

SKRIPSI

NOVEMBER 2021

**KARAKTERISTIK PASIEN PENDERITA OSTEOSARKOMA
DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR
PERIODE JANUARI 2019 - DESEMBER 2020**



OLEH:

Albert Tan

C011181055

PEMBIMBING:

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

**DISUSUN SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK
MENYELESAIKAN STUDI PADA PROGRAM STUDI
PENDIDIKAN DOKTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

2021

**KARAKTERISTIK PASIEN PENDERITA OSTEOSARKOMA DI RSUP
DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR PERIODE JANUARI 2019
– DESEMBER 2020**

Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin
Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran

Albert Tan
C011181055

PEMBIMBING :

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

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

2021

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar hasil di Departemen Ortopedi dan Traumatologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul:

**“KARAKTERISTIK PASIEN PENDERITA OSTEOSARKOMA DI RSUP
DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR PERIODE JANUARI 2019
- DESEMBER 2020”**

Hari/Tanggal : Selasa, 23 November 2021

Waktu : 08.30 WITA – selesai

Tempat : Ruang Baca Lontara 2 Ortopedi dan Traumatologi RSUP Dr.
Wahidin Sudirohusodo Makassar

Makassar, 23 November 2021

Pembimbing,



dr. M. Ruksal Saleh, Ph.D, Sp.OT(K)
NIP. 196401414990101002

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

“KARAKTERISTIK PASIEN PENDERITA OSTEOSARKOMA DI RSUP.
DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR PERIODE JANUARI 2019
- DESEMBER 2020”

Disusun dan Diajukan Oleh :

Albert Tan

C011181055

Menyetujui

Panitia Penguji

No.	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1	dr. M. Ruksal Saleh, Ph.D, Sp.OT(K)	Pembimbing	
2	dr. Jainal Arifin, M.Kes, Sp.OT(K) Spine	Penguji 1	
3	dr. Muhammad Andry Usman, Ph.D, Sp.OT(K) Knee	Penguji 2	

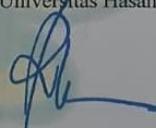
Mengetahui,

Wakil Dekan
Bidang Akademik, Riset & Inovasi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Hfan Idris, M.Kes
NIP. 19671103 199802 1 0001

Ketua Program Studi
Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Sitti Ratih, M.Si
NIP. 19680530 199703 2 0001

DEPARTEMEN ORTOPEDI DAN TRAUMATOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Judul Skripsi :

“KARAKTERISTIK PASIEN PENDERITA OSTEOSARKOMA DI RSUP
DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR PERIODE JANUARI 2019
– DESEMBER 2020”

Makassar, 23 November 2021

Pembimbing,


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

NIP. 196401414990101002

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Albert Tan
NIM : C011181055
Program Studi : Pendidikan Dokter
Tempat/Tanggal Lahir : Makassar, 5 April 2001
Nomor Telepon : 082132323355
Email : alberttan054@gmail.com

Dengan ini saya menyatakan bahwa seluruh skripsi ini adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik lainnya. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Makassar, 23 November 2021

Penulis,



Albert Tan

C011181055

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur tak terhingga penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala berkat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Karakteristik Pasien Penderita Osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari 2019 – Desember 2020” sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana. Skripsi ini juga diharapkan dapat memberi manfaat bagi pembaca dan peneliti lainnya untuk menambah wawasan pengetahuan dalam bidang bedah ortopedi khususnya mengenai kanker tulang.

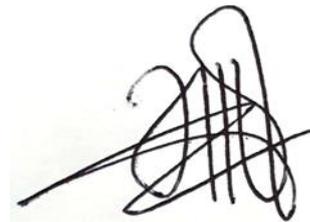
Dalam penyusunan skripsi ini tentunya penulis banyak mendapat bimbingan, bantuan, dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Kedua orang tua, saudara, dan keluarga penulis yang selalu memberikan dukungan dan bantuan baik moril maupun materil kepada penulis dalam penyusunan skripsi ini.
2. dr. M. Ruksal Saleh, Ph.D, Sp.OT(K) selaku dosen pembimbing serta penasehat akademik penulis yang telah meluangkan waktu dan tenaga untuk membimbing penulis mulai dari awal penyusunan skripsi hingga selesai.
3. dr. Jainal Arifin, M.Kes, Sp.OT(K) Spine dan dr. Muhammad Andry Usman, Ph.D, Sp.OT(K) Knee selaku penguji atas kesediaan waktu, saran, dan tenaga yang diberikan kepada penulis yang sangat membantu dalam penyusunan skripsi ini.
4. Direktur dan para staff bagian rekam medik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo yang telah membantu dan memberikan izin terhadap pengambilan sampel rekam medik

5. Teman-teman F18ROSA atas dukungan, kebersamaan, persahabatan yang terus diberikan kepada penulis serta partisipasi dalam penyusunan skripsi.
6. Semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini namun tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Akhir kata penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak terlepas dari kekurangan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun demi perbaikan selanjutnya. Segala kritik dan saran akan penulis terima dengan senang hati. Semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu kedokteran dan dunia kesehatan ke depannya.

Makassar, 23 November 2021

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke extending to the left.

Albert Tan

SKRIPSI
FAKULTAS KEDOKTERAN,
UNIVERSITAS HASANUDDIN
NOVEMBER 2021

Albert Tan C011181055

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

**KARAKTERISTIK PASIEN PENDERITA OSTEOSARKOMA DI RSUP
DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR PERIODE JANUARI 2019
- DESEMBER 2020**

ABSTRAK

Latar Belakang: Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia. Berdasarkan data dari *Global Burden of Cancer* (GLOBOCAN) yang dirilis oleh Badan Kesehatan Dunia (WHO) menyebutkan bahwa jumlah kasus dan kematian akibat kanker sampai dengan tahun 2018 sebesar 18,1 juta kasus dan 9,6 juta kematian di tahun 2018. Terdapat berbagai macam kanker yang perlu diwaspadai salah satu diantaranya yaitu osteosarkoma. Berdasarkan data WHO, osteosarkoma adalah tumor tulang primer paling umum dengan estimasi insiden 4- 5/1.000.000 per tahun. Osteosarkoma umumnya terjadi pada usia anak-anak dan dewasa muda. Insiden penyakit ini lebih tinggi pada remaja, yaitu 8-11 per 1 juta jiwa per tahun. Berdasarkan data sistem informasi rumah sakit tahun 2005, osteosarkoma termasuk dalam lima besar kasus kanker dalam rentang usia 1-17 tahun. Mayoritas pasien datang ke rumah sakit ketika sudah berada di stadium lanjut, karena beranggapan bahwa gejala-gejala yang terjadi pada dirinya merupakan keadaan normal. Osteosarkoma dengan derajat keganasan tinggi sangat mudah menyebar. Di Kota Makassar belum terdapat penelitian yang spesifik mengenai karakteristik pasien penderita osteosarkoma. Hal ini yang melatar belakangi peneliti untuk melakukan penelitian ini.

