

Potensi Ekspresi Wilms Tumor 1 (WT1) untuk Membedakan Tumor Vaskular dengan Malformasi Vaskular

Risya Amelia Rahmawanti,
Yai Dwina Billianti
Susanto, Riesye Arisanty

Departemen Patologi Anatomi,
Fakultas Kedokteran Universitas
Indonesia, Jakarta
RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo
Jakarta

Penulis korespondensi: dr. Risya Amelia
Rahmawanti
Departemen Patologi Anatomi, Fakultas
Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta

ABSTRAK

Diagnosis lesi vaskular masih menjadi tantangan bagi klinisi dan dokter spesialis patologi anatomi (Sp.PA). Salah satu pusat rujukan lesi vaskular di Amerika Serikat melaporkan hanya 53% kasus dirujuk dengan diagnosis yang tepat. Berdasarkan klasifikasi *International Society for the Study of Vascular Anomalies* (ISSVA) 2025 lesi vaskular dibedakan menjadi dua kelompok besar, yakni tumor vaskular dan malformasi vaskular. Kedua entitas tersebut penting untuk dibedakan karena memiliki prognosis dan penatalaksanaan yang berbeda. Klasifikasi ISSVA disusun oleh tim multidisiplin untuk menjawab tantangan diagnosis melalui skema dan glosarium lesi vaskular yang dapat digunakan berbagai kalangan. Wilms Tumor 1 (WT1), yang telah dikenal sebelumnya sebagai gen penekan tumor pada nefroblastoma, memiliki aktivitas beragam termasuk peran proteinnya dalam kondisi hipoksia dan aktivasi *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Studi lebih lanjut yang menganalisis ekspresi WT1 melalui pemeriksaan imunohistokimia mendapatkan hasil pulasan positif pada tumor vaskular, sedangkan pada malformasi vaskular pulasan umumnya negatif atau lemah. Dengan demikian ekspresi WT1 merupakan biomarker potensial dalam membedakan tumor vaskular dari malformasi vaskular.

Kata kunci:

Lesi vaskular, tumor vaskular, malformasi vaskular, klasifikasi ISSVA, WT1

PENDAHULUAN

Lesi vaskular mencakup berbagai entitas patologis dengan karakteristik yang beragam. Salah satu tantangan utama dalam diagnosis lesi vaskular adalah membedakan antara malformasi vaskular dan tumor vaskular, karena dapat memberikan gambaran klinis dan histopatologi yang mirip. Kesalahan dalam klasifikasi dapat meningkatkan risiko pendekatan terapeutik yang salah dan membahayakan pasien.¹ Studi pada tahun 2015 yang melibatkan tim multidisiplin *Helsinki Children's Hospital* mendapatkan bahwa diagnosis rujukan tumor vaskular didiagnosis secara benar pada 89,2% kasus, sementara malformasi vaskular didiagnosis secara benar hanya pada 38,0% kasus.² Studi pada pusat rujukan lesi vaskular lain di *Children's Hospital Boston* melaporkan bahwa hanya 53% kasus dirujuk dengan diagnosis yang tepat.^{3,4} Diagnosis atau penggunaan nomenklatur yang kurang tepat dapat disebabkan oleh banyaknya variasi rentang usia pasien dan lokasi organ-organ lesi vaskular, sehingga pasien ditangani oleh spesialis yang berbeda-beda. Oleh karena itu, kesamaan nomenklatur yang disepakati secara multidisiplin dibutuhkan agar tercapai kesamaan pemahaman. Skema klasifikasi membantu memberikan terminologi yang konsisten dan dapat digunakan sebagai acuan bagi Sp.PA, klinisi, dan peneliti.

International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) telah mengembangkan sistem klasifikasi yang menjadi standar dalam membedakan lesi vaskular. Sistem yang dikembangkan sejak 1992 ini membagi lesi vaskular ke dalam dua kelompok besar, yakni tumor vaskular dan malformasi vaskular. Meskipun sistem ISSVA secara rutin diperbaharui dan telah membantu meningkatkan akurasi diagnosis, pada praktiknya, masih terdapat area abu-abu dalam diagnosis lesi vaskular, terutama pada kasus dengan morfologi atipikal atau fitur histologis yang tumpang tindih. Oleh karena itu, studi mengenai biomarker tambahan untuk meningkatkan akurasi diagnosis lesi vaskular masih dibutuhkan.⁵

Berbagai biomarker telah diketahui dapat berperan sebagai penanda sel endotel atau penanda vaskular, seperti CD34, ERG (*ETS-related gene*), CD31, FLI1 (*Friend leukemia integration 1 transcription factor*), dan D2-40 (podoplanin), namun perannya tidak dapat secara definitif membedakan tumor vaskular dengan malformasi vaskular. WT1 (Wilms Tumor 1) merupakan faktor transkripsi yang memiliki peran penting dalam perkembangan vaskular dan proliferasi sel endotel. Ekspresi WT1 telah ditemukan di berbagai jenis tumor, termasuk tumor vaskular, dan diyakini dapat menjadi biomarker potensial dalam membedakan tumor vaskular dari malformasi vaskular. Kedua entitas tersebut penting untuk dibedakan karena memiliki prognosis dan penatalaksanaan yang berbeda. Studi terbaru menunjukkan bahwa ekspresi WT1 lebih dominan pada beberapa jenis tumor vaskular dibandingkan dengan malformasi vaskular, sehingga memungkinkan penggunaannya sebagai alat bantu diagnostik tambahan dalam menegakan diagnosis lesi vaskular.⁶⁻⁹

Adanya tantangan dalam diagnosis lesi vaskular, pembaruan rutin klasifikasi ISSVA, dan potensi WT1 sebagai biomarker diagnostik menunjukkan bahwa diperlukannya studi literatur terhadap peran WT1 dalam membedakan tumor vaskular dan malformasi vaskular. Hasil studi ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam meningkatkan akurasi diagnosis dan penatalaksanaan pasien dengan lesi vaskular.

Lesi Vaskular Berdasarkan Klasifikasi ISSVA: Prinsip Klasifikasi ISSVA

Klasifikasi ISSVA dibuat dengan tujuan menyamakan nomenklatur yang dipakai secara luas oleh berbagai kalangan agar tercapai diagnosis dan tatalaksana yang optimal.

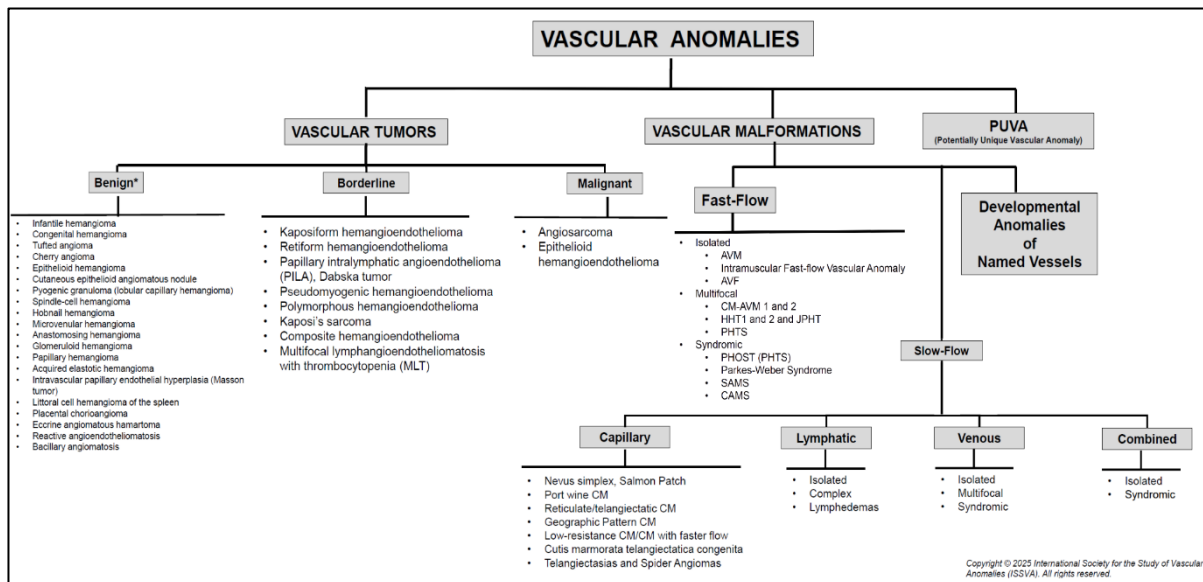
Klasifikasi ISSVA dibuat sejak tahun 1996 dan telah mengalami beberapa kali pembaruan, berdasarkan data klinis, radiologis, histopatologis, dan molekular yang membagi lesi vaskular ke dalam dua kelompok besar, yakni tumor vaskular dan malformasi vaskular. Sistem ini pada awalnya berasal dari studi Mulliken dan Glowacki (1982) yang mendapati bahwa malformasi vaskular sebagai anomali perkembangan vaskular tanpa adanya proliferasi sel endotel, berbeda dengan tumor vaskular yang ditandai dengan aktivitas proliferasi endotel yang jelas. ISSVA mengadakan lokakarya rutin setiap dua tahun untuk mengevaluasi sistem klasifikasi ini.⁵

Klasifikasi ISSVA terbaru saat ini adalah versi revisi tahun 2025. Masih seperti versi sebelumnya (revisi tahun 2018), pembagian utama lesi vaskular adalah tumor vaskular dan malformasi vaskular, dengan penambahan fitur. Pada ISSVA 2025, terdapat nomenklatur baru, yakni *Potentially Unique Vascular Anomaly* (PUVA). PUVA diperuntukkan bagi lesi yang ambigu atau tidak bisa didefinisikan secara tepat antara tumor dan malformasi, menggantikan nomenklatur *Provisionally Unclassified Vascular Anomalies* pada versi sebelumnya. Kategori ini membuka peluang untuk diagnosis baru yang mungkin muncul atas perkembangan teknologi serta ketepatan genetika dan biologi molekular. Selain itu, pada klasifikasi ISSVA 2025, malformasi vaskular dibagi berdasarkan kecepatan aliran, yakni aliran cepat (*fast-flow*) dan aliran lambat (*slow-flow*), yang sebelumnya dibagi berdasarkan kompleksitas (*simple/combined*). Kategori *others* pada klasifikasi malformasi vaskular dihapuskan, sementara kategori *Developmental Anomalies of Named Vessels* lebih lanjut disebutkan terminologinya, yakni aorta, vena cava, *vein of Galen*. Selain dua hal di atas, terdapat pembaruan lainnya, yaitu penjelasan secara lebih rinci berbagai istilah pada klasifikasi ISSVA yang dirangkumkan dalam 'Glosarium'. Pembaruan lain berupa pengelompokan ulang *vascular malformations associated with other anomalies* yang berisi lesi sindromik seperti sindrom Klippel-Trenaunay, sindrom Sturge-Weber, sindrom Maffucci, dan lain-lain ke dalam masing-masing subklasifikasi malformasi vaskular.¹

Selain kerangka klasifikasi besar, terdapat perubahan pada tingkat subgrup berupa penambahan diagnosis, perpindahan diagnosis dalam subgrup, dan diagnosis atau terminologi baru selain yang telah disebutkan di atas adalah inklusi *multifocal lymphangioendotheliomatosis* *with*

thrombocytopenia ke dalam kategori tumor *borderline*. *Capillary malformation-arteriovenous malformation* (CM-AVM) yang sebelumnya masuk ke dalam malformasi vaskular tipe *combined*, saat ini termasuk ke dalam malformasi vaskular aliran cepat di bawah kategori multifokal, sebagai CM-AVM 1 dan CM-AVM 2. Malformasi kapiler, malformasi

limfatik, malformasi vena, dan malformasi tipe *combined* masing-masing terbagi menjadi beberapa kelas dan diagnosis yang tercantum pada Gambar 1. Pembaruan ini bertujuan untuk memberikan kerangka kerja yang lebih akurat, fleksibel, dan relevan secara klinis yang dapat digunakan oleh berbagai kalangan. Klasifikasi ISSVA 2025 dapat dilihat pada Gambar 1.^{1,10}



*Reactive proliferative vascular lesions are listed with benign vascular tumors

Gambar 1. Skema Klasifikasi ISSVA (2025).¹⁰ Gambar telah diolah kembali dari *ISSVA classification for vascular anomalies 2025*.

Tumor Vaskular

Tumor vaskular merupakan kelompok kelainan pembuluh darah yang ditandai oleh proliferasi sel endotel, dengan variasi spektrum keganasan dari jinak hingga ganas. Klasifikasi ini mencakup berbagai jenis lesi seperti hemangioma infantil, hemangioma kongenital, *tufted angioma*, *pyogenic granuloma*, hingga entitas yang lebih agresif seperti *kaposiform hemangioendothelioma* dan angiosarkoma. Pemahaman mengenai karakteristik klinis, radiologis, dan histologis dari masing-masing tumor menjadi penting dalam penegakan diagnosis dan pemilihan terapi yang tepat.¹¹ Klasifikasi tumor vaskular berdasarkan ISSVA 2025 dapat dilihat pada Gambar 1. Pada bagian berikutnya akan dijelaskan beberapa contoh tumor vaskular jinak, *borderline*, dan ganas.

