforme AND (Oncogenesis OR Morphology)*. Literatur yang didapat kemudian diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi sesuai dengan PICOS *framework*, yaitu *population, intervention, comparator, outcome, dan study design* (Tabel 1).

## HASIL PENELITIAN

Berdasarkan hasil pencarian literatur dengan menggunakan kata kunci Glioblastoma Multiforme AND (Oncogenesis OR Morphology), didapatkan 2195 literatur dari database Pubmed, 603 literatur dari database Clinical Key, dan 5 literatur dari search engine Google. Setelah melakukan eksklusi duplikasi, skrining berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi serta proses critical appraisal, akhirnya jumlah literatur yang ditinjau pada penelitian ini berjumlah 12 literatur (Tabel 2). 7 literatur yang ditinjau dalam onkogenesis dan 5 literatur yang ditinjau dalam pembahasan morfologi.

**Tabel 1.** Kriteria Inklusi dan Eksklusi

<i>Population</i>	Sampel Glioblastoma Multiforme
<i>Intervention</i>	-
<i>Comparator</i>	-
<i>Outcome</i>	Penjelasan mengenai onkogenesis, dan gambaran morfologi Glioblastoma Multiforme
<i>Study design</i>	<i>Experimental study, Observational study, Review study, Full text pdf.</i>
Tahun publikasi	2019-2021
Bahasa	Inggris dan Indonesia

**Tabel 2.** Hasil Penelitian

No	Peneliti/ tahun	Judul Penelitian	Hasil Penelitian
1.	Vieira de Castro J et al. 2020 <sup>17</sup>	<i>Exploiting the Complexities of Glioblastoma Stem Cells: Insights for Cancer Initiation and Therapeutic Targeting</i>	Antibodi A2B5 berperan dalam pembentukan neurosfer secara in vitro dan menginisiasi tumor secara in vivo. ST8SIA3, dapat meningkatkan imunoreaktivitas dari A2B5, proliferasi, migrasi, dan klonogenisitas dari sel GBM in vitro. <i>Cluster of Differentiation-90</i> (CD90) merupakan penanda GBM karena 100% dari sel CD133+ pada GBM mengekspresikan sel CD90 dan ditemukan secara signifikan lebih tinggi pada <i>high-grade</i> glioma dibandingkan pada <i>low-grade</i> glioma. Integrin-A6 (ITGA6) berperan pada <i>self-renewal</i> dan pemeliharaan GSC serta merupakan reseptor yang meregulasi pemeliharaan GSC dan pertumbuhan neural stem cells (NSC). <i>L1 Cell Adhesion Molecule</i> (L1CAM) pada glioma mengalami overekspresi dan memainkan peran pada invasi GSC. <i>S1 Calcium Binding Protein A4</i> merupakan <i>central node</i> dari jaringan molekuler yang mengatur transisi epitelial ke mesenkimal dari GBM. Reseptor Notch (NOTCH1-4), ligannya (JAG1/2 dan DLL1/3/4) dan muara dari Notch <i>pathway</i> yaitu gen HES 1 dan HES 2 mengalami overekspresi pada glioblastoma. WNT <i>pathway</i> teraktivasi pada GSC dan NSC, juga mengalami disregulasi pada GSC dan berujung pada overaktivasi WNT pada GSC. WNT6 meningkatkan kemampuan <i>self-renewal</i> GSC. WNT5a diregulasikan oleh PAX6/DLX5 yang berujung pada diferensiasi GSC menjadi sel yang menyerupai endotel yang berperan penting dalam mendukung pertumbuhan dan invasi GBM serta kemampuan <i>self-renewal</i> GSC. WNT3a meningkat pada GSC namun bila WNT3a pada GSC diredam maka akan mengurangi kapasitas klonogenik GSC. Aktivator WNT/B-catenin <i>pathway</i> yaitu PLAGL2, mempromosikan kemampuan <i>self-renewal</i> dari GSC dan berperan menekan diferensiasi GSC. <i>Sonic Hedgehog Pathway</i> teraktivasi pada GBM primer dan pada glioma cell lines yang mengakibatkan overekspresi dari molekul <i>drug efflux</i> , MGMT, dan BMI1. Target dari SHH <i>pathway</i> yaitu GLI1 ( <i>glioma-associated transcription factor 1</i> ) diidentifikasi pada GBM. GLI1 merupakan modulator gen <i>stemness-cell</i> dan gen <i>self-renewal</i> dari CD133+ pada GSC, dan berperan penting dalam tumorigenesis. <i>Signal Transducer and Activator of Transcription-3</i> (STAT3) <i>Pathway</i> berperan penting dalam perkembangan SSP, pemeliharaan <i>stem cell</i> , proliferasi dan tumorigenesis. Bersama sengan integrin-A6 dan TET3, STAT3 meregulasi DNA <i>cytosine 5'-hydroxymethylation</i> pada gen yang penting untuk GSC, mempromosikan tumorigenesis hingga resistensi terapi. Sel endotel CD34+ memproduksi bFGF, TGF-B, nitrit oksida, mengaktifkan SHH dan Notch <i>pathway</i> . Protein laminin dari matriks ekstraselular diketahui dapat menginduksi <i>self-renewal</i> dari GSC. Protein tenasin-c memodulasi sekretom GSC yang meningkatkan ekspresi dari faktor-faktor angiogenik.
2.	Shi Y et al. 2021 <sup>18</sup>	<i>Oncogenesis, Microenvironment Modulation and Clinical Potentiality of FAP in Glioblastoma: Lessons Learned from Other Solid Tumors</i>	<i>Fibroblast Activation Protein</i> mengalami peningkatan atau overekspresi pada GBM. <i>Fibroblast Activation Protein</i> memediasi <i>extracellular signal regulated kinase</i> (ERK)/RAS <i>pathway</i> yang mempromosikan progresi dan invasi tumor. <i>Fibroblast Activation Protein</i> juga menekan PTEN hingga gagal menghambat PI3K/AKT <i>pathway</i> yang berperan dalam proliferasi dan invasi sel. <i>Fibroblast Activation Protein</i> mempromosikan invasi GBM melalui pencernaan brevicin. <i>Fibroblast Activation Protein</i> di co-ekspresikan dengan CD90 yang mengoperasikan invasi sel GBM.