Tujuan: Untuk mengetahui karakteristik pasien penderita osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo pada periode Januari 2019 – Desember 2020.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode deskriptif, dimana pengambilan sampel ditentukan dengan teknik *total sampling* dan pengumpulan data dilakukan dengan menggunakan rekam medik. Penelitian dilakukan selama tiga bulan yang dimulai dari Juli 2021 – September 2021.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan 31 kasus osteosarkoma menurut usia, jenis kelamin, tipe histopatologi, dan lokasi tumor. Kelompok usia yang paling banyak yaitu pada usia 11-20 tahun dengan jumlah 20 kasus (64.5%), laki-laki sebanyak 20 kasus (64.5%), status gizi normal dengan jumlah 17 kasus (54.8%), hasil histopatologi yang paling banyak yaitu tipe *high grade* dengan jumlah 27 kasus (87.1%), dan lokasi tumor yang paling sering yaitu pada femur dengan jumlah 15 kasus (48.4%).

Kesimpulan: Karakteristik pasien osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar periode Januari 2019 – Desember 2020 paling banyak pada kelompok usia 11-20 tahun, laki-laki, status gizi normal, hasil histopatologi dengan tipe *high grade*, dan lokasi pada femur.

Kata Kunci: Kanker, Karakteristik, Osteosarkoma, Sarkoma

Albert Tan C011181055

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

**CHARACTERISTICS OF OSTEOSARKOMA PATIENTS IN DR.
WAHIDIN SUDIROHUSODO CENTER GENERAL HOSPITAL
MAKASSAR PERIOD JANUARY 2019 – DECEMBER 2020**

ABSTRACT

Background: Cancer is one of the leading causes of death worldwide. Based on data from the Global Burden of Cancer (GLOBOCAN) released by the World Health Organization (WHO) states that the number of cases and deaths from cancer until 2018 was 18.1 million cases and 9.6 million deaths in 2018. One of the cancers to worry about is osteosarcoma. Based on WHO data, osteosarcoma is the most common primary bone tumor with an estimated incidence of 4-5/1.000.000 per year. Osteosarcoma generally occurs in children and young adults. The incidence of osteosarcoma is higher in adolescents, which is 8-11 per 1 million people per year. Based on data from the hospital information system in 2005, osteosarcoma is included in the top five cancer cases in the age range of 1-17 years. The majority of patients come to the hospital when they are in an advanced stage, because they think that the symptoms that occur in them are normal. Osteosarcoma with a high degree of malignancy is very easy to spread. In Makassar City, there has been no specific research on the characteristics of patients with osteosarcoma. This is the background for researchers to conduct this research.

Objective: To find out the characteristics of patients with osteosarcoma at Dr. Wahidin Sudirohusodo Center General Hospital Makassar in the period January 2019 – December 2020.

Method: This research uses a descriptive method, which the sample was determined by total sampling technique and data collection is carried out using medical records. The study was conducted for three months starting from July 2021 – September 2021.

Results: The results showed 31 cases of osteosarcoma according to age, gender, histopathological type, and tumor location. The highest age group is at the age of 11-20 years, as many as 20 cases (64.5%), males as many as 20 cases (64.5%), nutritional status of normal as many as 17 cases (54.8%), the most histopathological results is the high grade type with a total of 27 cases (87.1%), and the most frequent location of the tumor is femur, as many as 15 cases (48.4%).

Conclusion: Characteristics of osteosarcoma patients at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital Center General Hospital Makassar in January 2019 – December 2020 period are mostly in the 11-20 year age group, male, normal nutritional status, histopathological results with high grade type, and located on the femur.

Keywords: Cancer, Characteristics, Osteosarcoma, Sarcoma

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMBUNG.....	i
HALAMAN PENGANTAR.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PERSETUJUAN.....	v
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
ABSTRAK.....	ix
ABSTRACT.....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR TABEL.....	xvi
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat Keilmuan.....	5
1.4.2 Manfaat bagi Peneliti.....	5
1.4.3 Manfaat bagi Instansi.....	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Anatomi dan Histologi Tulang.....	6

2.2 Definisi dan Epidemiologi Kanker	7
2.3 Definisi dan Epidemiologi Osteosarkoma	9
2.4 Faktor Resiko Osteosarkoma	10
2.5 Patogenesis Osteosarkoma	10
2.6 Tanda dan Gejala Klinis Osteosarkoma	12
2.7 Klasifikasi Osteosarkoma	12
2.8 Stadium Osteosarkoma	16
2.9 Pemeriksaan Penunjang	19
2.10 Tatalaksana.....	23
2.11 Prognosis.....	26
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL PENELITIAN	28
3.1 Kerangka Konsep.....	28
3.2 Definisi Operasional	29
3.2.1 Usia	29
3.2.2 Jenis Kelamin.....	29
3.2.3 Status Gizi	29
3.2.4 Tipe Histopatologi.....	30
3.2.5 Lokasi.....	31
BAB 4 METODE PENELITIAN	32
4.1 Jenis Penelitian.....	32
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	32
4.3 Variabel Penelitian	32
4.3.1 Variabel Dependen.....	32
4.3.2 Variabel Independen	32

4.4 Populasi dan Sampel Penelitian	32
4.4.1 Populasi Penelitian	32
4.4.2 Sampel Penelitian.....	32
4.5 Cara Pengambilan Sampel	33
4.6 Kriteria Sampel	33
4.6.1 Kriteria Inklusi	33
4.6.2 Kriteria Eksklusi.....	33
4.7 Jenis Data dan Instrumen Penelitian	33
4.7.1 Jenis Data Penelitian	33
4.7.2 Instrumen Penelitian	33
4.8 Pengolahan dan Penyajian Data	33
4.8.1 Pengolahan Data	34
4.8.2 Penyajian Data	34
4.9 Etika Penelitian	34
4.10 Alur Penelitian	35
BAB 5 HASIL PENELITIAN	36
5.1 Hasil Penelitian	36
5.1.1 Usia	36
5.1.2 Jenis Kelamin.....	37
5.1.3 Status Gizi	38
5.1.4 Tipe Histopatologi.....	38
5.1.5 Lokasi Tumor	39
BAB 6 PEMBAHASAN.....	40
6.1 Karakteristik Penderita Osteosarkoma Berdasarkan Usia	40