A. Tumor Vaskular Jinak Hemangioma kongenital

1) Definisi dan Subtipe

Hemangioma kongenital merupakan suatu lesi vaskular kongenital jinak yang muncul setelah kelahiran, kecuali subgroup yang

telah mengalami involusi pada masa fetus.¹² Terdapat tiga subgroup hemangioma kongenital, yakni:¹³

- *Rapidly involuting fetal hemangioma*, merupakan jenis yang berkembang dan berinvolusi secara cepat pada masa prenatal.
- Hemangioma kongenital involusi cepat, atau *rapidly involuting congenital hemangioma*, merupakan jenis yang berkembang pada masa prenatal hingga saat kelahiran (bayi cukup bulan). Kemudian berinvolusi secara cepat pascanatal, biasanya dalam waktu 12 bulan.
- Hemangioma kongenital yang tidak berinvolusi, atau *noninvoluting congenital hemangioma*, merupakan jenis yang berkembang seperti hemangioma kongenital involusi cepat, namun tidak berinvolusi pasca natal. Pada beberapa kasus, berinvolusi secara parsial, disebut *partially involuting congenital hemangioma*.

2) Etiologi dan Patogenesis

Etiologi hemangioma kongenital tidak diketahui. Anomali perkembangan yang disebabkan cedera vaskular sekunder intrauterin, proliferasi kapiler prenatal atau inuterin, pertumbuhan pascanatal yang terhambat.^{12,13} Selain itu, terdapat studi yang menyatakan terdapat mutasi *missense* pada GNAQ atau GNA11 yang mengaktivasi MAPK dan/atau YAP1 pada hemangioma kongenital involusi cepat dan hemangioma kongenital yang tidak berinvolusi.¹²

3) Kriteria Diagnosis

Kriteria esensial dalam diagnosis hemangioma kongenital adalah adanya lesi kapiler lobular pada subgrup hemangioma kongenital yang didukung secara klinis dan radiologis.¹² Jaringan vaskular interlobular prominen dengan celah luminal. Pada hemangioma kongenital yang tidak berinvolusi, lebih sering didapatkan lobulus kapiler yang besar dan fistula arterivena, sedangkan pada hemangioma kongenital involusi cepat, lobulus kapiler lebih sedikit dengan kanal-kanal *central core* yang besar. Involusi yang cepat disebabkan oleh pembuluh darah sentral (yang memperdarahi atau yang mendrainase) lesi mengalami *auto*-infark dan trombosis sekunder.¹²

4) Gambaran Radiologi

Gambaran radiologi hemangioma kongenital memperlihatkan lesi *fast-flow* pada *color Doppler*, *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) atau *Magnetic Resonance Angiography*, dan angiografi. Tanda khas yakni aliran sentrilobular yang cepat, serta fitur fokal seperti kalsifikasi, aneurisma fokal, fistula arterivena, dan *shunt*. Dibandingkan dengan hemangioma infantil yang cenderung lebih homogen, hemangioma kongenital memperlihatkan gambaran vaskular yang lebih kompleks dan heterogen.¹²

5) Gambaran Makroskopik

Lokasi lesi hemangioma kongenital meliputi kutan dan subkutan, dengan hemangioma kongenital involusi cepat pada area kraniofasial dan tungkai bawah, sementara hemangioma kongenital yang tidak berinvolusi pada area suboksipital, mandibular, lutut, dan siku. Lesi *visceral* dapat berlokasi pada hepar (sebagai massa soliter ukuran besar), otak (jarang), dan multifokal (jarang). Hemangioma kongenital

involusi cepat dan hemangioma kongenital yang tidak berinvolusi memiliki gambaran berupa permukaan homogen yang berwarna merah pada pembelahan. Pada beberapa kasus hemangioma kongenital involusi cepat, dapat ditemukan fokus fibrosis atau kistik. Hemangioma kongenital yang tidak berinvolusi dan hemangioma kongenital involusi cepat belum berinvolusi dapat menunjukkan lesi menonjol menyerupai kubah, berbentuk bulat hingga oval dengan batas yang tegas, dan terdapat lingkaran pucat di perifer, telangiektasia. Pada hemangioma kongenital yang tidak berinvolusi dapat ditemukan area pucat di sentral. Hemangioma kongenital involusi cepat yang sudah berinvolusi menunjukkan telangiektasia residu dan vena yang menonjol, dermis tampak atrofi dan mengalami skar, penipisan jaringan dermis dan subkutan, serta depresi pada permukaan. Selain itu, dapat ditemukan ulkus sentral dan jaringan parut. Gambaran klinis hemangioma kongenital dapat dilihat pada Gambar 2.^{12,13}

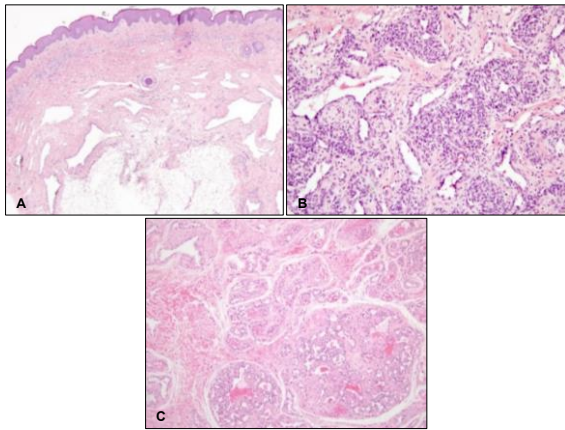


Gambar 2. Gambaran Klinis Hemangioma Kongenital. A. *Rapidly involuting congenital haemangioma* pada kaki kanan sisi medial. Lesi ini berinvolusi pada saat anak menginjak usia 16 bulan. B. *Rapidly involuting congenital haemangioma* yang telah berinvolusi dalam waktu 3 tahun. C. *Non-involuting congenital haemangioma* pada anak usia 3 tahun. Tampak lesi berbentuk kubah dengan telangiektasia dan area pucat.¹²

6) Gambaran mikroskopik

Secara mikroskopik, arsitektur dasar hemangioma kongenital involusi cepat dan hemangioma kongenital yang tidak

berinvolusi serupa, terdiri atas lobulus besar maupun kecil dari saluran vaskular dengan pembuluh sentrilobular yang menonjol, serta vaskularisasi interlobular dan ekstralobular yang berkembang dalam septa kolagen padat. Di pusat lobulus dapat ditemukan pola iskemia dan cedera seperti nekrosis kistik, perdarahan, deposisi fibrin, dan kalsifikasi dystrofik. Di perifer, pada jaringan dermis dan jaringan lunak dapat ditemukan skar, serta saluran vaskular ber dinding tipis dengan lumen yang terbuka atau kolaps. Endotel bisa tampak menonjol dengan bentuk *hobnail* dan inklusi sitoplasma. Ditemukan pula tanda-tanda perbaikan jaringan seperti rekapilerisasi, hialinasi, hemosiderin fokal, hematopoiesis ekstralobular, dan pada hemangioma hepatik, massa soliter besar dengan nekrosis, perdarahan, dan kalsifikasi. Gambaran histopatologi hemangioma kongenital dapat dilihat pada Gambar 3.^{12,13}



Gambar 3. Histopatologi Hemangioma Kongenital. A. *Rapidly involuting fetal hemangioma*. Reseksi parsial pada anak usia 3 tahun menunjukkan sisa-sisa kapiler residual, vena dismorfik, dan dilatasi pembuluh limfatik. (H&E, 40×). B. Hemangioma kongenital involusi cepat. Terdapat lobulus-lobulus kecil, vaskular intralobular dan perilobular yang dominan, disertai sel endotel dan perisit. (H&E, 400×). C. Hemangioma kongenital yang tidak berinvolusi. Histologi menunjukkan nodul-nodul dengan ukuran bervariasi disertai kapiler berbentuk bulat dan stellata dengan lumen besar dan endotel *hobnail*. Terdapat pembuluh darah interlobular yang menonjol, terutama vena, termasuk bentuk yang dismorfik. (H&E, 100×).¹²

Pulasan imunohistokimia (IHK) pada hemangioma kongenital memberikan hasil positif marker endothelial (seperti CD31, CD34) dan SMA (pada perisit dan dinding otot polos vaskular), serta negatif pada pulasan GLUT1.¹³

7) Diagnosis banding

Beberapa diagnosis banding hemangioma kongenital adalah *deep-seated lobular capillary hemangioma* / *pyogenic granuloma*, malformasi arteri vena atau *arteriovenous malformation* (AVM), dan hemangioma infantil. Fitur *deep-seated lobular capillary hemangioma* dapat menyerupai hemangioma kongenital tidak berinvolusi, namun memiliki fitur *deep-seated feeding vessels*. Pada AVM, gambaran radiologi *fast-flow* sulit dibedakan dengan hemangioma kongenital. Selain itu, pada histopatologi gambaran vaskularnya memiliki rentang ukuran pembuluh darah arteri yang lebih lebar daripada hemangioma kongenital. Temuan radiologi hemangioma infantil juga memberikan gambaran *fast-flow*, dengan endotel kapiler yang cukup dominan dan jarang ditemukan mitosis. Pulasan IHK GLUT1 yang positif pada hemangioma infantil membantu dalam penegakan diagnosis.¹³

B. Tumor Vaskular *Locally Aggressive* atau *Borderline*

Hemangioendotelioma Kaposiformis

1) Definisi

Hemangioendotelioma Kaposiformis atau *Kaposiform hemangioendothelioma* (KHE), merupakan tumor vaskular dengan tingkat malignansi sedang yang muncul pada anak-anak dengan fitur sel endotel *spindle*, serta pertumbuhan yang agresif secara lokal dan destruktif.¹³ Entitas ini memiliki nama lain, yakni *Kaposiform hemangioma*, *Kaposi-like infantile hemangioendothelioma*, hemangioma dengan Kaposi *sarcoma-like features*, dan *angioblastoma of Nakagawa* meskipun tidak direkomendasikan menurut panduan *World Health Organization* (WHO) edisi kelima.¹²

2) Etiologi dan Patogenesis

Etiologi *Kaposiform hemangioendothelioma* tidak diketahui. Perubahan genetik yang terjadi pada *Kaposiform hemangioendothelioma* bersifat heterogen dan melibatkan aktivasi somatik mutasi GNA14 c.614A>T (p.Q205L) pada beberapa kasus. Profil metilasi *Kaposiform hemangioendothelioma* memiliki kesamaan yang khas dengan *tufted angioma* berdasarkan pola epigenetik, yang mendukung teori bahwa keduanya memiliki kesamaan spektrum biologis.¹²

3) Kriteria Diagnosis

Kriteria esensial untuk diagnosis *Kaposiform hemangioendothelioma* adalah adanya nodul vaskular yang menyatu dengan batas tidak tegas yang mengandung berkas sel endotel *spindle*. Kriteria tambahan yang dapat mendukung diagnosis adalah latar belakang pembuluh limfatik melebar secara bervariasi; positif ganda dari sel endotel *spindle* untuk penanda panendotelial dan limfatik; adanya mikrotrombus yang kaya trombosit.¹²

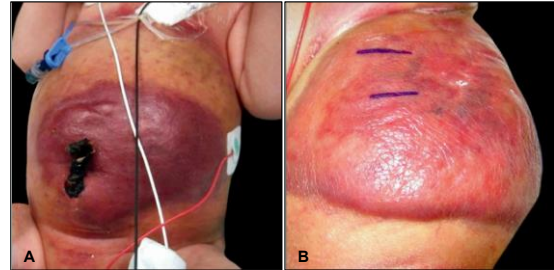
4) Gambaran radiologi

Gambaran radiologi *Kaposiform hemangioendothelioma* umumnya menunjukkan massa yang tidak terdefinisi jelas pada pemeriksaan MRI. Lesi ini tampak hipo- atau isointens pada potongan T1-weighted imaging (T1WI) dan hiperintens terhadap otot pada T2-weighted imaging (T2WI). Temuan *flow voids* menjadi indikator adanya saluran vaskular yang menonjol. Ukuran tumor yang besar dapat menjadi petunjuk keterkaitan dengan sindrom Kasabach-Merritt, sementara tumor yang berlokasi di retroperitoneum sering kali memperlihatkan keterlibatan organ sekitarnya, seperti pankreas, usus halus, dan kelenjar getah bening.¹³

5) Gambaran makroskopik

Nodul-nodul multipel, berlobus, berwarna abu-abu hingga merah yang infiltratif di antara jaringan fibrosa. Pada kasus sindrom Kasabach-Merritt, dapat ditemukan lesi yang besar (lebih besar dari 8 cm). Sindrom Kasabach-Merritt biasanya terjadi pada lesi *tufted angioma* atau *Kaposiform hemangioendothelioma* kongenital atau infantil awal yang besar dan ditandai dengan trombositopenia berat akibat terperangkapnya trombosit intratumor, sering disertai petekie, ekimosis, dan peningkatan ukuran tumor secara tiba-tiba. Lokasi paling umum ditemukannya *Kaposiform hemangioendothelioma* adalah pada ekstremitas atas dan bawah, dengan 75% kasus terjadi pada jaringan subkutan dan kulit. Dinding dada, kepala, dan leher juga termasuk lokasi yang umum ditemukan. Abdomen (termasuk retroperitoneum dan peritoneum) merupakan area yang jarang terjadi, namun berasosiasi dengan sindrom Kasabach-Merritt, dan dapat menyebabkan

