

Usia sebagai Faktor Risiko dari Tumor Ganas Osteosarkoma

Friska Desi Sabita

Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta, Indonesia;
J500210052@student.ums.ac.id

Yuni Prastyo Kurniati

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta,
Indonesia; ypk134@ums.ac.id (koresponden)

ABSTRACT

Osteosarcoma is an invasive bone tumor malignancy, grows aggressively and has a high mortality rate. One of the risk factors for this cancer is age. On the other hand, industrial areas increase the risk of this disease. The purpose of this study was to analyze age and proximity to industrial areas as risk factors for osteosarcoma. This study used a case-control design. Osteosarcoma was the case group and Giant Cell Tumor of Bone was the control group. A total of 142 samples were taken from medical records of bone tumor histopathology preparations at the Pathology Anatomy Laboratory, Faculty of Medicine, UMS using the purposive sampling method. The age variable was divided into groups of 0-18 years and >18 years. The cut-off point for the distance to the industrial area was 2.5 km. The measurement data of the variables were analyzed using the Chi-square test. The results of the study showed an effect of age on the incidence of osteosarcoma (p value = 0.01); but there was no effect of distance to the industrial area on the incidence of osteosarcoma (p value = 0.369). The conclusion of the study shows that age is a risk factor for osteosarcoma.

Keywords: osteosarcoma; age; risk factors

ABSTRAK

Osteosarkoma adalah keganasan tumor tulang yang bersifat invasif, berkembang secara agresif serta memiliki tingkat mortalitas yang tinggi. Salah satu faktor risiko dari kanker ini adalah usia. Di sisi lain, kawasan industri meningkatkan risiko penyakit ini. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis usia dan kedekatan kawasan industri sebagai faktor risiko kejadian osteosarkoma. Penelitian ini menggunakan desain *case-control*. Osteosarkoma merupakan kelompok kasus dan *Giant Cell Tumor of Bone* merupakan kelompok kontrol. Sejumlah 142 sampel diambil dari rekam medis sediaan histopatologi tumor tulang di Laboratorium Patologi Anatomi FK UMS dengan metode *purposive sampling*. Variabel usia terbagi menjadi kelompok 0-18 tahun dan >18 tahun. *Cut off* poin jarak terhadap kawasan industri adalah 2,5 km. Data hasil pengukuran variabel dianalisis menggunakan uji *Chi-square*. Hasil penelitian menunjukkan adanya pengaruh usia terhadap kejadian osteosarkoma (nilai $p = 0,01$); namun tidak ada pengaruh jarak dengan kawasan industri terhadap kejadian osteosarkoma (nilai $p = 0,369$). Kesimpulan penelitian menunjukkan bahwa usia merupakan faktor risiko osteosarkoma.

Kata kunci: osteosarkoma; usia; faktor risiko

PENDAHULUAN

Tumor tulang primer terjadi sekitar 1% dari tumor orang dewasa. Jenis tumor tulang ganas primer yang paling banyak adalah osteosarkoma.⁽¹⁾ Penyakit ini bersifat invasif kuat, berkembang secara agresif serta memiliki tingkat mortalitas yang sangat tinggi.⁽²⁾ Sedangkan, jenis dari tumor tulang primer yang bersifat jinak *Giant Cell Tumor of Bone* atau disebut dengan GCTB.⁽³⁾

World Health Organization (WHO) menyatakan bahwa tingkat insiden osteosarkoma pada semua populasi sekitar 4 sampai 5 per 1.000.000 penduduk. Namun insiden ini meningkat menjadi 8 hingga 11 per 1.000.000 penduduk per tahun pada kelompok usia 15-19 tahun.⁽⁴⁾ Menurut *Surveillance Epidemiology, and End Results* (SEER) dari *National Cancer Institute*, osteosarkoma mencakup 34% dari populasi Amerika Serikat (4,5). Di sisi lain, data osteosarkoma di Iran menunjukkan bahwa terdapat 3,02 kasus per 1.000.000 orang dalam setahun.⁽⁶⁾ Risesdas tahun 2018 menyebutkan bahwa insiden tumor tulang ganas yang terjadi berkisar 1,6% di Indonesia.⁽⁷⁾ Tingkat kejadian osteosarkoma ini adalah 16,8 kasus per tahun yang paling sering terjadi pada dekade ke-2.⁽⁸⁾