6.2 Karakteristik Penderita Osteosarkoma Berdasarkan Jenis Kelamin ...	41
6.3 Karakteristik Penderita Osteosarkoma Berdasarkan Status Gizi	41
6.3 Karakteristik Penderita Osteosarkoma Berdasarkan Tipe	
Histopatologi.....	42
6.4 Karakteristik Penderita Osteosarkoma Berdasarkan Lokasi	42
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	44
7.1 Kesimpulan	44
7.2 Saran.....	44
DAFTAR PUSTAKA	46
LAMPIRAN.....	51

DAFTAR GAMBAR

Gambar 3.1 Kerangka Konsep	28
Gambar 4.1 Alur Penelitian	35

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Stadium Tumor Muskuloskeletal menurut MSTS atau Enneking	16
Tabel 2.2 Stadium Kanker Tulang menurut AJCC	18
Tabel 5.1 Distribusi Pasien Penderita Osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari 2019 – Desember 2020 Berdasarkan Usia	36
Tabel 5.2 Distribusi Pasien Penderita Osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari 2019 – Desember 2020 Berdasarkan Jenis Kelamin	37
Tabel 5.3 Distribusi Pasien Penderita Osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari 2019 – Desember 2020 Berdasarkan Status Gizi	38
Tabel 5.4 Distribusi Pasien Penderita Osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari 2019 – Desember 2020 Berdasarkan Tipe Histopatologi	38
Tabel 5.5 Distribusi Pasien Penderita Osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari 2019 – Desember 2020 Berdasarkan Lokasi Tumor	39

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia. Berdasarkan data dari *Global Burden of Cancer* (GLOBOCAN) yang dirilis oleh Badan Kesehatan Dunia (WHO) menyebutkan bahwa jumlah kasus dan kematian akibat kanker sampai dengan tahun 2018 sebesar 18,1 juta kasus dan 9,6 juta kematian di tahun 2018. Kematian akibat kanker diperkirakan akan terus meningkat hingga lebih dari 13,1 juta pada tahun 2030 (Pangribowo, 2019). Terdapat berbagai macam kanker yang perlu diwaspadai salah satu diantaranya yaitu osteosarkoma. Osteosarkoma adalah tumor ganas tulang primer yang berasal dari sel mesenkimal primitif yang memproduksi tulang dan matriks osteoid (Ando *et al.*, 2013).

Osteosarkoma merupakan tumor ganas pada tulang dan menyebar secara cepat melewati periosteum dan jaringan disekitarnya. Tumor ini sering terdapat pada metafisis tulang panjang, misalnya yaitu tulang paha (Mirabello, Rebecca J Troisi and Savage, 2009). Osteosarkoma memiliki tanda dan gejala tersendiri yang membedakannya dengan tumor ganas yang lainnya, yakni penderita merasakan nyeri hebat di bagian tulang dan persendian, terbatasnya gerak tubuh, terdapat edema di sekitar tulang atau di bagian ujung tulang, biasanya muncul fraktur patologis atau perubahan bentuk pada tulang, berat badan menurun, mudah lelah, dan lain sebagainya (Abeloff *et al.*, 2008).

Berdasarkan data WHO, osteosarkoma adalah tumor tulang primer paling umum dengan estimasi insiden 4- 5/1.000.000 per tahun (Laux *et al.*, 2015).

Osteosarkoma umumnya terjadi pada usia anak-anak dan dewasa muda. Insiden penyakit ini lebih tinggi pada remaja, yaitu 8-11 per 1 juta jiwa per tahun, laki-laki 1,4 kali lebih sering mengalami osteosarkoma dibanding perempuan (Ritter and Bielack, 2010).

Insiden osteosarkoma pada usia remaja hingga dewasa muda di Amerika Serikat adalah 4,4/juta dengan kejadian tertinggi di usia tersebut terjadi pada ras Asia-Pasifik (5,3/juta), diikuti dengan ras kulit hitam (5,1/juta), Hispanic (4,9/juta), ras kulit putih (4,4/juta), dan Indian-American (3,0/juta). Sedangkan untuk usia lanjut yaitu 60 sampai 85 tahun, terjadi 4,2/juta insiden di Amerika Serikat. Kejadian tertinggi di rentang usia tersebut adalah pada ras kulit hitam (4,6/juta), diikuti dengan ras kulit putih (3,7/juta), Hispanics (3,0/juta), India-American (2,9/juta), dan Asia-Pasifik (1,9/juta) (Mirabello, Rebecca J Troisi and Savage, 2009).

Berdasarkan data sistem informasi rumah sakit tahun 2005, osteosarkoma termasuk dalam lima besar kasus kanker dalam rentang usia 1-17 tahun. Pada evaluasi profil tumor tulang pada anak di RS Ciptomangunkusumo tahun 1995-2004, didapatkan 73,7% kasus merupakan kasus osteosarkoma. Pada tahun 1991-1995, di RSUD Dr. Soetomo didapatkan tumor ganas tulang sebanyak 373 kasus, dengan tumor ganas tulang primer sebanyak 183 kasus. Perbandingan pria: wanita 1.4:1 dan jumlah kasus primer 44 kasus per tahun, terutama osteosarkoma sebesar 62,4% kasus (Mahyudin, Edward and Dkk, 2018).

Etiologi dari Osteosarkoma ini masih belum jelas dan hanya beberapa faktor risiko yang diketahui, seperti faktor lingkungan dan faktor genetik. Untuk sementara ini beberapa faktor diduga memiliki peranan penting dalam terjadinya

Osteosarkoma, seperti terjadinya ekspresi gen Met dan Fos secara berlebihan, mutasi gen TP53, dan beberapa penyakit bawaan sejak lahir yang dicurigai dapat menimbulkan terjadinya Osteosarkoma seperti Retinoblastoma Hereditas (Jo and Fletcher, 2014). Paparan lingkungan juga memiliki peranan penting dalam terjadinya Osteosarkoma, seperti paparan radiasi yang dapat menimbulkan terjadinya mutasi gen sehingga membentuk suatu keganasan (Picci, 2007).

Terdapat banyak pengobatan osteosarkoma bergantung dari tingkat keparahan dan lokasinya, diantaranya pembedahan, terapi radiasi, kemoterapi, dan operasi pengangkatan tulang dan amputasi. Akan tetapi yang menjadi akar permasalahan ialah rendahnya kesadaran pasien. Mayoritas pasien datang ke rumah sakit ketika sudah berada di stadium lanjut, karena beranggapan bahwa gejala-gejala yang terjadi pada dirinya merupakan keadaan normal yang dialami oleh semua orang. Perlu diketahui bahwa osteosarkoma dapat diobati apabila diketahui pada stadium dini (Brunicardi, 2006).

Osteosarkoma dengan derajat keganasan tinggi sangat mudah menyebar. Dahulu angka *survival* lima tahun pasien osteosarkoma pada ekstremitas tanpa metastasis dengan operasi hanya 20%. Dengan adanya kemoterapi neoajuvan dan ajuvan yang digunakan sejak awal tahun 1970an, angka *survival* pasien osteosarkoma meningkat sampai 60,1%. Namun demikian masih dijumpai kekambuhan sekitar 30%-40% dan 80% di antaranya meninggal akibat metastasis, 20% dapat sembuh dengan terapi lini kedua. (Sihombing, Windiastuti and Gatot, 2016).