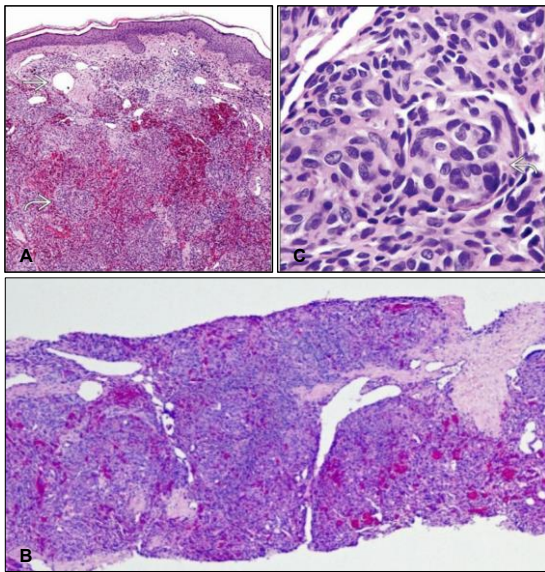
obstruksi intestinal, ikterus, infiltratif ke organ-organ sekitar. Gambaran klinis *Kaposiform hemangioendothelioma* dapat dilihat pada Gambar 4.^{12,13}



Gambar 4. Gambaran Klinis *Kaposiform Hemangioendothelioma*. A. Neonatus dengan *Kaposiform hemangioendothelioma* intraabdomen, yang berasosiasi dengan sindrom Kasabach-Merritt. B. *Kaposiform hemangioendothelioma* pada inguinal.¹³

6) Gambaran mikroskopik

Gambaran histopatologi *Kaposiform hemangioendothelioma* menunjukkan adanya struktur lobulus-lobulus infiltratif dengan ukuran bervariasi dan nodul-nodul hiperseluler seperti glomeruloid. Pada area perifer, ditemukan ektasia pembuluh darah (melebar secara difus). Dapat ditemukan fibrosis hialin yang desmoplasia hingga padat. Morfologi bisa heterogen, dengan area seperti sarkoma Kaposi, khususnya di area dengan morfologi *spindle*; dan area seperti hemangioma kapiler dengan telangiektasis pembuluh darah. Nodul-nodul dan berkas sel endotel berbentuk *spindle* melapisi pembuluh darah berbentuk celah (*slit-like*) atau bulan sabit (*crescent-shaped*). Deposisi hemosiderin dan mikrotrombus juga dapat ditemukan pada lumen vaskular. Trombosis yang luas sering ditemukan pada sindrom Kasabach-Merritt. Gambaran histopatologi *Kaposiform hemangioendothelioma* dapat dilihat pada Gambar 5.^{12,13}



Gambar 5. Histopatologi *Kaposiform Hemangioendothelioma*. A. Proliferasi vaskular pada subepidermis dengan pembuluh darah yang melebar. (H&E, 40 \times). B. Massa solid, lobular, dengan septa fibrosa dan peningkatan jumlah pembuluh limfatik yang melebar, pada *core biopsy*. (H&E, 40 \times). C. Nodul hiperseluler glomeruloid yang tersusun atas sel endotel *spindle* pada *Kaposiform hemangioendothelioma*. (H&E, 400 \times).^{12,13}

7) Diagnosis banding

Kaposiform hemangioendothelioma dapat menyerupai hemangioma infantil, sarkoma Kaposi, dan *spindle cell hemangioma*. Hemangioma infantil tidak berasosiasi dengan sindrom Kasabach-Merritt, tidak mengalami regresi seiring waktu, tidak atau jarang menunjukkan gambaran sel *spindle* dan struktur glomeruloid, serta pada pulasan IHK positif mengekspresikan GLUT1 dan Lewis-Y. Pasien sarkoma Kaposi positif terhadap *human herpesvirus-8*, dan umumnya immunosupresi, atau lanjut usia, sementara *Kaposiform hemangioendothelioma* umum terjadi pada neonatus hingga dewasa muda. *Spindle cell hemangioma* umumnya pada anak dan dewasa, berasosiasi dengan sindrom *Maffucci*, dengan lokasi predileksi di ekstremitas distal. Gambaran mikroskopik *spindle cell hemangioma* berupa lobulus-lobulus sel *spindle* dengan area perifer yang berdilatasi, dapat ditemukan area trombus dan/atau area deposit kalsium pada vena (*phlebolith*), sel endotel bervakuola ("*blister cells*").

Sarkoma Kaposi

1) Definisi

Sarkoma Kaposi adalah neoplasma endotel yang bersifat agresif secara lokal dan berkaitan dengan infeksi *human herpesvirus-8* (HHV-8). Kondisi ini pertama kali dijelaskan pada tahun 1872 oleh Moritz Kaposi sebagai tumor yang tidak biasa yang menyerang kulit ekstremitas bawah pada pria lanjut usia. Sarkoma Kaposi umumnya bermanifestasi sebagai lesi kulit multipel, namun dapat terjadi pada mukosa, kelenjar getah bening (KGB), dan organ-organ *visceral*.^{13,14}

2) Etiologi dan Patogenesis

Sarkoma Kaposi berasosiasi dengan infeksi oleh *Kaposi sarcoma-associated herpesvirus*, yang juga dikenal sebagai HHV-8. Sarkoma Kaposi hampir tidak pernah berkembang tanpa infeksi HHV-8. HHV-8 telah diidentifikasi dalam sel sarkoma Kaposi dan darah perifer pasien. HHV-8 menginfeksi dan mengubah sel endotel dan limfosit B. Faktor imunitas *host*, faktor genetik, dan lingkungan juga memegang peranan dalam onkogenesis sarkoma Kaposi. Penularan terjadi terutama melalui air liur. Serokonversi HHV-8 terjadi sebelum lesi muncul. Koinfeksi dengan *human immunodeficiency virus* meningkatkan pertumbuhan tumor.¹³

3) Kriteria Diagnosis

Kriteria esensial untuk diagnosis sarkoma Kaposi adalah proliferasi pembuluh darah dengan gambaran *slit-like* yang dilapisi oleh sel-sel atipik dan dikelilingi oleh sel-sel *spindle*; eritrosit yang keluar dari pembuluh darah dan infiltrat limfoplasmatik yang tidak merata pada tahap awal; serta ekspresi HHV8 pada inti (dengan imunohistokimia) jika tersedia, terutama pada fase awal penyakit.¹⁴

4) Gambaran radiologi

Pada gambaran radiologi, terlihat pembesaran jaringan lunak nonspesifik dengan edema subkutan, umumnya melibatkan membran mukosa, KGB, organ *visceral*; jarang melibatkan tulang, otot, otak, dan ginjal. Pada *computed tomography* (CT) scan, terlihat massa nodular yang mengalami penyngatan kontras. Selain itu, terlihat penebalan kulit dan edema subkutan serta limfadenopati hiperatenuasi. Pada MRI, gambaran

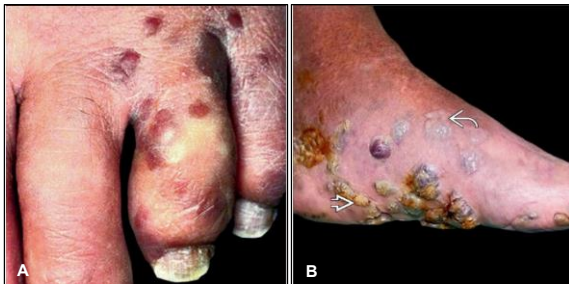
khasnya adalah peningkatan kontras yang heterogen. Lesi isointens terhadap otot pada T1WI MR dan hiperintens terhadap otot pada T2WI MR. Septa dapat terlihat memisahkan nodul-nodul tumor.¹³

5) Gambaran makroskopik

Lesi kulit bervariasi ukurannya, mulai dari sangat kecil hingga beberapa sentimeter. Klasifikasi stadium makroskopik dan mikroskopik hanya digunakan untuk lesi kulit.¹³

- *Patch stage*: Bercak atau papula datar, tidak beraturan, sedikit merah hingga keunguan.
- *Plaque stage*: Tahap yang lebih lanjut, menyebabkan elevasi kulit (plak), dan mungkin memiliki area kulit yang rusak.
- *Nodular stage*: Nodul multipel berwarna merah hingga ungu, dapat bersifat eksofitik dan *fungating*, serta mungkin mengalami ulserasi dan perdarahan.

Pada organ *visceral* dan kelenjar getah bening, dapat ditemukan nodul hemoragik dengan ukuran yang bervariasi. Ukuran lesi berkisar dari milimeter hingga beberapa sentimeter. Gambaran klinis sarkoma Kaposi dapat dilihat pada Gambar 6.¹³



Gambar 6. Gambaran Klinis Sarkoma Kaposi. A. *Plaque stage* sarkoma Kaposi. B. *Nodular stage* sarkoma Kaposi.¹³

6) Gambaran mikroskopik

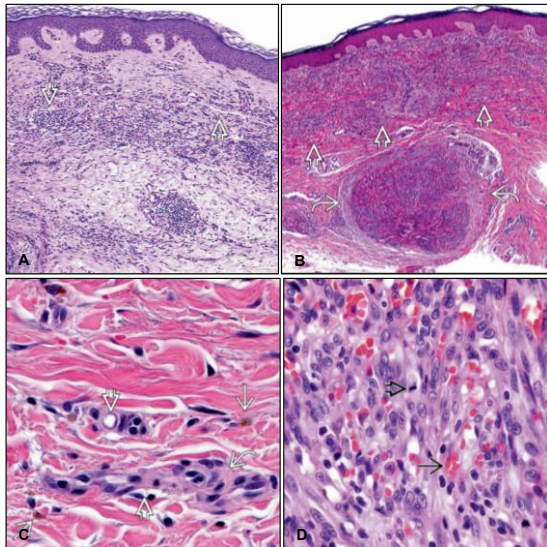
Gambaran mikroskopik sarkoma Kaposi berdasarkan stadium adalah:¹³

- *Patch stage* merupakan tahap awal yang umum ditemukan pada pasien *acquired immune deficiency syndrome*, ditandai oleh proliferasi pembuluh darah yang tersusun sejajar dengan epidermis. Di dermis atas, terdapat jaringan pembuluh darah bercabang dan longgar, sering kali terkonsentrasi di sekitar pembuluh ektatik yang lebih besar atau struktur adneksa, membentuk gambaran khas yang disebut "tanda promontori". Selain itu, tampak proliferasi sel *spindle* pendek

dan ruang vaskular yang tersebar di antara berkas kolagen. Ruang ini dilapisi oleh sel endotel datar dan seragam, dengan latar belakang limfosit, sel plasma, ekstrasvasasi eritrosit, dan deposit hemosiderin.

- *Plaque stage* merupakan progresi lesi yang lebih luas dan difus, mencakup hampir seluruh dermis dan dapat meluas ke jaringan fibroadiposa subkutan. Sel tumor mulai bergabung membentuk fasikel pendek dan nodul yang batasnya tidak jelas, dengan stroma yang masih tidak menonjol hingga bersifat fibrotik. Inflamasi lebih nyata, sel *spindle* mengelilingi saluran vaskular yang berproliferasi, dan nodul sel endotel yang membesar mulai terlihat. Meskipun sel tumor tidak menunjukkan atipia yang jelas, mitosis mungkin dijumpai walau jarang. Secara arsitektural, dapat terbentuk pola seperti saringan atau sarang lebah.
- *Nodular stage* merupakan tahap lanjut yang ditandai oleh fasikel hingga lembaran sel tumor *spindle* yang saling berpotongan dan tersusun padat dengan batas yang jelas. Di antara sel-sel tersebut terdapat celah dan ruang saringan yang berisi eritrosit. Atipia sel bersifat ringan, namun mitosis dapat meningkat. Stroma sangat sedikit, dan pada bagian perifer lesi biasanya ditemukan infiltrat sel inflamasi seperti limfosit dan sel plasma, deposit hemosiderin, serta pembuluh darah yang melebar. Salah satu ciri khas pada tahap ini adalah adanya *globul hyaline*, baik di dalam maupun di luar sel, yang kemungkinan merupakan bentuk abortif dari eritrosit.

Gambaran histopatologi sarkoma Kaposi dapat dilihat pada **Gambar 7**.



Gambar 7. Histopatologi Lesi Sarkoma Kaposi. A. Lesi sarkoma Kaposi pada *patch stage*, terdapat pembuluh darah berdinding tipis dengan pola sejajar, serta sel endotel *spindle* dan sel inflamasi di epidermis. (H&E, 40 \times). B. *Plaque* dan *nodular stage* dalam posisi yang bersandingan. (H&E, 40 \times). C. *Patch stage*, terdapat proliferasi sel tumor *spindle* di sekeliling pembuluh darah kapiler disertai pigmen hemosiderin (H&E, 400 \times). D. *Nodular stage*, terdapat sel tumor *spindle*, dengan mitosis yang mudah ditemukan, dan eritrosit di celah antara sel-sel *spindle* (H&E, 400 \times).¹³

7) Diagnosis banding

Diagnosis banding sarkoma Kaposi adalah *Kaposiform hemangioendothelioma*, angiosarkoma kutan, dan *spindle cell hemangioma*. Perbedaan sarkoma Kaposi dengan *Kaposiform hemangioendothelioma* adalah sebaran usia (*Kaposiform hemangioendothelioma* lebih sering pada bayi dan anak-anak, sedangkan sarkoma Kaposi pada usia tua); *Kaposiform hemangioendothelioma* lebih sering ditemukan di retroperitoneal dan abdominal, dan tidak mengekspresikan HHV8. Secara histopatologi, *Kaposiform hemangioendothelioma* lebih infiltratif dengan lobulus selular, dan tidak ada peningkatan mitosis. *Spindle cell hemangioma* dapat memiliki gambaran yang menyerupai sarkoma Kaposi, namun tidak ditemukan mitosis pada sel *spindle*, dan secara IHK tidak mengekspresikan HHV8.¹³

C. Tumor Vaskular Ganas Angiosarkoma

1) Definisi

Angiosarkoma adalah neoplasma vaskular ganas yang berasal dari endotel dengan pertumbuhan agresif serta sering mengalami rekurensi dan metastasis. Nama lain angiosarkoma yang tidak direkomendasikan yakni hemangiosarkoma, *lymphangiosarcoma*, dan *malignant hemangioendothelioma*.¹³

2) Etiologi dan Patogenesis

Etiologi atau patogenesis angiosarkoma belum diketahui secara pasti, namun beberapa faktor dan kondisi yang dapat terkait adalah angiosarkoma kutan primer lebih sering terjadi di lokasi yang terpapar sinar matahari, seperti kulit kepala, dahi bagian atas, dan wajah. Angiosarkoma sekunder umumnya berkaitan dengan paparan radiasi atau limfedema kronis. Angiosarkoma jaringan lunak berasosiasi dengan implant benda asing (termasuk *graft* sintesis), riwayat pembedahan atau trauma, dan terkait sindrom (contoh: neurofibromatosis, sindrom *Maffucci*). Perubahan genetik yang berkaitan adalah upregulasi dari reseptor tirosin kinase spesifik angiogenesis dan vaskular (*TIE1*, *TEK*, *KDR* [*VEGFR2*], dan *FLT4* [*VEGFR3*]), mutasi somatik rekuren yang berperan dalam persinyalan angiogenik (contoh: *KDR*, *PTPRB*, dan *PLCG1*), serta pada kasus yang jarang, mutasi pada gen *RAS*, *PIK3CA*, *TP53*, *FLT4*, dan *TIE1*.