3.	Feng X et al. 2021 <sup>19</sup>	<i>Hypoxia-induced acetylation of PAK1 enhances autophagy and promotes brain tumorigenesis via phosphorylating ATG5</i>	Hipoksia mempromosikan ELP3-mediated acetylation dari PAK1 yang menekan dimerisasi PAK1 sehingga meningkatkan aktivitas PAK1, mengakibatkan fosforilasi ATG5 pada T101 yang dimediasi oleh PAK1. PAK1 dan ATG5 (101) meningkatkan kemampuan autofagi pada GBM. Ketika 3-methyladenine (3-MA), inhibitor autofagi diberikan pada sel GBM yang mengalami overekspresi PAK1, 3-MA menekan pertumbuhan sel yang dimediasi oleh PAK1. Ketika ATG5, sebuah komponen penting autofagi dihilangkan terjadi inhibisi pertumbuhan sel U87 yang dimediasi oleh PAK1. PAK1 berpotensi meningkatkan kemampuan autofagi yang dibutuhkan pada perkembangan PAK1-mediated GBM. PAK1 meningkatkan kemampuan autofagi dalam keadaan hipoksia, dimana sel GBM mengorbankan dirinya untuk menjadi makanan bagi sel GBM sekitar.
4.	Virtuoso A et al. 2021 <sup>23</sup>	<i>The Glioblastoma Microenvironment: Morphology, Metabolism, and Molecular Signature of Glial Dynamics to Discover Metabolic Rewiring Sequence</i>	HIF1 dan NF- $\kappa$ B yang berperan memicu disfungsi mitokondria dan glikolisis aerobik, menekan kemampuan autofagi dan degradasi lisosomal melalui pelepasan piruvat dan laktat. Overekspresi STAT3 berperan dalam sifat resistensi radioterapi, pembentukan luka, angiogenesis dan invasi tumor.
5.	Piperi C et al. 2019 <sup>20</sup>	<i>Pivotal Role of STAT3 in Shaping Glioblastoma Immune Microenvironment</i>	STAT3 sangat dibutuhkan untuk proliferasi, transisi mesenkimal dan invasi dari GBM. Fosforilasi STAT3 juga diasosiasikan dengan fenotip GSC dan evasi imun dengan meregulasi <i>microenvironment</i> tumor.
6.	Lee DH et al. 2021 <sup>21</sup>	<i>Histone demethylase KDM4C controls tumorigenesis of glioblastoma by epigenetically regulating p53 and c-Myc</i>	KDM4C yang mengalami peningkatan ekspresi pada GBM. Ekspresi KDM4C berhubungan dengan ekspresi c-Myc yang berfungsi untuk mentranskripsi gen. KDM4C juga berikatan dengan promotor c-Myc dan menginduksi ekspresi c-Myc. KDM4C menekan fungsi pro-apoptosis dari p53.
7.	Chen Y et al. 2020 <sup>22</sup>	<i>Wnt-Induced Stabilization of KDM4C Is Required for Wnt/<math>\beta</math>-Catenin Target Gene Expression and Glioblastoma Tumorigenesis</i>	Aktivasi Wnt menstabilisasi KDM4C yang merupakan komponen mayor pada pengaktifan kompleks transkripsi B-catenin/TCF sehingga KDM4C sangat diperlukan pada pertumbuhan dan tumorigenesis sel yang diinduksi oleh Wnt
8.	Bestari R. dan Indra S. 2020 <sup>24</sup>	<i>Recurrent Glioblastoma Multiforme (case report)</i>	Secara mikroskopis, GBM ditandai dengan adanya aktivitas mitosis yang tinggi, proliferasi mikrovaskular dan nekrosis. Penelitian ini juga melaporkan bahwa melalui pemeriksaan histopatologi dalam penelitian mereka, GBM menampilkan gambaran mikroskopis berupa adanya Sel Datia dan proliferasi <i>small blue round cell</i> . Keganasan GBM meningkat sejalan dengan meningkatnya derajat atipik, hiperkromatosis nuklear, peningkatan indeks mitotik, adanya area nekrotik dan adanya pembuluh darah atipikal.