Osteosarkoma memiliki berbagai faktor risiko. Faktor demografi seperti usia, terutama pada anak-anak dan remaja dapat meningkatkan risiko terkena keganasan tersebut.⁽⁹⁾ Selain itu, tumor ini juga disebabkan oleh senyawa kimia, seperti senyawa antrasiklin dan senyawa pengalkil, *beryllium* dan *methylcholanthrene* yang dapat menyebabkan perubahan genetik.⁽⁸⁾

Faktor usia dapat meningkatkan risiko terhadap kejadian osteosarkoma. Penelitian Hameed & Mandelker (2018) menyebutkan bahwa usia anak-anak dan remaja rentan mengalami keganasan tersebut. Menurut *International Incidence of Childhood Cancer* melaporkan bahwa insiden sarkoma tulang sebagian besar terjadi pada usia kanak-kanak sebanyak 4,7% dan 7,8% pada remaja. Sementara tumor ini paling sering terjadi pada usia 20 dan 50 tahun.⁽¹⁰⁾ WHO menyebutkan bahwa kejadian ini terjadi sekitar 10% yang ditemukan pada dekade kedua. Salah satu penelitian menyebutkan bahwa GCTB terbanyak terdapat pada usia yang berisiko antara usia 20 hingga 50 tahun sebesar 67,3%.

Kawasan industri meningkatkan risiko tumor tulang. *International Agency for Research on Cancer* (IARC) mengungkapkan bahwa sarkoma tulang secara konsistensi dikaitkan dengan paparan toksikologi lingkungan. Paparan tersebut meliputi asbes, debu kayu, logam atau metaloid, formaldehida, benzena dan vinil klorida serta radiasi. Paparan tersebut bersifat karsinogenik bagi manusia.⁽¹¹⁾ Sebuah penelitian yang berbasis meta-analisis menunjukkan bahwa paparan karsinogen selama revolusi industri memengaruhi kesehatan seseorang secara signifikan dan meningkatkan risiko tumor tulang ganas.⁽¹²⁾ Sebuah studi menemukan pengaruh signifikan antara jarak 2,5 km dari kawasan industri terhadap kejadian tumor tulang pada anak-anak.⁽¹³⁾ Sebuah studi menemukan bahwa jarak kurang dari 14 km dengan laut secara signifikan dapat menimbulkan risiko tumor tulang dan jaringan

lunak. Penelitian tersebut memfokuskan pada muara sungai dan wilayah pesisir yang berkaitan dengan tingkat polusi. Aktivitas pengiriman dan pemrosesan makanan laut serta tumpahan minyak membawa kandungan logam berat bagi lingkungan. Selain itu, sungai sebagai tempat pembuangan limbah dapat menyebabkan akumulasi polusi di muara sungai dan pesisir.

Hasil telaah pustaka hanyanya mendapatkan 14 dokumen pada Scopus, 16 dokumen pada PubMed. Ini menunjukkan bahwa masih sedikit informasi mengenai faktor risiko lingkungan terhadap kejadian tumor tulang. Berdasarkan latar belakang di atas, maka tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis usia dan jarak dengan kawasan industri sebagai faktor risiko dari kejadian osteosarkoma.

METODE

Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan desain *case-control*. Studi ini dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta selama periode bulan Juni sampai bulan Agustus 2024. Sampel berasal dari rekam medis sediaan histopatologi yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi pada tahun 2019 hingga tahun 2021. Teknik pengambilan yang digunakan adalah *purposive sampling*, dengan ukuran sampel 142 pasien. Subjek dibagi menjadi 71 pasien dengan osteosarkoma sebagai kelompok kasus dan 71 pasien CGTB sebagai kelompok kontrol. GCTB merupakan jenis tumor tulang yang jinak dan bersifat lokal agresif sehingga dijadikan sebagai kelompok kontrol.⁽²⁾ Pasien dipilih dengan kriteria eksklusi yaitu diagnosis Patologi Anatomi tumor tulang selain osteosarkoma dan GCTB, data rekam medis tidak lengkap dan alamat tidak terlihat di aplikasi *Google maps*.