Di Kota Makassar belum terdapat penelitian yang spesifik mengenai Karakteristik Pasien Penderita Osteosarkoma. Oleh karena itu, diharapkan

penelitian mengenai Karakteristik Pasien Penderita Osteosarkoma Di RSUP DR Wahidin Sudirohusodo dapat memberikan informasi mengenai pasien penderita osteosarkoma agar nantinya penyakit ini dapat terdeteksi lebih dini dan mengurangi angka kematian osteosarkoma di Indonesia dan juga data dari penelitian ini dapat memberikan informasi penting bagi para klinisi dan peneliti sebagai dasar penelitian yang akan datang.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, rumusan masalah yang ingin diangkat yaitu “Bagaimana karakteristik penderita osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari 2019 – Desember 2020 ?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk memperoleh informasi mengenai karakteristik penderita osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari 2019 – Desember 2020.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui distribusi proporsi penderita osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar berdasarkan jenis kelamin.
2. Untuk mengetahui distribusi proporsi penderita osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar berdasarkan usia.
3. Untuk mengetahui distribusi proporsi penderita osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar berdasarkan status gizi.
4. Untuk mengetahui distribusi proporsi penderita osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar berdasarkan tipe histopatologi.

5. Untuk mengetahui distribusi proporsi penderita osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar berdasarkan lokasi tumor.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Keilmuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah ilmu pengetahuan serta sebagai bahan bacaan dan sumber informasi bagi masyarakat umum dan peneliti selanjutnya.

1.4.2 Manfaat bagi Peneliti

Dapat memperluas wawasan keilmuan khususnya mengenai osteosarkoma.

1.4.3 Manfaat bagi Instansi

Sebagai bahan masukan bagi pihak instansi yang berwenang untuk digunakan sebagai pertimbangan dalam deteksi dini dan terapi osteosarkoma

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi dan Histologi Tulang

Tulang terdiri dari beragam bentuk dan ukuran, ada yang panjang, ada yang pipih, ada yang bentuknya seperti biji. Secara garis besar tulang dapat di klasifikasikan berdasarkan bentuknya yaitu tulang panjang, pendek, pipih, tidak beraturan, dan sesamoid.

1. Tulang panjang, yaitu tulang yang berbentuk silindris, yang terdiri dari diafisis dan epifisis yang berfungsi untuk menahan berat tubuh dan berperan dalam pergerakan.
2. Tulang pendek, yaitu tulang yang berstruktur kuboid yang biasanya ditemukan berkelompok yang berfungsi memberikan kekuatan dan kekompakan pada area yang pergerakannya terbatas. Contohnya yaitu tulang pergelangan tangan dan kaki
3. Tulang pipih, yaitu tulang yang strukturnya mirip lempeng yang berfungsi untuk memberikan suatu permukaan yang luas untuk perlekatan otot dan memberikan perlindungan. Contohnya yaitu *sternum*, *scapulae*, iga, dan tulang tengkorak.
4. Tulang *irreguler*, yaitu tulang yang bentuknya tidak beraturan dengan struktur tulang yang sama dengan tulang pendek. Contohnya yaitu tulang *vertebrae* dan tulang panggul.
5. Tulang sesamoid, yaitu tulang kecil bulat yang masuk dalam formasi persendian yang bersambung dengan kartilago, ligamen atau tulang lainnya. Contohnya yaitu *patella* (Setiadi, 2007).

Tulang merupakan bentuk khusus jaringan ikat yang terdiri atas sel, serat jaringan ikat, dan matriks ekstrasel. Tulang yang sedang terbentuk dan tulang dewasa memiliki empat jenis sel, yaitu:

1. Sel osteoprogenitor, yaitu sel punca pluripoten yang belum berdiferensiasi dan berasal dari mesenkim jaringan ikat. Sewaktu pembentukan tulang, sel osteoprogenitor berproliferasi dengan mitosis dan berdiferensiasi menjadi osteoblast yang kemudian mulai mengeluarkan serat kolagen dan matriks tulang.
2. Osteoblast, terdapat pada permukaan tulang. Osteoblast menyintesis, menyekresi, dan mengendapkan osteoid (osteoideum), komponen organik matriks tulang baru. Osteoid adalah matriks tulang yang tidak terkalsifikasi dan tidak mengandung mineral; namun, tidak lama setelah diendapkan, osteoid segera mengalami mineralisasi dan menjadi tulang.
3. Osteosit, yaitu bentuk matur osteoblast dan merupakan sel utama tulang.
4. Osteoklast, yaitu sel multinukleus besar yang terdapat di sepanjang permukaan tulang tempat terjadinya reabsorpsi, *remodeling* dan perbaikan tulang. Fungsi utama osteoklast adalah resorpsi tulang selama *remodeling* (pembaruan atau restrukturisasi) (Eroschenko, 2015).

2.2 Definisi dan Epidemiologi Kanker

Kanker adalah suatu proses penyakit yang dimulai ketika DNA sel normal bermutasi secara genetik dan menjadi sel abnormal. Sel kemudian membelah dan berproliferasi secara abnormal tidak terkendali dan terus membelah diri, selanjutnya mengenai jaringan di sekitarnya dan terus menyebar melalui jaringan ikat, darah, dan menyerang organ-organ penting. Dalam keadaan normal, sel hanya

akan membelah diri jika ada pergantian sel-sel yang telah mati dan rusak. Sebaliknya, sel kanker akan membelah terus meskipun tubuh tidak memerlukannya, sehingga akan terjadi penumpukan sel baru yang disebut tumor ganas. Penumpukan sel tersebut mendesak dan merusak jaringan normal, sehingga mengganggu organ yang ditempatinya (Brunner and Suddarth, 2001).

Data dari *Global Burden of Cancer* (GLOBOCAN) yang dirilis oleh Badan Kesehatan Dunia (WHO) menyebutkan bahwa jumlah kasus dan kematian akibat kanker sampai dengan tahun 2018 sebesar 18,1 juta kasus dan 9,6 juta kematian di tahun 2018. Kematian akibat kanker diperkirakan akan terus meningkat hingga lebih dari 13,1 juta pada tahun 2030. Di Indonesia sendiri, berdasarkan data hasil Riskesdas tahun 2013 dan tahun 2018 menunjukkan adanya peningkatan prevalensi kanker dari 1,4‰ menjadi 1,49‰ dimana jumlah penderita pada kelompok perempuan lebih besar dibandingkan laki-laki (Pangribowo, 2019).