3) Kriteria Diagnosis

Kriteria esensial dari diagnosis angiosarkoma adalah ditemukannya *vasoformative* atau pertumbuhan seperti lembaran, sel endotel yang membesar dan mengalami penumpukan (*multilayering*), atipia inti, peningkatan mitosis, nekrosis, serta ekspresi CD31 dan ERG pada pemeriksaan IHK.¹⁴

4) Gambaran radiologi

Gambaran radiologi angiosarkoma, baik pada angiosarkoma jaringan lunak maupun kutan, seringkali menunjukkan massa jaringan lunak yang tidak terdefinisi dengan jelas (*ill-defined*) dan infiltratif. Pada CT scan, angiosarkoma jaringan lunak terlihat sebagai massa infiltratif nodular dengan atenuasi mirip otot. Pada MRI, massa ini bisa isointens hingga hiperintens relatif terhadap otot rangka pada T1WI, dan

hiperintens pada sekuens sensitif cairan, mungkin menunjukkan *fluid-fluid levels*. Lesi kutan yang superfisial seringkali menunjukkan penebalan kulit. Karakteristik utama adalah peningkatan kontras (*enhancement*) setelah pemberian agen kontras, dengan pembuluh darah yang meningkat kontrasnya dan berliku (*serpiginous*) relatif umum di perifer lesi yang lebih dalam. Aliran pembuluh darah yang tinggi kadang terlihat sebagai *flow voids* pada T1WI dan T2WI.¹³

5) Gambaran makroskopik

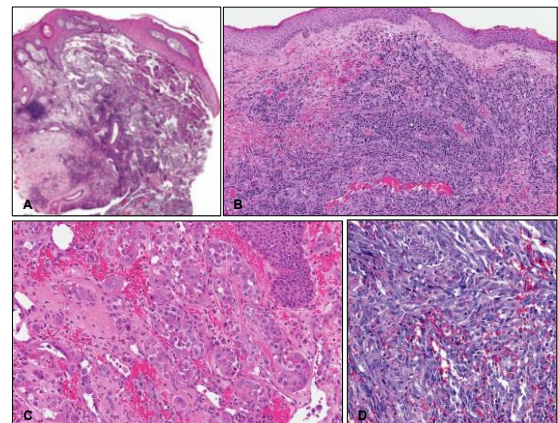
Angiosarkoma dapat muncul di seluruh tubuh, namun paling sering ditemukan pada kulit dan jaringan lunak superfisial. Angiosarkoma kutan merupakan jenis yang paling sering secara prevalensi (sekitar dua pertiga dari seluruh kasus angiosarkoma). Secara klinis, lesi angiosarkoma kutan muncul sebagai nodul, plak, atau area infiltrasi datar yang berbatas tidak tegas, kebiruan atau keunguan, atau kemerahan dengan indurasi (mengeras). Kadang-kadang dapat berdarah atau mengalami ulserasi. Lesi yang lebih tua mungkin memiliki tampilan nodular atau multinodular. Angiosarkoma kutan wajah dan kulit kepala berbatas tidak tegas dapat terlihat seperti area memar yang menyerupai hematoma. Ukuran lesi berkisar antara 1 hingga 9 cm. Presentasi multifokal sering didapatkan. Angiosarkoma jaringan lunak memiliki batas yang juga tidak tegas, atipia inti, diferensiasi arsitektural, dapat memiliki tampilan seperti spons, dan hemoragik. Pada jenis angiosarkoma *poorly differentiated*, lesi lebih padat, keabuan, terdapat area nekrosis dengan hemoragik dan degenerasi kistik. Gambaran klinis angiosarkoma dapat dilihat pada Gambar 8.¹³



Gambar 8. Gambaran Klinis Angiosarkoma. A. Angiosarkoma pada scalp. B. Secara makroskopik, angiosarkoma dapat berupa massa heterogen dengan area hemoragik yang meliputi dermis dan jaringan fibroadiposa subkutan.^{13,14}

6) Gambaran mikroskopik

Gambaran mikroskopik angiosarkoma sangat penting dalam menegakkan diagnosis dan menunjukkan karakteristik khas yang membedakan dari lesi vaskular lainnya. Ciri utama adalah adanya saluran vaskular yang anastomotik, berbentuk tidak teratur dan bersudut (*angulated*), yang menyusup di antara berkas kolagen dan dapat mendiseksi maupun menginvasi struktur yang sudah ada sebelumnya. Pembentukan struktur endotel papiler juga mungkin dijumpai. Pada neoplasma dengan diferensiasi buruk, ditemukan area tumor padat serta nekrosis. Sel-sel endotel yang melapisi ruang vaskular menunjukkan nukleus yang ireguler, hiperkromatik, dan memiliki nukleolus yang menonjol. Terdapat *multilayering* dan pembentukan papiler oleh sel-sel endotel yang tampak membesar, disertai peningkatan jumlah mitosis dan atipia nuklear yang mencolok. Morfologi sel bervariasi, dari bentuk *spindle* hingga epiteloid, meskipun bentuk epiteloid jarang dijumpai pada lokasi superfisial. Selain itu, infiltrat inflamasi yang menonjol juga sering ditemukan, menambah kompleksitas gambaran histopatologinya. Gambaran histopatologi angiosarkoma dapat dilihat pada Gambar 9.^{13,14}



Gambar 9. Histopatologi Lesi Angiosarkoma. A. Area berbatas tegas dengan infiltrasi saluran vaskular yang melibatkan seluruh lapisan dermis. (H&E, 40×). B. Proliferasi vaskular dengan atipia sel endotel neoplastik pada angiosarkoma sekunder (*post-radiation angiosarkoma*). (H&E, 40×). C. Sel epiteloid pada angiosarkoma primer. (H&E, 100×). D. Sel tumor *spindle* pada angiosarkoma primer. (H&E, 100×).^{13,14}

Pemeriksaan IHC pada angiosarkoma umumnya menunjukkan ekspresi yang positif pada *Von Willebrand factor*, CD31

(positif pada 90% kasus), CD34, FLI1, ERG, dan podoplanin (D2-40). Selain itu, terdapat peningkatan ekspresi Ki67. Angiosarkoma sekunder (yang berkaitan dengan radiasi dan limfedema) memiliki ekspresi yang kuat terhadap MYC.^{13,14}

7) Diagnosis banding

Diagnosis banding angiosarkoma adalah karsinoma sel skuamosa (KSS), melanoma, dan sarkoma Kaposi. KK, terutama yang memiliki fitur akantolitik, biasanya melibatkan epidermis, memiliki area diferensiasi skuamosa yang jelas, dan positif mengekspresikan keratin, p63, CK5/6 pada IHC, serta negatif untuk penanda endotel seperti CD31, CD34, faktor VIIIIRAg, ERG, FLI-1. Melanoma sulit dibedakan secara histologis terhadap varian angiosarkoma epitelioid berdiferensiasi buruk. Melanoma tidak memiliki ruang vaskular atau vakuola intrasitoplasmik dengan eritrosit, memiliki pleomorfisme serupa dan nukleus vesikular dengan nukleolus prominen, positif mengekspresikan penanda S100 dan penanda melanositik, serta negatif untuk penanda endotel yang khas. Pada sarkoma Kaposi, umumnya didapatkan atipia inti yang jauh lebih sedikit dibandingkan angiosarkoma. Sarkoma Kaposi memiliki ekspresi positif untuk HHV-8 pada pemeriksaan IHC.

Malformasi Vaskular

Malformasi vaskular merupakan kelainan kongenital yang disebabkan oleh gangguan pada diferensiasi embriologi dan pertumbuhan pembuluh darah. Studi terdahulu menyatakan malformasi vaskular tidak disertai proliferasi endotel seperti pada tumor vaskular, namun studi terbaru menemukan bahwa malformasi vaskular disebabkan oleh mutasi somatik yang mempengaruhi proliferasi sel pada fase perkembangan. Dengan kata lain, pada malformasi juga dapat ditemukan proliferasi vaskular.^{1,15}

Berbeda dengan fase pertumbuhan dan involusi cepat yang menjadi ciri khas tumor vaskular, malformasi vaskular cenderung tumbuh secara lambat, biasanya muncul saat lahir dan menjadi lebih jelas saat anak bertumbuh. Lesi ini dapat melibatkan kapiler, vena, arteri, limfatik, atau kombinasi dari beberapa jenis pembuluh. Meskipun tidak bersifat neoplastik, malformasi vaskular dapat menimbulkan

morbiditas signifikan seperti perdarahan, nyeri, hipertrofi jaringan, dan asimetri ekstremitas. Diagnosis yang tepat diperlukan untuk menghindari kegagalan pendekatan terapeutik.¹¹

A. Malformasi Vaskular Aliran Cepat Malformasi Arteri Vena

1) Terminologi

Malformasi arteri vena atau *arteriovenous malformation* (AVM) merupakan kelainan vaskular kongenital yang ditandai oleh hubungan langsung antara arteri dan vena tanpa perantara jaringan kapiler sehingga mengganggu aliran darah normal.¹⁴

2) Etiologi dan patogenesis

Mayoritas AVM ekstrakranial mengalami mutasi MAP2K1. Selain itu, pada kasus yang lebih jarang, AVM bisa terdapat mutasi KRAS, HRAS atau BRAF. Persinyalan RAS/MAPK bersama dengan PI3K/AKT/mTOR esensial terhadap perkembangan vaskular. Setengah dari penderita mengalami kehilangan fungsi RASA1 pada AVM yang berasosiasi dengan malformasi kapiler 1 (*capillary malformation-arteriovenous malformation* 1 atau CM-AVM1) dan EPHB4 pada CM-AVM2 menyebabkan aktivasi konstitutif sinyal RAS/MAPK dan AKT/mTOR, yang menyebabkan diferensiasi endotel abnormal dan perkembangan vaskular yang tidak teratur.¹⁴

3) Kriteria diagnosis

Kriteria esensial untuk diagnosis AVM adalah adanya pelebaran difus arteriol, kapiler, venula superfisial maupun profunda yang berasosiasi dengan saluran arteri dan vena yang lebih besar.¹⁴

4) Gambaran radiologi

Radiologi ultrasonografi (US) Doppler menunjukkan adanya jalinan pembuluh darah abnormal dengan aliran tinggi (*fast-flow*) serta struktur vaskular anekoeik atau hipoekoeik tanpa massa diskret. Angiografi kateter penting untuk terapi embolisasi.¹³

5) Gambaran makroskopik

Lesi AVM mencakup kulit dan jaringan lunak profunda. AVM dapat muncul pada seluruh bagian tubuh namun paling umum di kepala, leher, dan ekstremitas. AVM pada sindrom Parkes Weber hampir selalu muncul di ekstremitas bawah. Pada

permukaan kulit tampak lesi berwarna merah, dapat disertai ulserasi dan perdarahan. Ukuran lesi bervariasi, mulai dari papul kecil di kulit, hingga lesi yang besar. Pada pembelahan, lesi AVM umumnya tidak berkapsul, dengan komponen vaskular berwarna merah keunguan dan seringkali tampak pembuluh darah besar yang berkelok-kelok bercampur dengan jaringan sekitarnya. Pelebaran pembuluh darah superfisial secara klinis dapat meningkatkan temperatur kulit, dan memberikan sensasi pulsasi, serta berasosiasi dengan keluhan nyeri. Gambaran klinis AVM dapat dilihat pada Gambar 10.¹²

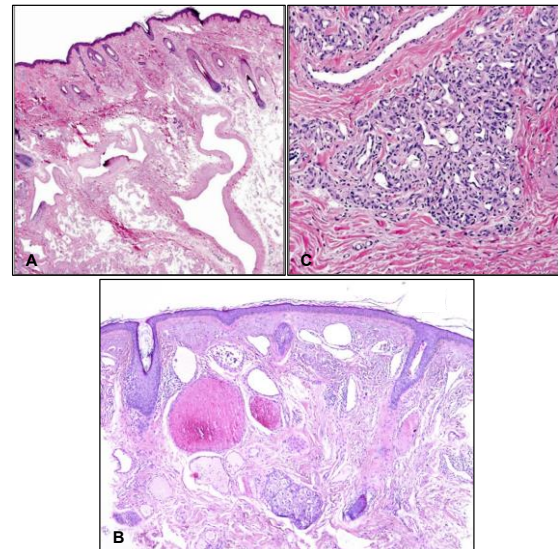


Gambar 10. Gambaran klinis malformasi arteri vena. A. Lesi AVM yang disertai edema pada kulit pipi anak usia 5 tahun. B. Pembuluh darah besar yang terlibat tampak berkelok-kelok di dermis dan hipodermis.¹²