9.	Mikkelsen VE et al. 2020 <sup>25</sup>	<i>The histological representativeness of glioblastoma tissue samples</i>	Morfologi mikroskopis GBM yaitu, adanya nekrosis sel, palisade sel, proliferasi mikrovaskular, inti atipik, aktivitas mitosis, hemoragik, <i>pseudorosettes</i> , <i>subpial clustering</i> , infiltrasi limfosit dan diferensiasi <i>small cell</i> . Gambaran mikroskopik yang wajib dimiliki oleh <i>tumor grade IV</i> yang dalam hal ini GBM adalah adanya proliferasi mikrovaskular dan nekrosis.
10.	Wang S et al. 2020 <sup>26</sup>	<i>Clinicopathologic features and prognosis of epithelioid glioblastoma</i>	Gambaran histologi GBM epiteloid yaitu, adanya sel epiteloid atau raboid yang bersifat eosinofilik nonadesif dengan inti yang menonjol, gambaran nekrosis difus dan mitosis yang tinggi serta terdapat proliferasi mikrovaskuler. Secara makroskopik GBM memiliki diameter yang bervariasi berkisar antara 1-6 cm dengan rata-rata diameter berukuran 3,5 cm. Semua sampel tumor GBM pada penelitian ini (33 sampel) terletak pada hemisfer serebral dan 79% (26 sampel) diantaranya telah menginvasi korteks serebral.
11.	Yadav AK et al. 2020 <sup>27</sup>	<i>Small cell glioblastoma multiforme: a case series and clinicopathological update</i>	<i>Small cell</i> GBM adalah sel glia berbentuk bundar hingga lonjong dengan perbandingan inti dan sitoplasma yang tinggi serta inti yang hiperkromatik, aktivitas mitosis dan apoptosis yang tinggi, terdapat gambaran nekrosis dan proliferasi mikrovaskular. Tumor GBM pada penelitian ini muncul soliter dan ada yang muncul multifokal. Berdasarkan lokasi, tumor soliter ada yang muncul pada lobus temporal kanan, lobus temporal kiri dan lobus parieto-oksipital kiri sedangkan tumor multifokal muncul pada lobus frontal parietal kiri dan lobus oksipital serta pada lobus parietal kiri dan lobus oksipital. Ukuran diameter tumor GBM pada penelitian ini bervariasi antara 1-10,3 cm.
12.	Ogawa K et al. 2019 <sup>28</sup>	<i>Giant cell glioblastoma is a distinctive subtype of glioma characterized by vulnerability to DNA damage</i>	<i>Giant cell</i> GBM memiliki batas sel yang tegas dengan invasi kurang dari 2 mm walaupun terdapat infiltrasi pada jaringan otak sekitar. Penelitian ini juga melaporkan adanya area <i>focal sarcomatous</i> pada semua kasus giant cell GBM pada penelitian ini.