Variabel bebas adalah usia dan kedekatan kawasan industri. Variabel terikat adalah kejadian tumor ganas osteosarkoma. Data yang dikumpulkan meliputi usia, jenis kelamin, alamat, jarak kawasan industri, dan tipe kawasan industri. Kategori usia terbagi menjadi kelompok 0-18 tahun (bayi hingga remaja) dan >18 tahun (dewasa hingga lansia). Kategori usia tersebut didapatkan dari kategori usia dari data kemenkes tahun 2024. *Cut off* poin jarak terhadap kawasan industri adalah 2,5 km. Analisis deskriptif dilakukan untuk mengetahui distribusi karakteristik variabel secara rinci. Analisis untuk menguji signifikansi faktor risiko adalah uji *Chi-square*.

Penelitian ini telah dinyatakan layak secara etik oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Rumah Sakit Moewardi dengan nomor 1.550/VI/HREC/2024.

HASIL

Osteosarkoma banyak terjadi pada kelompok usia bayi hingga remaja (90,1%). Jenis kelamin hampir berimbang antara perempuan dan laki-laki. Sebagian besar pasien berada di kawasan industri kurang dengan jarak dari 2,5 km (70,4%) dengan tipe pabrik (84,5%). Mayoritas pasien osteosarkoma terbanyak bertempat tinggal di pedesaan (91,5%). Sementara itu, GCTB banyak terjadi pada usia dewasa hingga lansia (47,9%). Jenis kelamin wanita lebih mendominasi (63,4%). Sebagian besar pasien berlokasi di dekat kawasan industri kurang dari 2,5 km (63,4%) dengan tipe pabrik (64,8%). Mayoritas pasien juga bertempat tinggal di pedesaan yaitu 74,8% (Tabel 1).

Tabel 1. Distribusi karakteristik demografi pasien osteosarkoma

Variabel	Osteosarkoma		GCTB		
	Frekuensi	Persentase	Frekuensi	Persentase	
Usia	Bayi hingga remaja (0-18 tahun)	64	90,1	34	47,9
	Dewasa hingga Lansia (26-65 tahun)	7	9,9	37	52,1
Jenis kelamin	Laki-laki	35	49,3	26	36,6
	Wanita	36	50,7	45	63,4
Jarak tempat tinggal dengan kawasan industri	≤ 2,5 km (beresiko)	50	70,4	45	63,4
	> 2,5 km (tidak beresiko)	21	29,6	26	36,6
Tempat tinggal	Urban	6	8,5	18	25,4
	Rural	65	91,5	53	74,6
Tipe kawasan industri	Pertanian	3	4,2	15	21,1
	Peternakan	9	12,7	10	14,1
	Pabrik	59	83,1	46	64,8

Tabel 2. Hasil analisis pengaruh usia dan jarak tempat tinggal dari kawasan industri terhadap kejadian osteosarkoma

Usia	Osteosarkoma		GCTB		Odd ratio	CI 95%		Nilai p
	Frekuensi	Persentase	Frekuensi	Persentase		Lower	Upper	
Usia								
Bayi hingga remaja	37	52,1	7	9,9	9,950	4,010	24,684	0,01
Dewasa hingga lansia	34	47,9	64	90,1				
Jarak tempat tinggal dengan kawasan industri					1,294	0,639	2,619	0,473
≤2,5 km (beresiko)	50	70,4	46	64,8				
>2,5 km (tidak beresiko)	21	29,6	25	35,2				

Untuk faktor usia, didapatkan hasil analisis yang signifikan (nilai p 0,01) dan *Odds ratio* (OR) sebesar 9,950. Ini menunjukkan bahwa kelompok usia bayi hingga remaja berpeluang 9,950 kali lebih tinggi untuk mengalami osteosarkoma. Hasil analisis menunjukkan bahwa pasien dengan osteosarkoma sebanyak 52,1% adalah bayi hingga remaja. Sementara itu, 90,1% pasien GCTB berusia dewasa hingga lansia (Tabel 2). Untuk faktor jarak dengan kawasan industri, nilai p adalah 0,473, berarti tidak ada pengaruh kedekatan kawasan industri terhadap kejadian osteosarkoma. Terlihat bahwa baik pada kategori osteosarkoma (70,4%) maupun GCTB (64,8%) memiliki jarak tempat tinggal yang sekategori yakni kurang dari 2,5 km dari kawasan industri (Tabel 2).