6) Gambaran mikroskopik

Secara mikroskopis, gambaran dapat bervariasi bergantung pada *sampling*. Percampuran antara pembuluh darah dan jaringan ikat fibrosa yang padat dan jaringan lemak. Dibutuhkan potongan serial untuk mendemonstrasikan anastomosis arteri-vena. Ukuran lumen pembuluh darah bervariasi. Dapat ditemukan berbagai jenis pembuluh darah (vena, venula, maupun kapiler) maupun pembuluh limfatik. Dinding pembuluh darah yang tebal terdiri atas jaringan ikat dan otot polos. Pada pembuluh vena, dapat ditemukan perubahan yang disebabkan peningkatan tekanan darah yakni penebalan lapisan intima, dan terkadang ditemukan fibrosis mural.¹³

Pada area tertentu, secara fokal dapat ditemukan komponen mirip seperti hemangioma yang dikelilingi dinding fibrotik dan fibroblas stroma dengan sedikit hemosiderin. Jika dipulas IHK, area ini negatif terhadap GLUT1. Gambaran histopatologi AVM dapat dilihat pada Gambar 11.¹³



Gambar 11. Histopatologi malformasi arteri vena superfisial. A. Pelebaran pembuluh darah pada AVM. Tampak penebalan mural dinding vena yang mengindikasikan lesi jangka panjang. (H&E, 40×). B. Pembuluh darah dan kapiler yang dismorfik, berdistribusi tidak teratur pada AVM. Ditemukan pula trombus. (H&E, 20×). C. Area fokal pada AVM yang dapat menyerupai hemangioma, dikelilingi dinding fibrosis yang tebal dengan stroma fibroblas. (H&E, 100×).^{13,16}

B. Malformasi Vaskular Aliran Lambat Malformasi Kapiler

1) Definisi

Malformasi kapiler merupakan anomali pada perkembangan vaskular yang menyebabkan dilatasi kapiler, melibatkan kulit dan mukosa, dapat mencapai hipodermis atau jaringan yang lebih dalam, serta umumnya berlokasi di dahi, wajah, dan leher.^{12,13}

2) Etiologi dan Patogenesis

Pada malformasi kapiler, didapatkan mutasi somatik GNAQ yang mengaktifasi persinyalan MAPK dan/atau YAP1 secara konstitutif, dan PIK3CA yang mengaktifasi AKT/mTOR.¹²

3) Kriteria Diagnosis

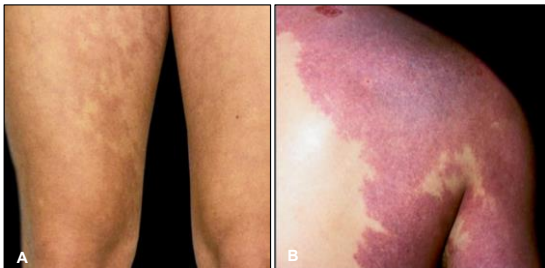
Kriteria diagnosis malformasi kapiler adalah ditemukannya kapiler yang berdilatasi dan/atau venula *postcapillary* dengan klinis yang sesuai. Kriteria tambahan yakni adanya perubahan pada gen GNAQ, PIK3CA.¹²

4) Gambaran radiologi

Sebagai lesi aliran rendah, malformasi kapiler biasanya tidak memerlukan radiologi khusus karena hanya melibatkan dilatasi kapiler superfisial berdinding tipis. MRI dapat dilakukan pada kecurigaan sindrom Sturge-Weber, yang menunjukkan peningkatan sinyal multi-lobulasi dan berliku-liku (*tortuous*) dengan intensitas tinggi.¹³

5) Gambaran makroskopik

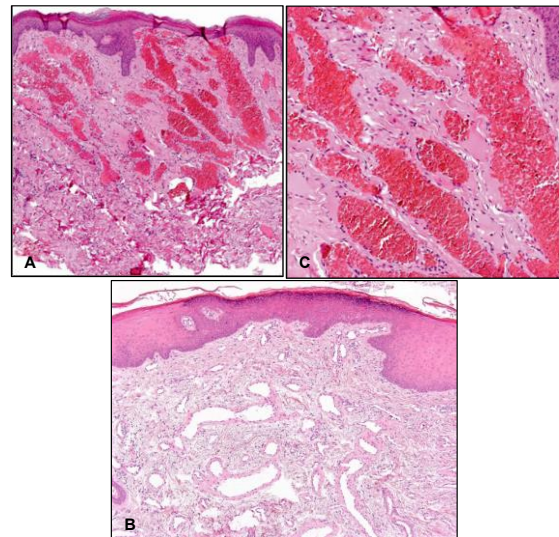
Malformasi kapiler muncul pada saat bayi baru lahir sebagai nevus simpleks, yakni makula berwarna merah muda hingga merah yang memudar seiring berjalannya waktu. Jika nevus simpleks persisten, maka disebut sebagai malformasi kapiler. Malformasi kapiler yang paling dikenal adalah noda *port-wine* pada wajah, yang biasanya unilateral pada satu atau lebih dermatom sensorik trigeminal dan terkadang disertai dengan pertumbuhan berlebih pada mukosa, jaringan lunak, dan tulang yang berdekatan. Keterlibatan wajah bagian atas yang meluas ke jaringan okular, leptomeninges, dan korteks serebral merupakan sindrom Sturge-Weber. Malformasi kapiler juga sering terjadi pada malformasi vaskular sederhana atau gabungan (limfatik, vena, limfatik-vena, arterio-vena), pada kondisi spektrum pertumbuhan berlebih terkait PIK3CA seperti sindrom Klippel-Trénaunay dan sindrom CLOVES (pertumbuhan berlebih lipomatosa kongenital, malformasi vaskular, nevus epidermal, dan skoliosis atau anomali rangka/tulang belakang), dan pada entitas vaskular lain yang berbeda secara klinis dan genetik. Gambaran klinis malformasi kapiler dapat dilihat pada Gambar 12.¹²



Gambar 12. Gambaran klinis malformasi kapiler. A. Malformasi kapiler atau nevus flammeus pada ekstremitas bawah anak dengan sindrom Klippel-Trénaunay menunjukkan adanya bercak atau makula irregular, berwarna merah muda hingga keunguan. B. Lesi malformasi kapiler pada bahu dan ekstremitas atas, ditandai dengan bercak berwarna merah keunguan yang intens.¹³

6) Gambaran mikroskopik

Secara mikroskopik, malformasi kapiler ditandai oleh dilatasi pembuluh darah tipis yang tersebar, melibatkan kapiler, venula postkapiler, dan terkadang vena kecil, terutama di pleksus vaskular superfisial dermis. Pada pasien usia muda, perubahan vaskular dapat minimal, namun dapat berkembang menjadi ektasia pembuluh darah berdinding fibrotik, disertai fibrosis stroma dan hiperplasia adneksa kulit, stasis eritrosit, dan pembentukan ruang vaskular kavernosa. Terdapat peningkatan jumlah kapiler dan venula berdinding tipis dengan ukuran bervariasi, terutama di dermis papiler dan retikular atas, serta dapat melibatkan jaringan fibroadiposa subkutan superfisial. Gambaran histopatologi malformasi kapiler dapat dilihat pada Gambar 13.^{12,13}



Gambar 13. Histopatologi malformasi kapiler tipe superfisial. A. Gambaran menunjukkan dilatasi kapiler yang berkembang secara gradual, pada stadium lanjut terdiri atas rongga vaskular kavernosa, proliferasi vaskular, dan fibrosis. (H&E, 40x). B. Dilatasi pembuluh darah dengan dinding fibromuskular pada bibir pasien perempuan usia 22 tahun dengan sindrom Sturge-Weber. (H&E, 40x). C. Peningkatan jumlah kapiler yang berdilatasi dengan ukuran bervariasi. (H&E, 100x).^{12,13}

7) Diagnosis banding

Diagnosis banding malformasi kapiler adalah *nevus simplex* dan hemangioma. *Nevus simplex* biasanya terjadi secara bilateral, terutama di daerah glabella, kelopak mata, atau tengkuk, dan cenderung mengalami involusi spontan dalam tahun pertama kehidupan, dengan sebagian besar hilang sepenuhnya dalam

18 bulan; secara histologis, lesi ini terbatas pada dermis superfisial, berbeda dengan malformasi kapiler yang lebih dalam hingga dermis retikular. Sementara itu, hemangioma infantil berbeda secara klinis karena bersifat proliferaif—tumbuh cepat setelah lahir dan kemudian mengalami regresi bertahap, tidak seperti malformasi kapiler yang cenderung menetap dan dapat bertambah gelap atau menebal seiring waktu.¹³

Malformasi Limfatik

1) Definisi

Malformasi limfatik adalah anomali perkembangan sistem meliputi semua lesi limfovaskular dengan fenotipe limfatik. Secara klinis malformasi limfatik dapat dibedakan menjadi makrokistik, mikrokistik, dan kombinasi. Secara fenotipe, dibedakan ke dalam *common (cystic) lymphatic malformations*, *generalized lymphatic anomaly*, malformasi limfatik pada penyakit Gorham-Stout, *channel-type lymphatic malformation*, primary lymphedema, dan Kaposiform lymphangiomatosis.¹³

2) Etiologi/Patogenesis

Gangguan pada perkembangan limfovaskular, terutama berkaitan dengan persinyalan RAS/MAPK dan PI3K/AKT/mTOR.^{12,13}

3) Kriteria Diagnosis

Kriteria esensial diagnosis malformasi limfatik adalah saluran limfatik yang malformasi dan berjumlah banyak, berkorelasi secara klinis dan radiologis. Kriteria tambahan yang dapat mendukung diagnosis adalah positif terhadap ekspresi D2-40 dan PROX1.¹²

4) Gambaran radiologi

Malformasi limfatik yang merupakan lesi aliran rendah, pada ultrasonografi tampak sebagai area hipoekoik multilokulasi atau berseptasi, dapat ditemukan area hiperekoik akibat perdarahan atau septasi, dan umumnya tidak menunjukkan warna (colorless) pada ultrasonografi (USG) Doppler. MRI menunjukkan peningkatan intensitas sinyal T2 dan STIR karena kandungan cairan dalam kista, dengan sinyal T1 yang bervariasi tergantung keberadaan perdarahan; septa dapat menunjukkan peningkatan, tetapi ruang kistik tidak memperlihatkan *enhancement*.^{12,13}

5) Gambaran makroskopik

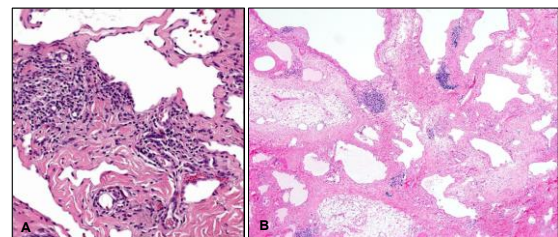
Malformasi limfatik dapat berupa makrokistik (ukuran lebih dari 10 mm), mikrokistik (ukuran kurang dari 10 mm), atau kombinasi keduanya. Bentuk makrokistik dapat unilokular atau multilokular dengan dinding yang tebal, sementara mikrokistik berbentuk spongiform dengan dinding tipis. Kista dapat berisi cairan jernih, hemoragik, dan terkadang kilus. Organ *visceral* dan tulang dapat terlibat. Gambaran klinis malformasi limfatik dapat dilihat pada **Gambar 17**.^{12,13}



Gambar 14. Gambaran klinis malformasi limfatik.¹²

6) Gambaran mikroskopik

Gambaran mikroskopik malformasi limfatik adalah adanya saluran limfatik yang berbentuk abnormal, berjumlah banyak, ukuran bervariasi, dengan lumen pada umumnya kosong (terkadang tampak berisi darah, limfosit, protein, trombus), dan dilapisi endotel. Endotel limfatik pipih-kuboidal tanpa atipia. Gambaran histopatologi malformasi limfatik dapat dilihat pada **Gambar 15**.^{12,13}



Gambar 15. Histopatologi malformasi limfatik. A. Malformasi limfatik menunjukkan saluran limfa yang berdilatasi, terdapat dinding yang menebal, dan agregat limfosit. (H&E, 100×). B. Saluran limfatik dengan ukuran, bentuk, dan muskularisasi yang bervariasi. Terdapat agregat limfoid. (H&E, 40×).^{12,13}

Malformasi Vena

1) Definisi

Malformasi vena, atau *venous malformation* adalah pembuluh vena yang

mengalami malformasi akibat gangguan vaskulogenesis.¹³

2) Etiologi dan Patogenesis

Mayoritas malformasi vena terjadi secara sporadis, dengan mutasi TEK (TIE2) atau PIK3CA yang menyebabkan *upregulation* persinyalan PI3K/AKT/mTOR. Pada *verrucous venous malformation*, terjadi *upregulation* persinyalan RAS/MAPK akibat mutasi MAP3K3 (ERK).^{12,13}