## BAHASAN

### Onkogenesis Glioblastoma Multiforme

Sebuah tumor dalam hal ini GBM dimulai karena adanya abnormalitas pada 4 regulator gen yang menyebabkan pertumbuhan terus menerus dari suatu sel namun tanpa mekanisme yang dapat menghentikan pertumbuhan tersebut. Pada GBM, GSC memainkan peran yang penting dalam inisiasi, progresi hingga resistensi glioblastoma terhadap terapi. Mulai dari cell-surface markers dari GSC, signaling pathways, komponen yang dihasilkan dari hypoxic microenvironment dan komponen yang menginduksi vaskularisasi GBM, serta protein-protein yang berperan seperti fibroblast activation protein (FAP) dan Lysine Demethylase 4C (KDM4C). Karena GSC kehilangan kemampuan untuk memperbaiki kerusakan pada dirinya sendiri (DNA repair),

semua komponen dan abnormalitas pada signaling pathways terjadi. Hal ini menyebabkan terjadinya pertumbuhan terus menerus dari GSC tanpa kemampuan untuk menghentikan pertumbuhan sehingga munculah sebuah lesi tumor GBM.<sup>17-22</sup>

Pada GBM, *cell surface markers* GSC diketahui berperan dalam onkogenesis. Walaupun secara mekanisme belum mampu menjelaskan peran mereka dalam onkogenesis, namun *cell surface markers* ini mengalami overekspresi pada GBM dan diketahui menghasilkan komponen-komponen yang mendukung onkogenesis. Penanda molekuler seperti Antibodi monoklonal A2B5, CD90, ITGA6, L1CAM, S100A4 merupakan *cell surface markers* yang diketahui mengalami overekspresi pada GBM dan berperan pada pertumbuhan GBM, *self-renewal* GSC, pemeliharaan GSC, menghambat kerja supresor tumor, serta

mengatur transisi epitelial ke mesenkimal dari GBM.<sup>17</sup>

Untuk bertahan hidup, sebuah tumor perlu memiliki mekanisme pertumbuhan sendiri. Glioblastoma diketahui memanfaatkan *signaling pathways* normal untuk bertumbuh. *Signaling pathways* yang biasanya menjadi jalur pertumbuhan GBM antara lain; Notch *pathway*, WNT *pathway*, SHH *pathway*, PI3K/AKT *pathway* dan STAT3 *pathway*. Peningkatan aktivitas pada *pathways* ini sehubungan dengan onkogen yang mengalami overekspresi pada GBM. Notch *pathway* meningkatkan ekspresi JAG1/2, DLL1/3/4, gen HES1 dan gen HES 2 pada GBM. WNT *pathway* berperan mendukung pertumbuhan dan invasi GBM serta kemampuan *self-renewal* dari GSC. Aktivasi SHH *pathway* mengakibatkan overekspresi dari molekul *drug efflux*, MGMT, BMI1 dan GLI1 yang diidentifikasi pada GBM. GLI1 merupakan modulator gen stemness cell dan *self-renewal* GSC. PI3K/AKT *pathway* juga mengalami peningkatan regulasi pada GSC yang menyebabkan tingginya index proliferasi dan survival GSC.<sup>17</sup> *Signal Transducer and Activator of Transcription-3 (STAT3) Pathway* memiliki peran penting pada proliferasi dan tumorigenesis.<sup>17</sup> Overekspresi STAT3 juga berperan dalam sifat resistensi radioterapi, pembentukan luka, angiogenesis dan invasi tumor.<sup>23</sup> Piperi C et al menjelaskan bahwa aktivasi STAT 3 meregulasi transisi epitelial ke mesenkimal dan berperan dalam progresi GBM. STAT3 juga diinduksi oleh HIF-1 pada keadaan hipoksia, sehingga meningkatkan pembentukan tube endotel. Aktivasi STAT3 meningkatkan transkripsi matrix metalloproteinase-9 (MMP9), MMP-2, *focal adhesion kinase* (FAK), dan fascin-1, yang diketahui merupakan faktor-faktor pro-invasif pada GBM. STAT3 menginduksi transkripsi miR-182-5p, yang menurunkan regulasi pensinyalan protocadherin-8 (PCDH18) sehingga mempromosikan migrasi dan invasi GBM. Bersama dengan integrin-A6 dan TET3, STAT3 meregulasi DNA *cytosine 5'-hydroxymethylation* pada gen yang penting untuk GSC, mempromosikan tumorigenesis hingga resistensi terapi.<sup>17,20</sup> Ketika STAT3 diinhibisi, terjadi penurunan proliferasi dari GSC dan penurunan pembentukan neurosfer.<sup>17</sup>