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kelompok usia bayi hingga remaja pada rentang usia enam hingga dua puluh lima tahun berpeluang 9,950 kali lebih tinggi untuk mengalami osteosarkoma. Hasil tersebut sesuai

dengan studi yang dilakukan di Korea selama kurun waktu tahun 1999 sampai tahun 2017 dengan metode kohort komparatif. Penelitian tersebut menunjukkan pengaruh yang signifikan antara usia remaja dengan osteosarkoma ($p = 0,01$). Responden dikelompokkan berdasarkan usia, di antaranya anak kecil (kurang dari 9 tahun), pubertas (10-14 tahun), remaja dewasa muda (15-39 tahun), dewasa (40-64 tahun), serta lansia (lebih dari 65 tahun). Hasil analisis tersebut menunjukkan bahwa sebagian besar sampel dengan osteosarkoma terjadi pada kelompok remaja berusia 15-39 tahun sebanyak 43,32%.⁽¹⁴⁾ Penelitian lain yang serupa dilakukan di Rumah Sakit Ortopedi Prof. Suharso dari tahun 2019 hingga tahun 2020 dengan metode *cross-sectional*. Kategori usia dikelompokkan menjadi kurang dari 40 tahun dan lebih dari 40 tahun sebanyak 160 responden. Hasil analisis menunjukkan adanya pengaruh signifikan antara usia dengan kejadian tumor tulang ganas maupun jinak. Sampel tumor tulang jinak mayoritas dijumpai pada kelompok usia kurang dari 40 tahun sebanyak 66,3%.⁽¹⁵⁾

Pertumbuhan tulang secara progresif pada usia pubertas menjadi salah satu penyebab terjadinya tumor tulang.⁽¹⁶⁾ Pertumbuhan tersebut berkaitan dengan hormon IGF (*Insulin-Like Growth Factor*) yang sebagian besar diekspresikan di hati setelah lahir. Namun hormon tersebut mengalami penurunan setelah pubertas.⁽¹⁷⁾ Upregulasi berlebihan dari IGF dan reseptor IGF-1R dapat mempengaruhi karsinogenesis.⁽¹⁸⁾ Peningkatan kadar IGF-1 menyebabkan efek mitogenik, antiapoptosis dan mendorong proliferasi sel kanker.⁽¹⁹⁾ Sementara itu, hormon tersebut berperan penting untuk proliferasi dan diferensiasi osteoblas.⁽²⁰⁾ Penelitian terbaru menunjukkan adanya pengaruh lingkungan melalui mekanisme epigenetik terhadap usia. Paparan orang tua yang tinggal di daerah industri dapat bertampak buruk pada anak. Paparan sebelum kehamilan, selama kehamilan, dan melalui air susu ibu (ASI) dapat terjadi efek genetik yang menurun dan menyebabkan kanker tulang pada masa kanak-kanak.⁽¹³⁾ Efek genetik tersebut berhubungan dengan mutasi TP53 pada tumor tulang dan agresivitasnya.⁽²¹⁾

Protein p53 mengatur dalam fungsi seluler yang penting, termasuk apoptosis dan pengendalian siklus sel. Mutasi TP53 mengakibatkan gangguan regulasi perkembangan siklus sel dan kematian sel. Regulasi tersebut sebagai akibat dari respons terhadap sistem stres genotoksik.⁽²²⁾ Mutasi tersebut menimbulkan perubahan genetik yaitu WNT/ β -catenin yang menunjukkan interaksi dari perkembangan osteosarkoma. Sebagian besar dari faktor lingkungan mikro seperti IL-6 dan TGF- β berasal dari stroma dimana akan meningkatkan perkembangan osteosarkoma melalui jalur RANK/RANKL.⁽²³⁾ Penghambatan persinyalan jalur tersebut akan mengurangi aktivitas perkembangan osteoklas dan proliferasi osteoblas pada proses pembentukan tulang.⁽²⁴⁾ Proliferasi sel yang berlebihan berkontribusi pada perkembangan tumorigenesis pada tulang.⁽²⁵⁾