Prevalensi kanker di Indonesia berdasarkan kelompok umur menunjukkan bahwa peningkatan signifikan mulai terjadi pada umur di atas 35 tahun. Terdapat pergeseran puncak prevalensi antara Riskesdas 2013 dengan Riskesdas 2018. Prevalensi kanker tertinggi terdapat pada kelompok umur 75 tahun keatas pada tahun 2013 sebesar 5‰, sedangkan hasil Riskesdas 2018 menunjukkan bahwa kelompok umur 55-64 tahun memiliki prevalensi tertinggi sebesar 4,62‰. Berbagai hasil penelitian memang menunjukkan usia lanjut merupakan salah satu faktor risiko kanker (Pangribowo, 2019).

2.3 Definisi dan Epidemiologi Osteosarkoma

Osteosarkoma adalah tumor tulang ganas yang paling sering dijumpai. Penyakit ini diduga berasal dari sel-sel pembentuk tulang mesenkimal primitif, dan

ciri histologisnya terdapat produksi osteoid ganas. Populasi sel lain juga dapat terlihat, karena jenis sel ini juga mungkin timbul dari sel-sel mesenkimal pluripotential. Osteosarkoma sering menyebabkan pasien meninggal karena metastasis ke paru. Kebanyakan osteosarkoma timbul dari sel-sel kanker yang bersoliter dengan pertumbuhan yang cepat dari tulang panjang anak (Seger, 2014).

Berdasarkan data WHO, osteosarkoma adalah tumor tulang primer paling umum dengan estimasi insiden 4- 5/1.000.000 per tahun (Laux *et al.*, 2015). Osteosarkoma umumnya terjadi pada usia anak-anak dan dewasa muda. Insiden penyakit ini lebih tinggi pada remaja, yaitu 8-11/1.000.000 per tahun, laki-laki 1,4 kali lebih sering mengalami osteosarkoma dibanding perempuan (Ritter and Bielack, 2010). Di Eropa, didapatkan insiden 0,2-3/100.000 per tahun dalam kelompok usia 15-19 tahun. Angka *2-year survival rate* di Taiwan didapatkan sebesar 46,9%, dengan *5-year survival rate* sebesar 37,5% (Mahyudin, Edward and Dkk, 2018).

Di Indonesia, berdasarkan Riset Dasar Kesehatan 2013 didapatkan prevalensi penyakit kanker sebesar 1,4 per mil (‰). Insiden tumor tulang ganas di Indonesia didapatkan sebesar 1,6% dari seluruh jenis tumor ganas pada manusia, dengan kecenderungan meningkatnya insiden tumor tulang setiap tahunnya. Berdasarkan data sistem informasi rumah sakit tahun 2005, osteosarkoma termasuk dalam lima besar kasus kanker pada usia 1-17 tahun. Pada evaluasi profil tumor tulang pada anak di RS Ciptomangunkusumo tahun 1995-2004, didapatkan 73,7% kasus merupakan kasus osteosarkoma. Pada tahun 1991-1995, di RSUD Dr. Soetomo didapatkan tumor ganas tulang sebanyak 373 kasus, dengan tumor ganas tulang primer sebanyak 183 kasus. Perbandingan pria: wanita 1.4:1 dan jumlah kasus

primer 44 kasus per tahun, terutama osteosarkoma sebesar 62,4% kasus (Mahyudin, Edward and Dkk, 2018).

2.4 Faktor Risiko Osteosarkoma

Menurut Fuchs dan Pritchard (2002) osteosarkoma dapat disebabkan oleh beberapa faktor :

1. Senyawa kimia : Senyawa antrasiklin dan senyawa pengalkil, beryllium dan methylcholanthrene merupakan senyawa yang dapat menyebabkan perubahan genetik
2. Virus : *Rous sarcoma virus* yang mengandung gen V-Src yang merupakan proto-onkogen, virus FBJ yang mengandung proto-onkogen c-Fos yang menyebabkan kurang responsif terhadap kemoterapi.
3. Radiasi, dihubungkan dengan sarcoma sekunder pada orang yang pernah mendapatkan radiasi untuk terapi kanker.
4. Lain-lain
 - a. Penyakit lain : *Paget's disease*, osteomielitis kronis, osteokondroma, poliostotik displasia fibrosis, eksostosis herediter multipel dan lain.
 - b. Genetik : Sindrom Li-Fraumeni, Retinoblastoma, sindrom Werner, sindrom Rothmund-Thomson, sindrom Bloom.
 - c. lokasi implan logam (Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2015).

2.5 Patogenesis Osteosarkoma

Penyebab osteosarkoma tidak diketahui, namun berbagai agen dan status penyakit dihubungkan dengan perkembangan penyakit ini (Nielsen and Rosenberg, 2010). Osteosarkoma dipercaya berasal dari sel stem mesenkim atau sel osteoprogenitor yang mengalami gangguan dalam jalur diferensiasi osteoblas.

Beberapa studi membuktikan bahwa osteosarkoma mempunyai cancer stem cells (Siclari and Qin, 2010). Penyebab yang paling diketahui berhubungan dengan penyakit ini ialah radiasi. Osteosarkoma setelah terapi radiasi merupakan komplikasi yang jarang dan biasanya terjadi setelah 15 tahun kemudian (antara 3-55 tahun) (Nielsen and Rosenberg, 2010). Sekitar 70% penyakit ini mempunyai abnormalitas genetik seperti penyimpangan struktur kompleks dan jumlah kromosom (Kumar, Abbas and Aster, 2015).

Studi molekuler menunjukkan bahwa tumor ini biasanya mempunyai mutasi pada tumor suppressor gen dan onkogen termasuk Rb, TP53, INK4a, MDM2 dan CDK4. Rb dikenal sebagai regulator negatif yang kritis dalam siklus sel. Kasus dengan mutasi Rb mempunyai peningkatan risiko osteosarkoma 1000 kali dan mutasi ini terdapat pada 70% kasus osteosarkoma sporadik. TP53, berfungsi sebagai penjaga integritas genomik oleh promosi reparasi DNA dan apoptosis dari kerusakan sel yang ireversibel. Kasus sindrom Li-Fraumeni dengan mutasi gen TP53 mempunyai insiden tinggi tumor ini. Keadaan yang mengganggu fungsi TP53 biasanya ditemukan pada tumor sporadik. INK4a inaktif pada banyak osteosarkoma. Gen ini mengode dua tumor supresor, p16 (regulator negatif dari cyclin-dependent kinase) dan p14 (menambah fungsi p53). MDM2 dan CDK4 merupakan regulator siklus sel yang menghambat fungsi p53 dan RB, dan ekspresinya tampak berlebihan pada banyak osteosarkoma derajat rendah. Insiden puncak penyakit ini terjadi pada dewasa dengan pertumbuhan yang cepat, sering pada regio *growth plate* tulang (pertumbuhan tulang yang paling cepat). Proliferasi yang meningkat pada sisi ini dapat merupakan predisposisi untuk mutasi yang mengatur perkembangan osteosarkoma (Kumar, Abbas and Aster, 2015).