Sebuah tumor tidak akan mampu bertumbuh tanpa adanya suplai oksigen dan nutrisi sehingga sebuah tumor memerlukan kemampuan pembentukan pembuluh darah. Angiogenesis merupakan sebuah fitur penting

pada GBM. Menurut Vieira de Castro J et al, mayoritas GSC terletak pada daerah vaskular dari GBM serta pada daerah lingkungan GBM yang meregulasi asupan nutrisi dan oksigen. Glioblastoma stem-cells ini mempertahankan kontak yang erat dengan sel endotel CD34+. Sel endotel CD34+ ini berperan penting pada patofisiologi GBM dimana sel endotel ini memproduksi bFGF, TGF- $\beta$ , nitrit oksida, mengaktifkan SHH dan Notch *pathway*. Protein laminin dari matriks ekstraselular yang banyak ditemukan pada daerah vaskularisasi tumor, juga diketahui dapat menginduksi *self-renewal* dari GSC. Protein tenasin-c memodulasi sekretom GSC yang akhirnya meningkatkan ekspresi dari faktor-faktor angiogenik.<sup>17</sup> Sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Vieira de Castro J et al, Virtuoso A et al juga melaporkan bahwa hipoksia dapat mempromosikan angiogenesis melalui ekspresi HIFs. Gen HIF2-a dan banyak gen regulator HIF banyak diekspresikan oleh GSC. Glioblastoma stem-cells yang terdapat pada daerah hipoksia memiliki kadar HIF2-a dan molekul pro-inflamasi (NF-kB, P2RX7 dan CXCR4) yang tinggi, serta meningkatkan invasi dan kemampuan migrasi GBM.<sup>17,23</sup> Virtuoso A et al juga menambahkan bahwa HIF1 dan NF-kB juga berperan memicu disfungsi mitokondria dan glikolisis aerobik, autofagi dan degradasi lisosomal melalui pelepasan piruvat dan laktat.<sup>23</sup> Feng X et al menambahkan bahwa keadaan hipoksia juga menginduksi kemampuan autofagi GBM. Hipoksia mempromosikan ELP3-mediated acetylation dari PAK1 yang menekan dimerisasi PAK1 sehingga meningkatkan aktivitas PAK1. Hal ini mengakibatkan fosforilasi ATG5 pada T101 yang dimediasi oleh PAK1. PAK1 dan ATG5 (101) meningkatkan kemampuan autofagi pada GBM dan juga dibutuhkan pada tumorigenesis GBM dengan mempromosikan pembentukan autofagosom. PAK1 berpotensi meningkatkan kemampuan autofagi yang dibutuhkan pada perkembangan PAK1-mediated GBM. Kemampuan autofagi sangat diperlukan bagi sel GBM dalam kondisi hipoksia. Saat dalam keadaan kekurangan nutrisi, sel GBM akan mengorbankan diri menjadi makanan bagi sel GBM lainnya.<sup>19</sup>