Sementara itu, pada analisis kedua tidak ada pengaruh jarak dengan kawasan industri terhadap kejadian osteosarkoma. Kejadian osteosarkoma (70,4%) maupun GCTB, keduanya lebih banyak didapatkan pada tempat tinggal dengan jarak kurang dari 2,5 km dari kawasan industri. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan di Provinsi Mantua dari kurun waktu tahun 1999 sampai 2014 dengan metode *case control* mencakup 391 kasus *Soft Tissue Sarcoma* (STS). Sebanyak 203 laki-laki dengan rentang usia 1-94 tahun dan 188 perempuan dengan rentang usia 0-95 tahun serta 1.564 kontrol pada populasi dekat dari insinerator industri. Hasil riset tersebut menunjukkan tidak ada pengaruh STS yang tinggal di pedesaan pada jarak 2 kilometer dari lokasi industri. Tipe industri tersebut meliputi kilang minyak besar, pabrik petrokimia, serta pabrik kertas yang menggunakan bahan klorin sebagai pemutih.⁽²⁶⁾ Studi ini bertolak belakang dengan hasil penelitian yang dilakukan di Spanyol pada tahun 1996 hingga tahun 2011. Studi tersebut menggunakan *case control*. Sebanyak 114 kasus tumor tulang dan 684 kasus kontrol berusia 0-14 tahun dicocokkan secara individual berdasarkan jenis kelamin, tahun lahir dan daerah otonom tempat tinggal. Hasil statistik menunjukkan adanya pengaruh signifikan antara anak-anak yang tinggal di perkotaan dan kedekatan kawasan industri kurang dari 2,5 km terhadap terjadinya tumor tulang. Tipe kawasan industri tersebut berupa produksi dan pemrosesan logam, pabrik semen dan pabrik kapur. Karakteristik industri semen menjadi salah satu sumber utama emisi polutan udara berbahaya. Percobaan laboratorium yang dilakukan sebelumnya melaporkan bahwa komponen kimia partikel debu semen yang terhirup oleh hewan akan terakumulasi di tulangnya. Disamping itu, penulis lain menemukan unsur radioaktif dalam proses produksi logam industri. Radium merupakan senyawa logam berat radioaktif yang berasal dari sampah air mengalir dari pertambangan. Mekanisme yang terjadi melalui radiasi ionisasi meningkatkan disrupsi struktur DNA.⁽²³⁾ Radioaktif tersebut menjadi mutagen, karsinogen, dan inisiator sebagai kanker terutama pada radiasi pengion. Radiasi tersebut menjadi penyebab kanker tulang pada umumnya.⁽²⁷⁾

Kedekatan dengan kawasan industri terutama pada pabrik dapat menjadi faktor risiko tumor tulang pada anak. Bahan kimia dapat melepaskan karsinogen berupa dioksin, logam, PAH, benzena, bahan partikulat dan bifenil poliklorinasi. Jenis sektor logam yang lain, juga dapat menghasilkan limbah beracun yang berisi roda gigi dan minyak pelumas, mesin non-klorinasi berbahan dasar mineral, filter oli, pelarut dan baterai timbal. Limbah tersebut bersifat genotoksik yang menyebabkan mutasi, kerusakan sitogenik, dan kerusakan DNA.⁽²⁷⁾ Genotoksik juga dapat menginduksi kerusakan mitokondria dan stres oksidatif. Peristiwa tersebut akan menyebabkan apoptosis sel limfosit.⁽²⁸⁾ Hal ini akan mengubah jalur persilangan RANK/OPG.⁽²⁹⁾ Disregulasi jalur RANK/OPG dapat menyebabkan kerusakan tulang dengan mempromosikan resorpsi tulang. Ketidakseimbangan jalur tersebut akan mengganggu regulasi sistem kekebalan tubuh yang berkontribusi pada perkembangan kanker.⁽³⁰⁾ Ketika respon imun seluler ditekan, perkembangan kanker akan berkembang.⁽³¹⁾ Sebuah studi menunjukkan bahwa RANKL yang berikatan dengan RANK dapat menghambat osteogenesis. Sementara hasil penelitian lain menunjukkan bahwa RANKL vesikular dari osteoklas mendorong osteoblastogenesis melalui persinyalan balik RANKL.⁽³²⁾ *Over expression* ligan RANKL dan proliferasi berlebihan dari sel stroma dapat ditemukan pada tumor tulang. RANKL akan merangsang aktivasi *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) yang bertanggung jawab untuk ekspresi gen sentral yang diperlukan untuk onkogenesis, keganasan dan tumorigenesis.⁽³³⁾