2.6 Tanda dan Gejala Klinis Osteosarkoma

Dari anamnesis dan pemeriksaan fisik, dapat ditemukan tanda dan gejala, antara lain:

1. Nyeri lokal yang semakin progresif (yang awalnya ringan dan intermiten namun lama kelamaan menjadi semakin hebat dan menetap)
2. Massa (pada ekstremitas yang membesar dengan cepat, nyeri pada penekanan dan venektasi)
3. Edema jaringan lunak (±)
4. Fraktur patologis dapat terjadi pada 5-10% pasien osteosarkoma
5. Keterbatasan gerak (*range of motion*)
6. Penurunan berat badan
7. Anemia (Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2015).

2.7 Klasifikasi Osteosarkoma

1. Intramedular
 - a. Konvensional (*High Grade*)

Tipe ini merupakan tipe yang paling sering ditemukan pada 80% kasus dan biasanya mengenai orang pada usia dekade pertama dan kedua. Gambaran radiologis menunjukkan gambaran lesi tulang osteolitik dan/atau osteoblastik dengan degenerasi kortikal. Pada 80% kasus terjadi pada daerah metafisis, tetapi tumor juga dapat timbul pada apofisis tulang panjang atau tulang axial (Messerschmitt *et al.*, 2009).

Pemeriksaan histopatologis menunjukkan sel mesenkimal ganas, berbentuk spindle hingga polihedral, dengan gambaran nukleus pleomorfik dan mitosis. Gambaran produksi tulang dan osteoid pada evaluasi histopatologis merupakan

kunci dalam menentukan diagnosis. *World Health Organization* mengategorikan Osteosarkoma konvensional intramedular berdasarkan matriks ekstra seluler dominan yang diproduksi sel tumor yang terdiri dari osteosarkoma osteoblastik, osteosarkoma kondroblastik, dan osteosarkoma fibroblastik (Messerschmitt *et al.*, 2009).

b. *Telangiektatik (High Grade)*

Merupakan 4% dari semua kasus osteosarkoma, sebagian besar muncul pada anak dan dewasa muda. Sekitar 25% pasien osteosarkoma telangiektatik datang dengan fraktur patologis. Gambaran radiologis menunjukkan lesi eksentrik dan osteolitik yang meluas hingga permukaan metafisis femur distal atau tibia proximal. Lesi terdiri dari *multiple sinusoid* terisi darah, yang dapat dengan mudah terdeteksi dengan MRI sinyal T2 (Messerschmitt *et al.*, 2009).

c. *Low-grade*

Ditemukan pada 1-2% dari seluruh osteosarkoma dan biasanya mengenai individu pada usia dekade ke-3 atau ke-4. Lesi biasanya hanya melibatkan femur dan tibia sekitar lutut. Pemeriksaan radiologis menunjukkan gambaran litik yang relatif tidak agresif atau gambaran lesi fibro-osseus yang tampak sebagai proses blastik dengan osifikasi dan sklerosis septal yang bervariasi. Tumor dapat menyerupai fibrous displasia, tetapi MRI atau CT biasanya menunjukkan kerusakan kortikal. Evaluasi histologis menunjukkan sel tersebar berdiferensiasi baik dengan woven microtrabeculae dan stroma fibrous. Tampak sedikit osteoid, yang atipik dan bermitosis (Messerschmitt *et al.*, 2009).

d. *Small-cell*

Osteosarkoma tipe ini merupakan varian yang jarang, sekitar 1,5% dari semua kasus osteosarkoma. Tipe ini mirip dengan osteosarkoma tipe konvensional karena memiliki distribusi usia yang sama dan sering terjadi pada distal femur. Pada gambaran radiologis tampak proses destruksi dengan area litik dan sklerosis yang bervariasi. Pada MRI tampak gambaran massa jaringan lunak yang besar, mirip dengan *Ewing sarcoma* (Messerschmitt *et al.*, 2009).

Pemeriksaan histopatologi tampak sel kecil, bulat dan ganas dalam matriks osteoid. Meskipun lesi menyerupai *Ewing sarkoma*, produksi osteoid dan sel tumor yang berbentuk spindel merupakan tanda khas osteosarkoma *small-cell* (Messerschmitt *et al.*, 2009).

2. Superfisial

Osteosarkoma superfisial tumbuh dari permukaan tulang panjang tanpa mengenai kanal medula. Puncak insidensi terjadi pada dekade ke-3 dan lebih sering terjadi pada wanita daripada laki-laki (Messerschmitt *et al.*, 2009). Osteosarkoma superfisial dibagi menjadi 3, yaitu:

a. Osteosarkoma Parosteal (*Low Grade*)

Osteosarkoma parosteal merupakan 1-6% dari seluruh kasus osteosarkoma. Osteosarkoma parosteal tumbuh dari permukaan luas tulang metafisis. Osteosarkoma tipe ini sifatnya tumbuh lambat. Gambaran histopatologis menunjukkan stroma fibrous berdeferensiasi, *low-grade* dengan komponen tulang. Adanya gambaran trabekula menyerupai tulang dengan orientasi paralel dan pola *pulled steel wool*. Sekitar 25-30% terjadi diferensiasi pada bagian kartilago (Messerschmitt *et al.*, 2009).

b. Osteosarkoma Periosteal (*Low Grade*)

Osteosarkoma periosteal merupakan sekitar 1-2% dari semua jenis osteosarkoma. Tipe ini lebih agresif daripada tipe parosteal. Gambaran radiologis tampak masa radiolusen, tanpa melibatkan kavitas medulla, massa biasanya terletak pada tibia proximal dan femur distal. Gambaran *sunburst appearance* atau *codman triangle* tampak pada osteosarkoma periosteal. Evaluasi histopatologis menunjukkan tumor *intermediate-grade* yang sebagian besar mengandung matriks kartilago dengan area kalsifikasi. Tampak juga sejumlah kecil osteoid (Messerschmitt *et al.*, 2009).

c. *High Grade*

Kurang dari 1% keseluruhan kasus osteosarkoma. Permukaan tumor tumbuh dari femur atau tibia dan gambaran radiologis menunjukkan lesi permukaan dengan mineralisasi parsial dan penyebaran tumor ke jaringan lunak sekitarnya. Sering ditemukan disrupsi pada korteks di bawahnya. Gambaran histologis menunjukkan adanya sel spindel *high-grade* yang atipik dan jumlah osteoid yang bervariasi. Gambaran histologisnya menyerupai osteosarkoma konvensional (Messerschmitt *et al.*, 2009).