*Fibroblast Activation Protein (FAP)* merupakan salah satu onkogen yang tergolong baru dalam studi onkogenesis GBM. Berdasarkan penelitian Shi Y et al, *Fibroblast Activation Protein* mengalami overekspresi pada GBM. FAP merupakan penanda *cancer-associated fibroblast (CAF)* yang memiliki

aktivitas tumorigenesis. FAP berperan mempromosikan pertumbuhan dan invasi tumor melalui hidrolisis molekul seperti brevican dan dengan menargetkan *fibroblast growth factor 21* (FGF21). Peningkatan regulasi FAP terjadi akibat aktivitas autokrin maupun parakrin dari TGFB *signaling* dan transkripsi faktor mesenkimal seperti TWIST1. Pada matriks ekstraseluler, FAP secara tidak langsung meningkatkan proliferasi dan migrasi sel dengan memediasi ERK/RAS *pathway*. Melalui jalur ERK/RAS, FAP juga menghambat fungsi PTEN. FAP juga meregulasi proliferasi dan invasi GBM secara langsung pada matriks intraseluler yaitu melalui PI3K/AKT *pathway* dan dengan meregulasi transkripsi gen yang berperan pada siklus sel. FAP banyak terdapat pada daerah proliferasi vaskular GBM. Sayangnya peran FAP pada angiogenesis GBM masih membutuhkan penelitian lebih lanjut.<sup>18</sup>

*Lysine Demethylase 4C* (KDM4C) juga merupakan onkogen yang mengalami overekspresi pada GBM. Berdasarkan penelitian Lee DH et al. Ekspresi KDM4C meningkatkan ekspresi c-Myc, sebuah faktor transkripsi gen yang berperan pada progresi dan proliferasi sel. KDM4C juga menekan kemampuan apoptosis p53.<sup>21</sup>

### Morfologi Glioblastoma Multiforme

Terdapat berbagai sub tipe GBM dengan gambaran morfologi yang berbeda-beda. Mikkelsen VE et al pada penelitiannya atas 106 kasus baru GBM yang diidentifikasi secara histopatologik dan dengan imunohistokimia menggambarkan ciri morfologi mikroskopik dari GBM yaitu adanya inti nekrosis, palisade sel, proliferasi mikrovaskular, inti atipik, aktivitas mitosis yang tinggi, *hemorrhages*, *pseudorosettes*, *subpial clustering*, infiltrasi limfosit, dan diferensiasi *small cell*.<sup>25</sup> Temuan ini sejalan dengan gambaran morfologi yang digambarkan oleh Bestari R dan Indra S yaitu adanya proliferasi *small blue round cell*. Bestari R dan Indra S juga menemukan adanya gambaran sel Datia, sel nekrotik.<sup>24</sup> Yadav AK et al pada penelitiannya dengan metode imunohistokimia juga menemukan gambaran *small cell* dan menjelaskan bahwa *small cell* GBM memiliki gambaran bentuk sel glia yang bundar hingga lonjong dengan perbandingan inti dan sitoplasma yang tinggi serta inti yang hiperkromatik, adanya aktivitas mitosis, gambaran nekrosis, proliferasi mikrovaskular. Uniknya Yadav AK

et al melaporkan adanya aktivitas apoptosis yang tinggi pada case series yang dilaporkannya.<sup>27</sup>

Berbeda dengan tiga penelitian sebelumnya yang menggambarkan gambaran GBM *small cell*, Wang S et al pada penelitiannya terhadap 33 kasus GBM yang diidentifikasi dengan imunohistokimia melaporkan adanya gambaran GBM epiteloid yang digambarkan dengan adanya sel epiteloid atau raboid yang bersifat eosinofilik nonadesif dengan inti yang menonjol, gambaran nekrosis difus dan mitosis yang tinggi serta terdapat proliferasi mikrovaskuler.<sup>26</sup> Ogawa K et al juga pada penelitiannya dengan metode imunohistokimia memiliki temuan yang berbeda yaitu, gambaran GBM *giant cell* yaitu adanya sel raksasa yang memiliki batas yang tegas dan invasi yang minim serta adanya *focal sarcomatous areas* sebagai fitur tambahan dari giant cell GBM.<sup>28</sup>

Temuan-temuan morfologi mikroskopik pada penelitian-penelitian di atas sejalan dengan teori bahwa penanda diagnosis dari GBM adalah proliferasi mikrovaskular dan/atau nekrosis yang menonjol, adanya sel glia yang sangat anaplastik, dan aktivitas mitosis. Sayangnya, morfologi makroskopik hampir tidak dibahas pada penelitian-penelitian ini selain oleh Yadav AK et al dan Wang S et al yang melaporkan ukuran diameter tumor GBM yang berkisar antara 1-10,3 cm.<sup>26,27</sup>