Secara teori, ini menunjukkan bahwa baik osteosarkoma sebagai tumor tulang ganas dan GCTB sebagai tumor tulang jinak sama-sama tinggal di dekat kawasan industri kurang dari 2,5 km dengan tipe industri berupa pabrik. Sebagian besar pabrik yang ditemukan adalah pabrik makanan. Keduanya bertempat tinggal di pedesaan. Kemungkinan karakteristik pada responden tersebut menjadi variabel perancu pada hasil penelitian ini.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa usia merupakan faktor risiko osteosarkoma, dengan kelompok usia muda lebih berisiko.

DAFTAR PUSTAKA

1. Alejos-Gómez R, Méndez-Domínguez N, Rivas-Berny C. Prevalencia en México del tumor de células gigantes, osteosarcoma y condrosarcoma (2013-2017). *Acta Ortopédica Mex.* 2020;34(3):183–8.
2. Zhao X, Wu Q, Gong X, Liu J, Ma Y. Osteosarcoma: a review of current and future therapeutic approaches. Vol. 20, *BioMedical Engineering Online*. BioMed Central Ltd; 2021.
3. WHO. Soft tissue and bone tumours. Geneva: World Health Organization; 2020.
4. Cole S, Gianferante DM, Zhu B, Mirabello L. Osteosarcoma: A surveillance, epidemiology, and end results program-based analysis from 1975 to 2017. *Cancer.* 2022 Jun 1;128(11):2107–18.
5. Gianferante DM, Moore A, Spector LG, Wheeler W, Yang T, Hubbard A, et al. Genetically inferred birthweight, height, and puberty timing and risk of osteosarcoma. *Cancer Epidemiol.* 2023.
6. Karimi A, Ebrahimpour A, Sadighi M, Chehrassan M, Biglari F, Kafiabadi MJ, et al. Descriptive epidemiology and survival rate of osteosarcoma: the first national population-based study in the middle east (2008-2014). *Arch Bone Jt Surg.* 2023;11(10):649–57.
7. Kemenkes RI. Laporan nasional risekdas 2018. Jakarta: Kemenkes RI; 2018.
8. Kemenkes RI. Tatalaksana osteosarkoma. Jakarta: Kemenkes RI; 2019.
9. Sadykova LR, Ntekim AI, Muiyangwa-Semenova M, Rutland CS, Jeyapalan JN, Blatt N, et al. Epidemiology and risk factors of osteosarcoma. *Cancer Investigation.* 2020;38(1):259–69.
10. Kandarkar MM, Jadhav S, Kandarkar SM, Vaidya S. The rare occurrence of giant cell tumor of the proximal tibia with pathological fracture in an elderly male: A case report. *Cureus.* 2023;15(8).
11. Mundell R, Clesse A. Global cancer burden due to occupational exposures. *Euro as a Stab Int Econ Syst.* 2024;391–432.
12. Soria S, Buckberry J. The impact of industrialization on malignant neoplastic disease of bone in England: A study of medieval and industrial samples. *Int J Paleopathol.* 2022;38:32–40.
13. García-Pérez J, Morales-Piga A, Gómez-Barroso D, Tamayo-Uria I, Pardo Romaguera E, López-Abente G, et al. Risk of bone tumors in children and residential proximity to industrial and urban areas: New findings from a case-control study. *Sci Total Environ.* 2017;579:1333–42.
14. Lee JA, Lim J, Jin HY, Park M, Park HJ, Park JW, et al. Osteosarcoma in adolescents and young adults. *Cells.* 2021 Oct 1;10(10).
15. Romadhon YA, Kurniati YP, Jumadi J, Alesheikh AA, Lotfata A. Analyzing socio-environmental determinants of bone and soft tissue cancer in Indonesia. *BMC Cancer.* 2024 Dec 1;24(1).