3. Osteosarkoma ekstraskeletal

Osteosarkoma ekstraskeletal merupakan neoplasma mesenkim ganas yang menghasilkan osteoid, terletak di jaringan lunak dan tanpa (atau dengan minimal) perlekatan tulang atau periosteal. Gejalanya berupa massa tanpa rasa sakit yang tumbuh perlahan di ekstremitas dan adanya riwayat trauma pada 12,5% pasien. Lokasi paling umum untuk osteosarkoma ekstraskeletal primer adalah jaringan lunak paha (46%), diikuti oleh ekstremitas atas (20%) dan retroperitoneum (17%), tetapi dapat terjadi di bagian tubuh mana pun. Sebagian besar tumor melekat erat

pada fascia di bawahnya, tetapi kadang-kadang dapat bergerak bebas dan terbatas pada dermis. Sekitar 4-13% dari kasus yang dilaporkan terjadi akibat terapi radiasi, dengan terapi berlangsung 2-40 tahun sebelum terjadi gejala klinis (Hoch *et al.*, 2013).

2.8 Stadium Osteosarkoma

Terdapat 2 jenis klasifikasi stadium tumor tulang, yaitu berdasarkan *Musculoskeletal Tumor Society* (MSTS) untuk stratifikasi tumor berdasarkan derajat dan ekstensi lokal serta stadium berdasarkan *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (Society, 2020).

1. Sistem Klasifikasi *Musculoskeletal Tumor Society* (MSTS) atau Enneking
 - a. Stadium IA : derajat keganasan rendah, lokasi intrakompartemen, tanpa metastasis
 - b. Stadium IB : derajat keganasan rendah, lokasi ekstrakompartemen, tanpa metastasis
 - c. Stadium IIA : derajat keganasan tinggi, lokasi intrakompartemen, tanpa metastasis
 - d. Stadium IIB: derajat keganasan tinggi, lokasi ekstrakompartemen, tanpa metastasis
 - e. Stadium III : ditemukan adanya metastasis

Tabel 2.1 Stadium Tumor Muskuloskeletal menurut MSTS atau Enneking
(Society, 2020)

Stadium	Grade (G)	Tumor (T)	Metastasis (M)
IA	G1	T1	M0
IB	G1	T2	M0

IIA	G2	T1	M0
IIB	G2	T2	M0
III	G1 atau G2	T1 atau T2	M1

Keterangan :

G : Derajat keganasan tumor (ukuran seberapa besar kemungkinan tumor tumbuh dan menyebar berdasarkan pemeriksaan histopatologi)

G1 : Derajat keganasan tumor rendah

G2 : Derajat keganasan tumor tinggi

T : Tumor primer

Tx : Tumor tidak dapat dinilai

T0 : Tidak terbukti adanya tumor primer

T1 : Tumor hanya berada pada tulang

T2 : Tumor menyebar pada struktur lain yang berdekatan dengan tulang

M : Metastasis

M0 : Tidak terdapat metastasis

M1 : Terdapat metastasis

2. Sistem Klasifikasi *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)

Sistem penentuan stadium yang paling sering digunakan untuk kanker tulang adalah sistem TNM menurut *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), yang didasarkan pada 4 informasi penting (American Cancer Society, 2018):

- a. Luas (ukuran) tumor (T)
- b. Penyebaran ke kelenjar getah bening terdekat (N)
- c. Penyebaran (metastasis) ke tempat yang jauh (M)
- d. *Grading* kanker (G)

Tabel 2.2 Stadium Kanker Tulang menurut AJCC (American Cancer Society, 2018)

Stadium	T	N	M	G
IA	T1	N0	M0	G1 atau Gx
IB	T2	N0	M0	G1 atau Gx
	T3	N0	M0	G1 atau Gx
IIA	T1	N0	M0	G2 atau G3
IIB	T2	N0	M0	G2 atau G3
III	T3	N0	M0	G2 atau G3
IVA	<i>Any T</i>	N0	M1a	<i>Any G</i>
IVB	<i>Any T</i>	N1	<i>Any M</i>	<i>Any G</i>
	<i>Any T</i>	<i>Any N</i>	M1b	<i>Any G</i>

Keterangan :

T1 : Ukuran tumor <8 cm

T2 : Ukuran tumor >8 cm

T3 : Tumor terdapat lebih dari 1 pada tulang yang sama

N0 : Tidak ada penyebaran pada kelenjar getah bening

N1 : Terdapat penyebaran pada kelenjar getah bening sekitar

M1a : Terdapat metastasis ke paru

M1b : Terdapat metastasis jauh ke organ lain, seperti otak dan hati

Gx : Derajat keganasan tumor tidak dapat dinilai

G1 : Derajat keganasan tumor rendah (secara histopatologi, tumor terlihat mirip dengan jaringan normal)

G2 : Derajat keganasan tumor sedang

G3 : Derajat keganasan tumor tinggi (secara histopatologi, tumor terlihat sangat abnormal)

2.9 Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang merupakan serangkaian pemeriksaan yang dapat membantu menegakkan diagnosis tumor muskuloskeletal. Pemeriksaan ini meliputi pemeriksaan laboratorium rutin, dilanjutkan dengan pencitraan radiologi, dan pemeriksaan histopatologi .

1. Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium memberikan data yang penting dan bisa menggambarkan kondisi umum penderita. Pemeriksaan laboratorium pada tumor ganas tulang bervariasi sesuai dengan staging dari tumor. Anemia merupakan hasil yang sering ditemukan pada tumor ganas. Pada osteosarkoma akan didapatkan peningkatan *alkali fosfatase* dan *laktat dehidrogenase* yang tinggi. Serum *alkali fosfatase* yang tinggi menggambarkan peningkatan aktivitas osteoblas, sedangkan *laktat dehidrogenase* menunjukkan derajat kerusakan jaringan yang terjadi akibat dari tumor. Pemeriksaan untuk menilai fungsi hepar dan ginjal diperlukan untuk mengetahui kemungkinan metastasis pada kedua organ tersebut. Dalam mencari sumber tumor primer pada metastasis bisa dilakukan pemeriksaan tumor marker seperti CEA dan PSA (Mahyudin, 2017).

2. Pencitraan Radiologi

a. Foto sinar-X.