3) Kriteria Diagnosis

Kriteria esensial diagnosis malformasi vena adalah saluran limfatik yang malformasi dan berjumlah banyak, berkorelasi secara klinis dan radiologis. Kriteria tambahan yang dapat mendukung diagnosis adalah positif terhadap ekspresi D2-40 dan PROX1.¹²

4) Gambaran radiologi

Lesi malformasi vena yang superfisial dapat dievaluasi menggunakan USG Doppler, dengan temuan berupa lesi aliran lambat, ekogenisitas yang bervariasi (dapat menandakan trombosis). Selain itu, radiografi konvensional dapat menunjukkan massa jaringan lunak, erosi tulang, atau adanya *phlebolith* (batu vena). MRI menunjukkan intensitas sinyal yang bervariasi, dengan peningkatan sinyal T2/STIR yang tinggi, T1 rendah, dan *enhancement* yang tertunda dan bertahan lama (*prolonged*).¹³

5) Gambaran makroskopik

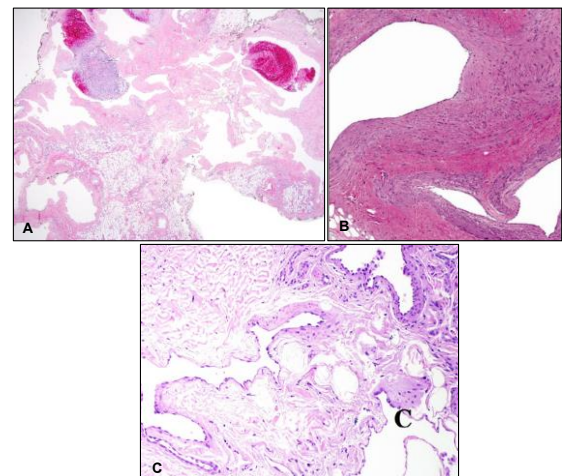
Gambaran makroskopik malformasi vena dapat berupa massa dengan warna biru keunguan, disertai dilatasi vena (*varises*). Pada perabaan lesi ini biasanya lunak, nonpulsatile. Pada pembelahan malformasi vena, didapatkan jaringan tidak berkapsul, *spongiform*, berwarna merah, dengan ukuran bervariasi, dapat melibatkan jaringan lunak yang lebih dalam dan otot. Gambaran klinis malformasi vena dapat dilihat pada Gambar 16.^{12,13}



Gambar 16. Gambaran klinis malformasi vena. A. Lesi multipel berwarna ungu kebiruan, dengan varises irregular yang melibatkan kulit. B. Massa pada palmar dan distal lengan bawah berwarna kebiruan disertai dilatasi vena.¹³

6) Gambaran mikroskopik

Pada gambaran mikroskopik, malformasi vena ditandai dengan kumpulan struktur vaskular dengan kontur lumen yang *irregular* dan memiliki ketebalan dinding yang bervariasi (bisa disertai fibrosis). Endotel datar, inaktif, dengan lumen kosong atau berisi darah atau trombus. Selain itu, dapat ditemukan hiperplasia endotel papiler. Gambaran histopatologi malformasi vena dapat dilihat pada Gambar 17.^{12,13}



Gambar 17. Histopatologi Malformasi Vena. A. Vena dismorfik disertai trombus dengan berbagai onset. (H&E, 40x). B. Malformasi vena yang tersusun atas vena dengan penebalan dinding, dan otot polos yang digantikan oleh kolagen. Penebalan dinding dapat disebabkan oleh fibrosis tunika adventisia. (H&E, 100x). C. Katup vena (↔) merupakan ciri khas pembuluh vena. (H&E, 40x).^{12,13,16}

7) Diagnosis banding

Diagnosis banding malformasi vena adalah hemangioma infantil, AVM, dan malformasi limfatik. Hemangioma infantil tumbuh secara cepat saat bayi dan berinvolusi pada masa kanak-kanak, serta pada radiologi, didapatkan massa berlobulasi dengan *enhancement* yang tinggi T2 dan difus. Gambaran histopatologi hemangioma infantil berupa lobulus berukuran kapiler yang khas. Secara histopatologi, gambaran AVM dan malformasi vena sulit dibedakan. Pada AVM seharusnya didapatkan pembuluh arteri yang tebal. Gambaran radiologi AVM menunjukkan aliran cepat. Malformasi limfatik pada radiologi menunjukkan peningkatan T2 yang difus di area perifer.¹³

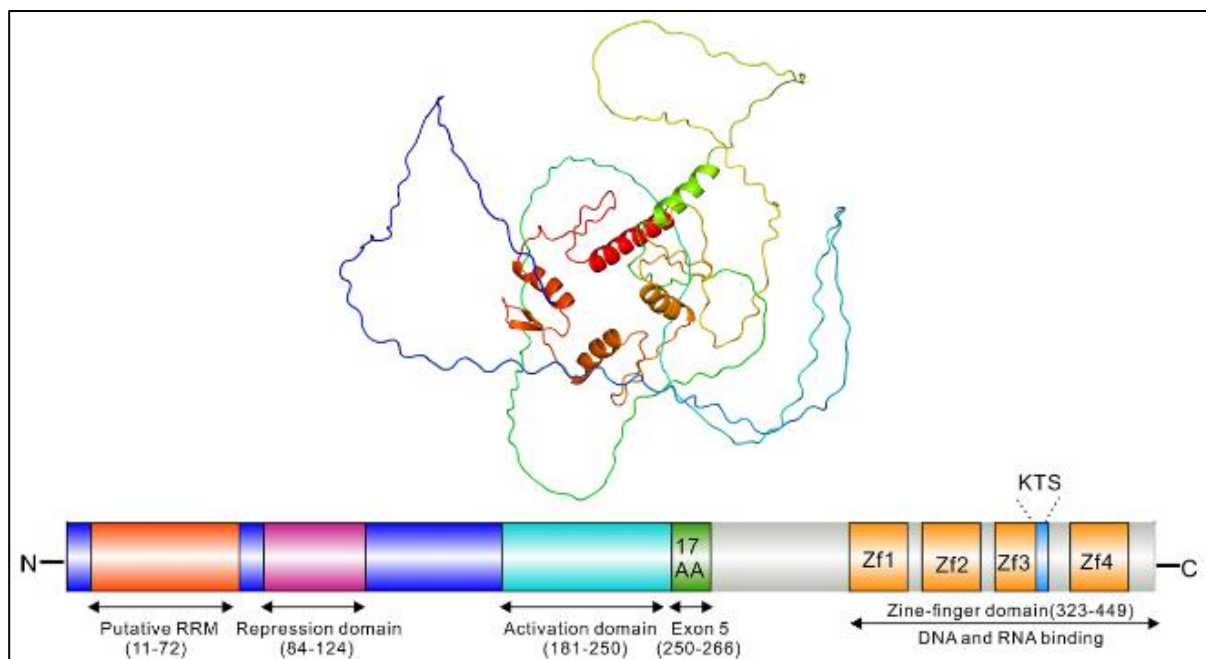
Wilms Tumor 1 (WT1)

A. Struktur protein WT1

Wilms tumor 1 (WT1) merupakan faktor transkripsi yang memiliki empat domain *zinc finger* pada C-terminal domain

pengikat DNA. Gen *WT1* pada mamalia terletak pada kromosom 11p13, dengan panjang sekitar 50 kb dan terdiri atas sepuluh ekson. Gen ini menghasilkan banyak isoform protein melalui kombinasi dari *alternative transcription start sites*, *translation start sites*, *splicing* alternatif, dan *RNA editing*. Setidaknya terdapat 36 isoform potensial pada mamalia.¹⁷

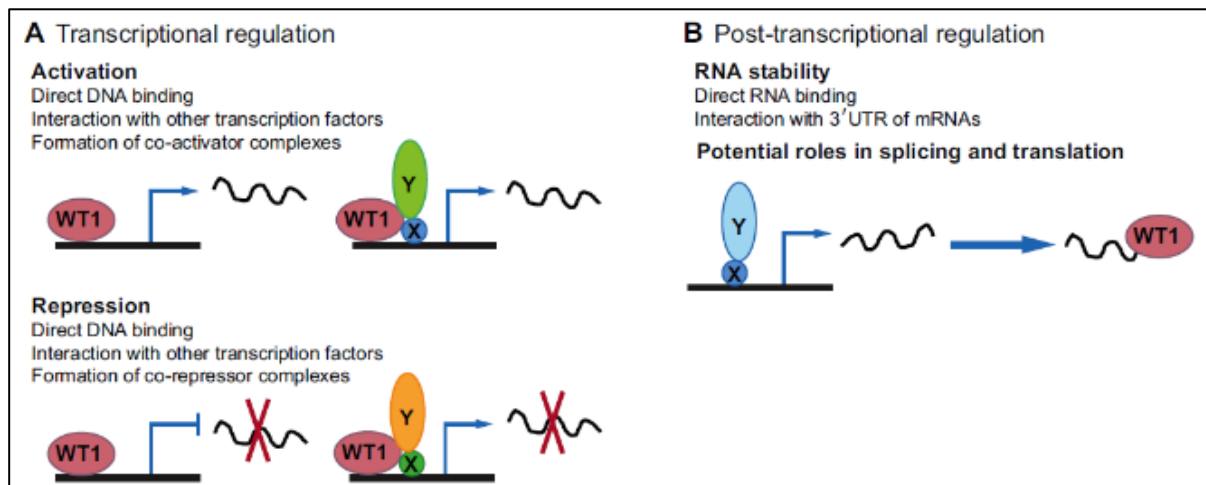
Beberapa domain yang telah diidentifikasi pada protein WT1 dapat dilihat pada Gambar 18, yakni domain *RNA recognition motif* digambarkan dalam warna merah (asam amino 11–72), wilayah represi dalam warna ungu (asam amino 84–124), dan wilayah aktivitas protein dalam warna biru (asam amino 181–250). Wilayah ekson ditandai dengan warna hijau (asam amino 250–266), domain *zinc finger* digambarkan dalam warna oranye (asam amino 323–449), dan wilayah biru muda menunjukkan domain variasi isoform WT1 (KTS).¹⁸



Gambar 18. Struktur WT1. Gambaran struktur ini dihasilkan menggunakan AlphaFold.¹⁸

KTS adalah urutan tripeptida (tiga asam amino) yaitu *lysine*, *threonine*, dan *serine*. Keberadaan KTS ini memberikan variasi WT1 menjadi isoform +KTS dan –KTS. Secara fungsi, kedua isoform diketahui memiliki peran berbeda. Isoform –KTS merupakan regulator transkripsi utama yang mampu mengikat DNA dengan afinitas yang lebih tinggi, sementara isoform +KTS lebih berperan dalam *RNA*

splicing (regulasi pasca-transkripsi). Dengan demikian, WT1 dapat mengikat RNA dan berpindah ke sitoplasma, memiliki peran tidak hanya dalam regulasi transkripsi, namun juga pasca-transkripsi (Gambar 19). Studi juga menemukan bahwa kedua isoform dapat berinteraksi dengan RNA. Isoform WT1 juga diketahui mempengaruhi interaksi WT1 dengan protein lain.¹⁷

Gambar 19. Peran Protein WT1 pada Regulasi Transkripsi dan Pasca-Transkripsi.¹⁷

B. Peran persinyalan WT1

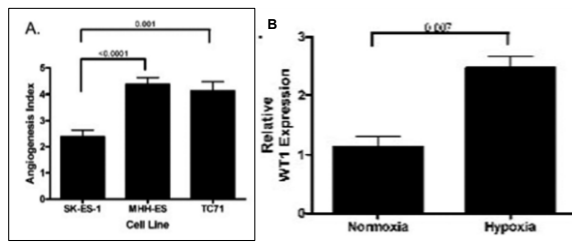
WT1 awalnya diidentifikasi sebagai gen penekan tumor pada nefroblastoma. WT1 mengatur ekspresi banyak gen penting yang terlibat dalam perkembangan organ (seperti ginjal, gonad, jantung), diferensiasi sel, homeostasis, dan penyakit. Contoh target gen *WT1* adalah *Pax2*, *Sal1*, *Bmp7*, *Wnt4*, *nephrin* (*Nphs1*), *Podocalyxin*, *Vascular Endothelial Growth Factor* (*VEGF*), dan *Sry*. WT1 juga dapat memengaruhi ekspresi gen dengan memodulasi epigenetik. Misalnya, WT1 berinteraksi dengan TET2, merekrut TET2 ke gen target untuk mengaktifkan ekspresinya.¹⁷ Dalam konteks lesi vaskular, belum ada studi yang meneliti secara spesifik jalur persinyalan WT1 menggunakan sampel tumor vaskular, namun McCarty et al (2011) mencoba membuktikan hipotesis bahwa WT1 berperan dalam angiogenesis tumor, melalui uji pada kultur sel Ewing sarcoma (secara in vitro). Gambar 20 merupakan grafik yang menggambarkan hasil uji tersebut. Berdasarkan hasil studi tersebut, peran WT1 adalah sebagai berikut:¹⁹

1. WT1 berperan dalam regulasi VEGF. Dalam hal ini, WT1 secara langsung mengaktifkan transkripsi VEGF. VEGF adalah faktor kunci yang mempromosikan pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis), yang penting untuk pertumbuhan dan perkembangan tumor vaskular. Peningkatan ekspresi WT1 menyebabkan peningkatan kadar mRNA dan protein VEGF melalui aktivasi *serine/arginine-rich, protein-*

specific splicing factor kinase (*SRPK1*), dan secara tidak langsung dengan *serine/arginine-rich splicing factor 1* (*Srsf1*). Selain peningkatan transkripsi VEGF, studi membuktikan bahwa peningkatan ekspresi WT1 juga berujung pada peningkatan aktivitas angiogenik.^{17,19,20}