### SIMPULAN

Onkogenesis GBM terjadi ketika terdapat abnormalitas pada 4 regulator gen yang berdampak pada abnormalitas pada jalur pensinyalan (Notch, WNT, SHH, PI3K/AKT *pathway*), serta overekspresi dari onkogen (FAP, KDM4C, GLI1) yang dapat meningkatkan pertumbuhan tumor dan atau menekan kemampuan apoptosis. Hal ini menyebabkan munculnya lesi tumor GBM. Untuk memenuhi kebutuhan nutrisi, GBM mengaktifasi faktor pro-angiogenik (HIF, CD34+, bFGF, TGFB, nitrit oksida, tenesin-c) yang berperan dalam pembentukan pembuluh darah. Penanda molekuler seperti A2B5, CD90, ITGA6, L1CAM, S100A4, diketahui mengalami overekspresi pada GBM dan berperan pada onkogenesis GBM

Glioblastoma Multiforme memiliki sub tipe morfologik yang beragam, yang digolongkan berdasarkan bentuk sel astrosit GBM (*small cell*, *giant cell* dan astrosit

berbentuk epitel). Secara makroskopis, diameter GBM berkisar antara 1-10,3 cm. Selain dilihat dari bentuk sel astrosit, gambaran morfologik yang paling khas pada GBM ialah adanya inti nekrosis, palisade sel, proliferasi mikrovaskular, inti atipik, serta jumlah aktivitas mitosis yang tinggi.

### Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan pada studi ini.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Weltgesundheitsorganisation. WHO classification of tumours of the central nervous system. Revised 4th edition. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, editor. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2016. 408 hlm. (World Health Organization classification of tumours).
2. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, dkk. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa043330>. Massachusetts Medical Society; 2009 [dikutip 3 September 2021]. Tersedia pada: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa043330>
3. Margeta M, Perry A. The Central Nervous System. Dalam: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. Tenth Edition. Philadelphia: Elsevier;
4. Globocan 2020 World Fact Sheets.pdf [Internet]. [dikutip 29 Oktober 2021]. Tersedia pada: <https://gco.iarcfr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
5. Glioblastoma Multiforme – Symptoms, Diagnosis and Treatment Options [Internet]. [dikutip 31 Agustus 2021]. Tersedia pada: <https://www.aans.org/>
6. Ardhini R, Tugaworo D. Epidemiology of primary brain tumors in dr. Kariadi Hospital Semarang in 2015-2018. Hadiyanto, Budi Warsito, Maryono, editor. E3S Web Conf. 2019;125:16004.
7. Parastuta IKY, Sriwidayanti NP, Ekawati NP, Saputra H. GAMBARAN KLINIKOPATOLOGI TUMOR GLIATAHUN 2014- 2018 DIRSUP SANGLAH DENPASAR. E-Jurnal Medika Udayana. 23 Juli 2020;9(7):7-11.
8. Willis R. Targeted Cancer Therapy: Vital Oncogenes and a New Molecular Genetic Paradigm for Cancer Initiation Progression and Treatment. IJMS. 14 September 2016;17(9):1552.
9. Parker NR, Khong P, Parkinson JF, Howell VM, Wheeler HR. Molecular Heterogeneity in Glioblastoma: Potential Clinical Implications. Front Oncol. 3 Maret 2015;5:55.
10. Qazi MA, Vora P, Venugopal C, Sidhu SS, Moffat J, Swanton C, dkk. Intratumoral heterogeneity: pathways to treatment resistance and relapse in human glioblastoma. Annals of Oncology. Juli 2017;28(7):1448-56.
11. Wang R, Zhang S, Chen X, Li N, Li J, Jia R, dkk. EIF4A3-induced circular RNA MMP9 (circMMP9) acts as a sponge of miR-124 and promotes glioblastoma multiforme cell tumorigenesis. Mol Cancer. 23 November 2018;17(1):166.
12. Hu B, Wang Q, Wang YA, Hua S, Sauv C-EG, Ong D, dkk. Epigenetic Activation of WNT5A Drives Glioblastoma Stem Cell Differentiation and Invasive Growth. Cell. 17 November 2016;167(5):1281-1295.e18.
13. Benitez JA, Ma J, D'Antonio M, Boyer A, Camargo MF, Zanca C, dkk. PTEN regulates glioblastoma oncogenesis through chromatin-associated complexes of DAXX and histone H3.3. Nat Commun. 12 Mei 2017;8:15223.
14. Song Y, Jiang Y, Tao D, Wang Z, Wang R, Wang M, dkk. NFAT2-HDAC1 signaling contributes to the malignant phenotype of glioblastoma. Neuro Oncol. 11 Januari 2020;22(1):46-57.
15. Singh A, Srivastava N, Yadav A, Ateeq B. Targeting AGTR1/NF-κB/CXCR4 axis by miR-155 attenuates oncogenesis in glioblastoma. Neoplasia. Oktober 2020;22(10):497-510.
16. Urbańska K, Sokółowska J, Szmiedt M, Sysa P. Glioblastoma multiforme – an overview. Contemp Oncol (Pozn). 2014;18(5):307-12.
17. Vieira de Castro J, Gonçalves CS, Hormigo A, Costa BM. Exploiting the Complexities of Glioblastoma Stem Cells: Insights for Cancer Initiation and Therapeutic Targeting. IJMS. 25 Juli 2020;21(15):5278.
18. Shi Y, Kong Z, Liu P, Hou G, Wu J, Ma W, dkk. Oncogenesis, Microenvironment Modulation and Clinical Potentiality of FAP in Glioblastoma: Lessons Learned from Other Solid Tumors. Cells. 10 Mei 2021;10(5):1142.
19. Feng X, Zhang H, Meng L, Song H, Zhou Q, Qu C, dkk. Hypoxia-induced acetylation of PAK1 enhances autophagy and promotes brain tumorigenesis via phosphorylating ATG5. Autophagy. 4 Maret 2021;17(3):723-42.
20. Piperi C, Papavassiliou KA, Papavassiliou AG. Pivotal Role of STAT3 in Shaping Glioblastoma