16. Czamecka AM, Synoradzki K, Firliej W, Bartnik E, Sobczuk P, Fiedorowicz M, et al. Molecular biology of osteosarcoma. *Cancers (Basel).* 2020;12(8):1–27.
17. Boguszewski CL, Boguszewski MCDS. Growth hormone's links to cancer. *Endocr Rev.* 2019;40(2):558–74.
18. Li Y sheng, Liu Q, He H bo, Luo W. The possible role of insulin-like growth factor-1 in osteosarcoma. *Curr Probl Cancer.* 2019;43(3):228–35.
19. Stankovic S, R. Day F, Zhao Y, Langenberg C, J. Wareham N, R. B. Perry J, et al. Elucidating the genetic architecture underlying IGF1 levels and its impact on genomic instability and cancer risk. *Wellcome Open Res.* 2021;6(May):20.
20. Candra A. Pathophysiology of stunting. *JNH (Journal Nutr Heal.* 2020;8(2):2020.
21. Wang Z. Osteosarcoma: Epidemiology, genetic mutations, and therapeutic strategies. *Highlights Sci Eng Technol.* 2023;74:435–40.
22. Panatta E, Zampieri C, Melino G, Amelio I. Understanding p53 tumour suppressor network. *Biol Direct.* 2021;16(1):10–6.
23. Romadhon YA, Surakarta UM, Kurniati YP, Surakarta UM. Pengaruh lingkungan dalam inisiasi dan progresivitas kanker tulang dan jaringan lunak. *Pathway.* 2024;(June).
24. Hong G, Chen Z, Han X, Zhou L, Pang F, Wu R, et al. A novel RANKL-targeted flavonoid glycoside prevents osteoporosis through inhibiting NFATc1 and reactive oxygen species. *Clin Transl Med.* 2021;11(5).
25. Sims NA, Martin TJ. The osteoblast lineage. In: *Principles of Bone Biology*. Elsevier; 2020.
26. Benedetti M, Fazzo L, Guarda L, Gatti L, Comba P, Ricci P. Residential proximity to an industrial incinerator and risk of soft-tissue sarcoma, 1999-2014. *Epidemiol Prev.* 2020;44(2–3):128–36.
27. García-Pérez J, Morales-Piga A, Gómez-Barroso D, Tamayo-Uria I, Pardo Romaguera E, López-Abente G, et al. Risk of bone tumors in children and residential proximity to industrial and urban areas: New findings from a case-control study. *Sci Total Environ.* 2017;579:1333–42.
28. Volobaev VP, Serdyukova ES, Kalyuzhnaya EE, Schetnikova EA, Korotkova AD, Naik AA, et al. Investigation of the genotoxic effects of fluoride on a bone tissue model. *Toxicol Res [Internet].* 2020;36(4):337–42.
29. Xu H, Liu S, Wang Y, Wu R, Yi T, Wang T, et al. The mediating role of vascular inflammation in traffic-related air pollution associated changes in insulin resistance in healthy adults. *Int J Hyg Environ Health.* 2022 Jan;239:113878.
30. Antonio G, Oronzo B, Vito L, Angela C, Antonella A, Roberto C, et al. Immune system and bone microenvironment: Rationale for targeted cancer therapies. *Oncotarget.* 2020;11(4):480–7.
31. Aksu N. Etiology of malign bone tumors. *Demiroğlu Bilim Univ Florence Nightingale J Med.* 2019;5(2):110–7.
32. Cao X. RANKL-RANK signaling regulates osteoblast differentiation and bone formation. *Bone Research.* Sichuan University; 2018;6.
33. Maulida AI, Ramzi A, H AM, Kayla BG, Nadila C, Salsabila D, et al. Giant cell tumor: Pathogenesis and clinical manifestation. *J Biol Trop.* 2023 Nov 7;23(1):193–9.