2. WT1 berperan dalam respons terhadap hipoksia. Studi membuktikan penghambatan ekspresi WT1 menyebabkan respons terhadap hipoksia melemah. WT1 diperlukan untuk respons optimal tumor terhadap kondisi hipoksia. Dalam mikrolingkungan tumor yang seringkali hipoksia, WT1 membantu sel tumor meningkatkan produksi VEGF, sehingga memfasilitasi angiogenesis untuk memastikan pasokan nutrisi dan oksigen. Selain itu, diketahui *hypoxia-inducible factor-1* (*HIF-1*) dapat melakukan transaktivasi WT1 secara langsung.^{17,19}

Berdasarkan penjelasan di atas, dapat disimpulkan bahwa pada kondisi hipoksia (berkaitan erat dengan tingginya tingkat proliferasi pada tumor), terjadi peningkatan WT1 yang mengaktifkan faktor transkripsi VEGF dan meningkatkan aktivitas VEGF, sehingga terjadi peningkatan angiogenesis. Studi kasus oleh Al-Salam et al pada kasus angiosarkoma payudara primer mendapatkan bahwa masing-masing ekspresi HIF-1 α , WT1, dan VEGF positif difus.²¹



Gambar 20. Peran Persinyalan WT1. A. Kultur sel MHH-ES dan TC71 dengan peningkatan WT1 menunjukkan peningkatan yang signifikan terhadap index angiogenesis (dibandingkan sel SK-ES-1 tanpa peningkatan WT1). B. Pada kondisi hipoksia, ekspresi relatif WT1 secara signifikan lebih tinggi dibandingkan pada kondisi normoksia.¹⁹

Persinyalan WT1 yang berkaitan dengan lesi vaskular umumnya dikaitkan dengan tingkat proliferasi seperti yang telah dijelaskan di atas. Hal ini berkaitan dengan sampel penelitian yang masih hanya menggunakan tumor vaskular. Belum ditemukan studi yang mendalami kaitan WT1 dengan patogenesis malformasi vaskular. Meskipun demikian, Lawley et al berhipotesis bahwa terdapat kaitan ekspresi WT1 yang negatif terhadap malformasi vaskular. Menurutnya, *loss* WT1 pada malformasi vaskular menyebabkan berkurangnya investasi golongan *platelet-derived growth factor* pada sel endotel, sehingga terjadi defek fungsi otot polos maupun defisiensi perisit yang umum ditemukan secara klinis. Hal ini juga didukung oleh bukti bahwa protein WT1 secara umum memiliki peran yang beragam berdasarkan studi pada berbagai kanker. Mulai dari kanker *solid* hingga keganasan hematologis, dan peran sebagai *tumor suppressor gene* hingga onkogen, tergantung pada persinyalan dan isoform WT1 yang terlibat. Penelitian mengenai kaitan persinyalan pada keganasan dengan isoform WT1 yang terlibat masih berkembang. Terdapat studi yang melaporkan bahwa isoform -KTS lebih berperan pada regulasi angiogenesis tumor yang berkaitan dengan SRPK1 dan Srsf1.^{9,18,20}

C. Peran WT1 dalam Penegakan Diagnosis Lesi Vaskular

Pola Pulasan WT1

Pola pulasan IHK WT1 pada lesi vaskular bersifat sitoplasmik. Hal ini berbeda dengan pulasan pada neoplasma lain, seperti mesotelioma, tumor Wilms (nefroblastoma), karsinoma tuba Fallopii, dan karsinoma ovarium serosa yang memiliki pola nuklear, meskipun klon antibodi yang digunakan sama, yakni 6F-

H2 (ikatan terhadap N-terminus). Pada awal perkembangan studi IHK WT1, pulasan sitoplasmik dianggap sebagai pulasan nonspesifik, namun munculnya bukti-bukti bahwa ekspresi WT1 dapat ditemukan pada sitoplasma, mendukung teori bahwa WT1 juga memiliki peran pasca-transkripsi.^{17,22}

Signifikansi WT1 sebagai Biomarker Diagnostik

Selama ontogenesis manusia, WT1 dengan pulasan sitoplasmik biasanya ditemukan pada sel endotel pembuluh darah yang sedang berkembang.^{23,24} Dalam konteks lesi vaskular, studi IHK menunjukkan pola ekspresi WT1 yang berbeda antara tumor vaskular dan malformasi vaskular.^{6,8,25}

1) Pola ekspresi WT1 pada tumor vaskular

Berbagai studi secara konsisten melaporkan bahwa WT1 diekspresikan pada sel endotel lesi tumor vaskular dan lesi yang bersifat proliferasif. WT1 pada sel endotel biasanya terpusat di sitoplasma.^{6,7,9,26} Tumor vaskular umumnya menunjukkan ekspresi WT1 yang kuat dan difus. Tingkat positif WT1 pada tumor vaskular dilaporkan sangat tinggi, yakni mencapai 100% kasus dalam berbagai penelitian, dibuktikan oleh hasil studi Trindade et al (2011; n=117), Al Dhaybi et al (2010; n=64), Galfione et al (2014; n=39), Choudhary et al (2017; n=25), dan Rastogi et al (2020; n=15). Lesi yang terbukti positif WT1 pada studi-studi di atas berdasarkan urutan kekerapan, yakni hemangioma infantil (mencapai 87 kasus), hemangioma kongenital (21 kasus), angiosarkoma (19 kasus), granuloma piogenik (13 kasus), *tufted angioma* (8 kasus), hemangioendothelioma (5 kasus), sarkoma Kaposi, *glomus tumor*, *cherry angioma*, dan *spindle cell hemangioma*.^{6,7,25} Selain itu, studi terdahulu oleh Lawley et al (2005), mendapatkan 21 dari 23 (91%) kasus tumor vaskular positif mengekspresikan WT1, dengan frekuensi angiosarkoma yang paling tinggi (n=9, 100%). Dua lesi tumor vaskular yang tidak terpusat WT1 pada studi Lawley et al adalah hemangioma infantil (1 dari 9 kasus) dan *malignant hemangioendothelioma* (1 dari 1 kasus).⁹

Entitas lain yang diteliti secara terpisah dan dapat memberikan pulasan positif WT1

adalah *verrucous hemangioma*, yang berdasarkan ISSVA terbaru memiliki terminologi *verrucous venous malformation*. Kasus *verrucous venous malformation* yang positif WT1 diidentifikasi oleh Laing et al (2013; 2 dari 2 kasus), Choudary et al (2017; 2 dari 5 kasus), Al Dhaybi et al (2010; 1 dari 30 kasus). Satu sumber melaporkan WT1 diekspresikan terutama pada lapisan perisit *verrucous venous malformation*, sementara yang lain melaporkan pulasan endotelial. Selain itu, perbedaannya adalah pulasan positifnya bersifat fokal pada neovaskularisasi dalam trombus. *Hobnail hemangioma/Targetoid hemosiderotic hemangioma* juga didapatkan terpulas fokal pada 2 dari 12 kasus oleh Al Dhaybi et al (2012). Gambar 21 merupakan hasil pulasan WT1 positif pada tumor vaskular.^{6,7,27,28}

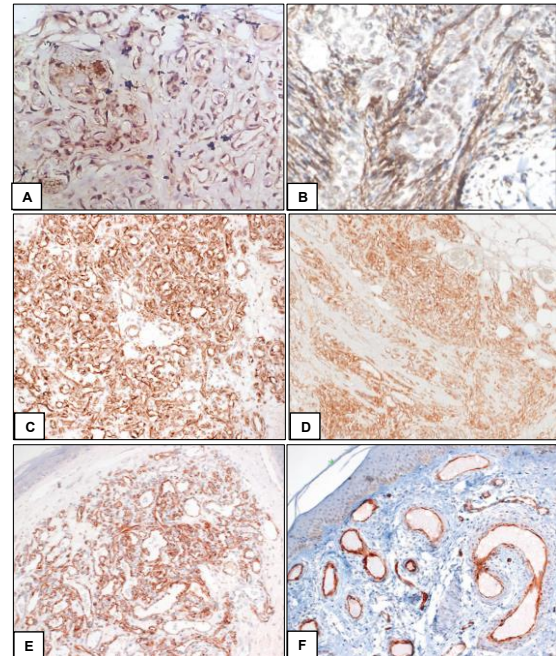
Pola pulasan IHK WT1 yang didapatkan pada studi di atas secara konsisten adalah sitoplasmik difus pada sel endotel. Selain pada sel endotel, pulasan positif juga didapatkan pada kontrol positif, pembuluh darah normal, dan mesothelioma (pada nukleus). Pada studi yang menginklusi jaringan granulasi juga didapatkan ekspresi positif WT1.⁸

2) Pola ekspresi WT1 pada malformasi vaskular

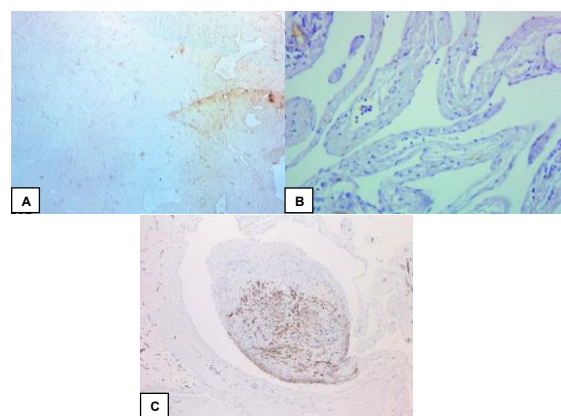
Berkebalikan dengan tumor vaskular, malformasi vaskular umumnya tidak terpulas WT1 (negatif WT1). Studi Lawley et al (2005; n=20) mendapatkan seluruh kasus (100%) malformasi vaskular menunjukkan ekspresi WT1 yang negatif atau sangat lemah. Studi lain dengan hasil pulasan yang mayoritas negatif WT1 atau lemah pada malformasi vaskular dibuktikan oleh Al Dhaybi et al (2010; 58 dari 61 kasus), Trindade et al (2011; negatif WT1 pada 45 dari 50 kasus), Choudhary et al (2017; 23 dari 25 kasus), Rastogi et al (2020; 26 dari 33 kasus), dan Galfione (2014; 10 dari 13 kasus).^{6-9,25}

Terdapat sebagian kecil malformasi vaskular yang menunjukkan hasil WT1 positif, dan jika positif, pulasanya bersifat fokal dan hanya melibatkan neovaskularisasi yang mengalami re-*endotelialisasi* dalam trombi. Malformasi vaskular yang umumnya negatif atau hanya menunjukkan pulasan fokal lemah adalah *angiokeratoma*, *verrucous venous malformation*, malformasi vaskular kombinasi, malformasi vena, malformasi

glomuvana, malformasi limfatik/limfangioma, telangiectasia, dan *hobnail hemangioma*. Gambar 22 merupakan hasil pulasan WT1 negatif pada malformasi vaskular.^{6-8,25,27,28}



Gambar 20. Pulasan WT1 Positif pada Tumor Vaskular. Keseluruhan kasus menunjukkan pulasan sitoplasmik pada endotel. A. WT1 positif pada CH (400×). B. WT1 positif pada *spindle cell hemangioma*. C. WT1 positif pada hemangioma infantil. D. WT1 positif pada angiosarkoma. E: WT1 positif pada granuloma piogenik. F: WT1 positif pada cherry angioma.^{7,29,30}



Gambar 21. Pulasan WT1 negatif pada malformasi vaskular. A. WT1 negatif pada malformasi AV. B. WT1 negatif pada malformasi limfatik. C. WT1 negatif pada endotel malformasi vena namun positif fokal pada neovaskularisasi di sebagian area trombus.^{8,30}

Potensi WT1 dalam Terapi Target pada Tumor Vaskular Ganas

Belum ada bukti spesifik tentang terapi target WT1 untuk lesi vaskular dari sumber literatur yang tersedia, namun WT1 sebagai target imunoterapi untuk kanker secara umum telah diteliti. Selain itu, peran WT1 dalam regulasi VEGF menunjukkan potensi untuk pengembangan terapi yang menargetkan WT1 dalam pengobatan tumor vaskular. Studi oleh Wagner, et al (2008) menghasilkan bahwa inhibisi WT1 menggunakan antisense oligonukleotida mengurangi proliferasi sel, migrasi, dan pembentukan tabung endotel, menunjukkan bahwa WT1 dapat menjadi target terapeutik. Wagner, et al (2014) juga menyebutkan bahwa inaktivasi WT1 pada sel endotel, progenitor hematopoietik, dan sel penekan turunan myeloid dapat mengurangi angiogenesis, perkembangan metastasis, dan meningkatkan respons imun, yang mendukung WT1 sebagai target terapi potensial. Sumber-sumber tersebut lebih menekankan peran WT1 sebagai regulator proliferasi dan migrasi pada tumor vaskular, sehingga perlu penelitian lebih lanjut yang spesifik untuk membuktikan WT1 sebagai terapi target pada tumor vaskular.^{17,31,32}

Keterbatasan dan Area yang Masih Perlu Diteliti

Beberapa lesi vaskular memiliki ekspresi WT1 yang bervariasi, sehingga sulit diklasifikasikan secara tegas sebagai tumor atau malformasi, yakni:^{6,26,28,29,33,34}

- 1) *Verrucous venous malformation*: Hasil WT1 beragam, studi Al Dhaybi et al menemukan hasil negatif, sementara Trindade et al positif pada semua kasus, dengan pulasan di sel perisit.
- 2) *Hobnail hemangioma*: Mayoritas studi menunjukkan hasil WT1 negatif, meskipun ada laporan positif fokal dalam trombi, menandakan proses neoangiogenesis.
- 3) *Spindle cell hemangioma*: WT1 umumnya negatif pada sel endotel, namun bisa positif lemah pada sel mioid, mencerminkan perbedaan interpretasi.
- 4) *Masson tumor (intravascular papillary endothelial hyperplasia)*:

Positif kuat untuk WT1 pada sel endotel, menunjukkan proses proliferasi atau reaktif, dan bukan malformasi.