- Immune Microenvironment Cells. 6 November 2019;8(11):1398.
21. Lee DH, Kim GW, Yoo J, Lee SW, Jeon YH, Kim SY, dkk. Histone demethylase KDM4C controls tumorigenesis of glioblastoma by epigenetically regulating p53 and c-Myc. *Cell Death Dis.* 18 Januari 2021;12(1):89.
  22. Chen Y, Fang R, Yue C, Chang G, Li P, Guo Q, dkk. Wnt-Induced Stabilization of KDM4C Is Required for Wnt/ $\beta$ -Catenin Target Gene Expression and Glioblastoma Tumorigenesis. *Cancer Res.* 1 Maret 2020;80(5):1049–63.
  23. Virtuoso A, Giovannoni R, De Luca C, Gargano F, Cerasuolo M, Maggio N, dkk. The Glioblastoma Microenvironment: Morphology, Metabolism, and Molecular Signature of Glial Dynamics to Discover Metabolic Rewiring Sequence. *IJMS.* 24 Maret 2021;22(7):3301.
  24. Bestari R, Indra S. Recurrent Glioblastoma Multifforme. *JKA [Internet].* 14 Januari 2020 [dikutip 31 Desember 2021];9(1S). Tersedia pada: <http://jurnal.fk.unand.ac.id/index.php/jka/article/view/1176>
  25. Mikkelsen VE, Solheim O, Salvesen Ø, Torp SH. The histological representativeness of glioblastoma tissue samples. *Acta Neurochir.* Juli 2021;163(7):1911–20.
  26. Wang S, He Q, Zhang Q, Guan B, Zhou X. Clinicopathologic features and prognosis of epithelioid glioblastoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2020;13(7):1529–39.
  27. Yadav AK, Madan R, Chatterjee D, Dhiman S, Goyal S, Kumar N, dkk. Small cell glioblastoma multiforme: a case series and clinicopathological update. *CNS Oncol.* 1 Desember 2020;9(4):CNS63.
  28. Ogawa K, Kurose A, Kamataki A, Asano K, Katayama K, Kurotaki H. Giant cell glioblastoma is a distinctive subtype of glioma characterized by vulnerability to DNA damage. *Brain Tumor Pathol.* Januari 2020;37(1):5–13.