Secara umum, pemeriksaan IHK WT1 dapat membedakan tumor vaskular (yang biasanya menunjukkan pulasan sitoplasmik positif) dari malformasi vaskular (yang umumnya negatif atau terpulas lemah). Namun, terdapat keterbatasan dan kompleksitas dalam penggunaannya, yakni:

- 1) IHK WT1 menunjukkan ekspresi yang positif pada jaringan reaktif. WT1 juga diekspresikan secara positif pada jaringan granulasi. Jaringan granulasi merupakan proses reaktif, bukan tumor. Ini menunjukkan bahwa WT1 bukanlah penanda yang hanya spesifik untuk neoplasma vaskular, tetapi lebih terkait dengan sel endotel dengan kapasitas proliferasi, baik reaktif maupun neoplastik, serta aktivitas angiogenesis.⁸
- 2) IHK WT1 menunjukkan ekspresi fokal atau pada sub tipe malformasi tertentu. Meskipun sebagian besar malformasi vaskular negatif terhadap ekspresi WT1, beberapa sumber melaporkan positif WT1 pada sebagian kecil kasus malformasi atau lesi yang sulit dikategorikan. Misalnya, beberapa studi menemukan WT1 positif pada VVM, dan *Hobnail hemangioma* meskipun mayoritas memberikan hasil negatif, dan pada 21% malformasi vaskular dalam satu studi.^{28,33}
- 3) Beberapa studi menyebutkan WT1 diekspresikan juga pada pembuluh darah normal. Meskipun tidak pada keseluruhan sampel, namun WT1 dapat diekspresikan pada sel endotel pembuluh darah normal di sekitar lesi, yang digunakan sebagai kontrol internal positif, namun pada interpretasinya perlu pertimbangan.^{9,25}

Berdasarkan pembahasan di atas, meskipun WT1 berguna dalam membedakan lesi vaskular proliferasi (termasuk tumor dan beberapa proses reaktif) dari malformasi vaskular yang umumnya tidak proliferasi, keterbatasannya terletak pada

ekspresinya pada jaringan granulasi dan terkadang secara fokal pada malformasi tertentu, yang memerlukan evaluasi komprehensif berdasarkan histopatologi dan konteks klinis, bukan hanya berdasarkan hasil WT1 secara tunggal. Fitur histopatologi yang dapat membantu di antaranya adalah *plump endothelial cells*, mitosis, dan serabut saraf intralesi. Pemeriksaan IHK selain WT1 adalah

GLUT1 (positif pada hemangioma infantil), dan Ki-67 dengan *cut-off* > 2%. Keberadaan inflamasi tidak secara signifikan membantu dalam membedakan tumor vaskular dan malformasi vaskular menurut studi Rastogi et al (2020). Hasil studi selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 1.³⁰

Tabel 1. Fitur histopatologis dan IHK yang penting untuk membedakan tumor vaskular dan malformasi vaskular.³⁰

Histopathological criteria	IH (n=7)	NICH (n=4)	PG (n=4)	Tumors (IH+NICH+PG) (n=15)	VM (n=33)	p-value*
Plump endothelial cells	6 (85.7%)	4 (100%)	4 (100%)	13 (86.6%)	0 (0%)	<0.001
Mitoses present	4 (57.1%)	3 (75%)	4 (100%)	11 (73.3%)	0 (0%)	<0.001
INBs present	2 (28.6%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13.3%)	26 (78.8%)	<0.001
Inflammation present	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)	4 (26.6%)	0 (0%)	0.007
WT-1 +	7 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	15 (100%)	7 (21.2%)	<0.001
GLUT-1 +	7 (66%)	0 (0%)	0 (100%)	7 (46.6%)	0 (0%)	<0.001 ^a
Ki-67>2%	4 (57.1%)	3 (75%)	4 (100%)	11 (73.3%)	0 (100%)	<0.001

CH – congenital hemangioma, GLUT-1 – glucose protein isoform-1, IH – infantile hemangioma, INBs – intralésional nerve bundles, PG – pyogenic granuloma, VM – vascular malformation, WT-1 – Wilms tumor-1.

*P-value is calculated for columns 5 and 6, i.e. tumors and malformations.

^a GLUT-1 immunopositivity was noted only in infantile hemangioma amongst all the hemangiomas.

RINGKASAN

Diagnosis lesi vaskular masih menjadi tantangan bagi klinisi dan Sp.PA. Diagnosis yang akurat dan klasifikasi yang konsisten sangat penting untuk evaluasi dan penanganan yang tepat. Klasifikasi ISSVA 2025 menyajikan skema diagnosis lesi vaskular dan glosarium yang berisi penjelasan lebih rinci untuk digunakan oleh berbagai kalangan. Lesi vaskular dibedakan menjadi dua kelompok besar, yakni tumor vaskular dan malformasi vaskular. WT1, suatu protein transkripsi yang berperan dalam hipoksia dan aktivasi VEGF, telah diteliti dalam berbagai studi melalui pemeriksaan IHK untuk diagnosis lesi vaskular. Pada tumor vaskular, didapatkan hasil pulasan positif WT1, sedangkan pada malformasi vaskular, pulasan umumnya negatif atau lemah. Pemeriksaan IHK WT1 harus diinterpretasikan secara komprehensif, dengan mempertimbangkan faktor klinis, histopatologis, serta idealnya bersama dengan penanda imunohistokimia lainnya. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memperkuat bukti ekspresi WT1 pada berbagai lesi vaskular, terutama pada diagnosis yang masih abu-abu.

DAFTAR PUSTAKA

1. Goldenberg D, Vikkula M, Penington A, Blei F, Schultze Kool L, Wassef M, et al. Updated classification of vascular anomalies: A living document from the international society for the study of

vascular anomalies classification group. *J Vasc Anom.* 2025;6:e113.

2. Mattila KA, Kervinen K, Kalajoki-Helmiö T, Lappalainen K, Vuola P, Lohi J, et al. An interdisciplinary specialist team leads to improved diagnostics and treatment for paediatric patients with vascular anomalies. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2015;104:1109–16.
3. Kerr AM, Sisk BA. Unanswered questions and unmet needs: A call for communication research in vascular anomalies. *Patient Educ Couns.* 2021;104:2839–42.
4. Greene AK, Liu AS, Mulliken JB, Chalache K, Fishman SJ. Vascular anomalies in 5621 patients: guidelines for referral. *J Pediatr Surg.* 2011;46:1784–9.
5. Enjolras O, Wassef M, Chapot R, editors. Introduction: ISSVA Classification. In: *Color Atlas of Vascular Tumors and Vascular Malformations* [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. p. 1–12. Available from: <https://www.cambridge.org/core/product/D60B8B3CD6C39240CF804EF90086D718>
6. Al Dhaybi R, Powell J, McCuaig C, Kokta V. Differentiation of vascular tumors from vascular malformations by expression of Wilms tumor 1 gene: Evaluation of 126 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:1052–7.
7. Choudhary M, Sharma I, Kaur M, Dalal V, Singh A. Immunohistochemical expression of Wt-1 helps to differentiate cutaneous

- vascular tumors from vascular malformations. *Indian Dermatol Online J.* 2017;8:282.
8. Galfione SK, Ro JY, Ayala AG, Ge Y. Diagnostic utility of WT-1 cytoplasmic stain in variety of vascular lesions. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7:2536–43.
 9. Lawley LP, Cerimele F, Weiss SW, North P, Cohen C, Kozakewich HPW, et al. Expression of Wilms Tumor 1 gene distinguishes vascular malformations from proliferative endothelial lesions. *Arch Dermatol.* 2005;141:1297–300.
 10. International Society for the Study of Vascular Anomalies. ISSVA classification for vascular anomalies [Internet]. Spain: International Society for the Study of Vascular Anomalies; 2025 [cited 2025 Mar 3]. Available from: <https://www.issva.org/classification>
 11. Chilukuri S, Kallam AR, Gudeli V, Kolusu KVVR, Natukula K. Reclassification and histopathological study of vascular anomalies according to ISSVA (2018 revision) classification. *J Med Sci Res.* 2021;9:204–10.
 12. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Paediatric tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited 2025 Apr 19] (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 7). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/44>
 13. Stockman DL. *Diagnostic pathology: Vascular.* Philadelphia: Elsevier; 2016. 1–2–19–33 p.
 14. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Skin tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2023 [cited 2025 Apr 19] (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 12). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/64/269>
 15. Luks VL, Kamitaki N, Vivero MP, Uller W, Rab R, Bovée JVMG, et al. Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA. *J Pediatr.* 2015;166:1048–1054.e5.
 16. Fernandez-Flores A, Cassarino D, Colmenero I. Vascular malformations: A histopathologic and conceptual appraisal. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2023;114:213–28.
 17. Hastie ND. Wilms' tumour 1 (WT1) in development, homeostasis and disease. *Development.* 2017;144:2862–72.
 18. Nian Q, Lin Y, Zeng J, Zhang Y, Liu R. Multifaceted functions of the Wilms tumor 1 protein: From its expression in various malignancies to targeted therapy. *Transl Oncol.* 2025;52:102237.
 19. McCarty G, Awad O, Loeb DM. WT1 protein directly regulates expression of vascular endothelial growth factor and is a mediator of tumor response to hypoxia. *J Biol Chem.* 2011;286:43634–43.
 20. Wagner KD, El Maï M, Lademery M, Belali T, Leccia N, Michiels JF, et al. Altered VEGF splicing isoform balance in tumor endothelium involves activation of splicing factors Srpk1 and Srsf1 by the Wilms' tumor suppressor Wt1. *Cells.* 2019;8:41.
 21. Al-Salam S, Balalaa N, Faour I, Akhter S, Alashari M. HIF-1 α , VEGF and WT-1 are protagonists in bilateral primary angiosarcoma of breast: A case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5:247–53.
 22. Nakatsuka S ichi, Oji Y, Horiuchi T, Kanda T, Kitagawa M, Takeuchi T, et al. Immunohistochemical detection of WT1 protein in a variety of cancer cells. *Mod Pathol.* 2006 Jan;19:804–14.
 23. Parenti R, Perris R, Vecchio GM, Salvatorelli L, Torrisi A, Gravina L, et al. Immunohistochemical expression of Wilms' tumor protein (WT1) in developing human epithelial and mesenchymal tissues. *Acta Histochem.* 2013;115:70–5.
 24. Parenti R, Salvatorelli L, Musumeci G, Parenti C, Giorlandino A, Motta F, et al. Wilms' tumor 1 (WT1) protein expression in human developing tissues. *Acta Histochem.* 2015;117:386–96.
 25. Trindade F, Tellechea Ó, Torrelo A, Requena L, Colmenero I. Wilms tumor 1 expression in vascular neoplasms and vascular malformations. *Am J Dermatopathol.* 2011;33:569–72.
 26. Tokat F, Lehman JS, Dikicioglu Cetin E, Sezer E, Ince U, Ozturk Durmaz E. Immunoreactivity of Wilms tumor 1 (WT1) as an additional evidence supporting hemangiomatous rather than inflammatory origin in the etiopathogenesis of angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Dermatol Pract Concept.* 2018;8:28–32.
 27. Laing EL, Brasch HD, Steel R, Jia J, Itinteang T, Tan ST, et al. Verrucous

- hemangioma expresses primitive markers. *J Cutan Pathol.* 2013;40:391–6.
28. Al Dhaybi R, Lam C, Hatami A, Powell J, McCuaig C, Kokta V. Targetoid hemosiderotic hemangiomas (hobnail hemangiomas) are vascular lymphatic malformations: A study of 12 pediatric cases. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:116–20.
 29. Wang L, Gao T, Wang G. Expression of Prox1, D2 -40, and WT1 in spindle cell hemangioma. *J Cutan Pathol.* 2014;41:447–50.
 30. Rastogi K, Singh L, Khan NA, Goyal S, Khatri A, Gupta N. Benign vascular anomalies: A transition from morphological to etiological classification. *Ann Diagn Pathol.* 2020;46:151506.
 31. Wagner N, Michiels JF, Schedl A, Wagner KD. The Wilms' tumour suppressor WT1 is involved in endothelial cell proliferation and migration: expression in tumour vessels in vivo. *Oncogene.* 2008;27:3662–72.
 32. Wagner KD, Cherfils-Vicini J, Hosen N, Hohenstein P, Gilson E, Hastie ND, et al. The Wilms' tumour suppressor Wt1 is a major regulator of tumour angiogenesis and progression. *Nat Commun.* 2014;5:5852.
 33. Trindade F, Torrelo A, Requena L, Tellechea Ó, Del Pozo J, Sacristán F, et al. An immunohistochemical study of verrucous hemangiomas. *J Cutan Pathol.* 2013;40:472–6.
 34. Patai BB, Peterfy N, Szakacs N, Sapi Z, Hetthessy JR. Papillary endothelial hyperplasia (Masson tumor) of the hand. Surgical and pathological consideration from seven cases using new vascular markers. *Pathol Oncol Res.* 2020;26:2083–90.