Merupakan pemeriksaan penunjang utama pada tumor tulang. Foto sinar-X bisa membedakan apakah tumor berasal dari tulang ataupun jaringan lunak. Evaluasi foto sinar-X pertama adalah lokasi tumor, dimana lokasi tersering pada

tumor ganas yaitu pada metafisis. Kedua, yaitu tipe kerusakan tulang. Tipe kerusakan tulang mencerminkan kecepatan tumbuh dan agresivitas tumor. Ketiga, yaitu batas tumor. Batas tumor sangat erat hubungannya dengan tipe destruksi. Ke empat, yaitu reaksi periosteum. Proses ini mencerminkan reaksi tulang terhadap kerusakan yang terjadi. Tipe reaksi periosteum dapat memprediksi tipe kerusakan atau kelainan tulang termasuk tumor tertentu. Ke lima, yaitu matriks tulang. Matriks tulang yang timbul bisa mencerminkan jenis tumor tertentu. Pada tumor ganas yang agresif bisa terjadi osteolitik atau campuran osteoblastik dan osteolitik. Ke enam, yaitu ekspansi tumor. Ekspansi di dalam tulang yang menimbulkan pembesaran diameter tulang mencerminkan pertumbuhan tumor yang lambat. Ekspansi ke jaringan lunak tampak pada foto sinar-X bila ada reaksi periosteal, walaupun dari foto sinar-X korteks tulang masih baik. Ke tujuh multiplisiti. Lesi yang melibatkan lebih dari satu tulang hanya bisa terjadi pada tumor tertentu. Pemeriksaan foto sinar-X paru berguna untuk penyaringan awal metastasis tumor (Mahyudin, 2017).

b. CT scan

Pencitraan ini memberikan gambaran yang lebih jelas dan detail pada lesi tulang sehingga berguna untuk menentukan *staging* lokal tumor. Bila pada foto sinar-X ditemukan lesi yang samar dan tidak jelas, dibutuhkan CT scan untuk memberi gambaran yang lebih detail. Terutama untuk menentukan jenis ossifikasi chondroid atau osteoid. Pencitraan ini juga sangat membantu bila ada lesi pada tulang kompleks seperti pelvis dan vertebra yang biasanya sulit dievaluasi dengan foto sinar-X. Pemberian kontras intra vena pada CT akan lebih memberikan informasi tentang lesi dan jaringan di sekitarnya. CT 3 dimensi

yang saat ini telah banyak dimiliki oleh fasilitas radiologi sangat membantu dalam menilai anatomi lesi dan kerusakan tulang yang terjadi serta merupakan informasi awal yang sangat dibutuhkan untuk pembedahan. Metode skrining metastasis paru yang paling sensitif adalah CT scan (Mahyudin, 2017).

c. MRI

Merupakan standar yang digunakan untuk staging lokal tumor. Berbeda dengan CT scan, MRI memberikan gambaran yang akurat tentang kondisi jaringan lunak di sekitar tumor. MRI seharusnya dilakukan pada seluruh kompartemen, tidak hanya pada daerah tumor saja. Evaluasi yang harus dilakukan pada MRI adalah keterlibatan jaringan lunak di sekitarnya terutama struktur penting seperti neurovaskular, infiltrasi tumor pada medulla tulang (pada osteosarkoma sering ditemui infiltrasi tumor jauh di proksimal dari lesi pada tulang), dan mendeteksi *skip lesion*. MRI juga berguna untuk menilai respon kemoterapi (Mahyudin, 2017).

d. Kedokteran nuklir

Pemeriksaan ini meliputi Bone scan dan PET scan. Bone scan menggunakan bahan radioaktif Tc-99m MDP. Di dalam tulang isotop ini akan melakukan ikatan dengan matriks tulang yang dihasilkan oleh osteoblas, oleh karena itu bila aktivitas osteoblas meningkat maka uptake isotop akan meningkat. Peningkatan aktivitas osteoblas terjadi dalam rangka reparasi tulang sehingga uptake isotop yang meningkat bisa terjadi pada penyembuhan fraktur, inflamasi, tumor, dan kondisi lain yang menyebabkan peningkatan aktivitas osteoblas. Dalam melakukan diagnosis tumor tulang hasil bone scan wajib dihubungkan dengan hasil pemeriksaan lain, tidak boleh hanya melihat hasil

bone scan saja. Berbeda dengan bone scan, maka PET scan langsung bisa mendeteksi keberadaan tumor (Mahyudin, 2017).

3. Biopsi

Biopsi didefinisikan sebagai tindakan mengambil atau melakukan pemeriksaan mikroskopis dari jaringan yang berasal dari tubuh manusia yang masih hidup untuk menegakkan suatu diagnosis (Dorland, 2007). Sedangkan biopsi tulang adalah prosedur medis mengambil sebagian contoh tulang dari tubuh untuk pemeriksaan laboratorium dan analisis yang bertujuan untuk membedakan antara tumor ganas tulang, tumor jinak tulang, osteoporosis dan osteomyelitis (Olendorf *et al.*, 1999).

Biopsi dapat dilakukan untuk menjelaskan osteosarkoma dengan spesifik dan stadium tumor. Tindakan ini dapat dilakukan dengan cara terbuka (insisional) atau tertutup. Biopsi terbuka dapat dilakukan dengan dua teknik yaitu insisi dan eksisi, sedangkan biopsi tertutup dilakukan dengan cara *Fine Needle Aspiration Biopsy* (FNAB) dan *core needle biopsy* (CNB) (Jamshidi and Bagheri, 2015).

a. Biopsi insisi

Biopsi insisi dilakukan dengan pembedahan terbuka dengan cara mengambil sebagian spesimen jaringan pada daerah yang paling representatif. Hindari mengambil spesimen dari zona reaktif, yang sangat sedikit mengandung sel tumor, dan bagian tengah lesi, untuk menghindari bagian nekrotik (Jamshidi and Bagheri, 2015).

b. Biopsi eksisi

Biopsi eksisi adalah prosedur pembedahan dengan mengambil secara komplit lesi patologis untuk keperluan pemeriksaan histopatologi. Pemeriksaan histopatologi sangatlah penting untuk mengetahui tipe tumor dan juga batas dari

tumor (margin), terutama pada tumor yang belum jelas apakah jinak atau ganas (Segen, 2006).

c. *Fine Needle Aspiration Biopsy (FNAB)*

FNAB dilakukan dengan menggunakan jarum secara perkutan pada daerah patologis kemudian dilakukan aspirasi (Kaur *et al.*, 2016). FNAB adalah prosedur yang relatif atraumatik, ekonomis hemat waktu, tanpa persiapan khusus dengan angka morbiditas terhadap pasien yang lebih rendah (Dupuy *et al.*, 1998).

d. *Core Needle Biopsy (CNB)*

CNB adalah teknik lain dari biopsi tertutup dengan menggunakan jarum yang lebih besar. Angka kejadian negatif palsu lebih rendah dan pemeriksaan arsitektur jaringan serta pemeriksaan lanjutan (*ancillary technique*) dapat dilakukan, sehingga tipe dan *grading* histologi dapat ditegakkan. CNB juga merupakan prosedur dengan minimal trauma pada jaringan dengan resiko kontaminasi yang minim. Dengan akurasi yang tinggi dibandingkan FNAB, lebih dari 90%, dan resiko kontaminasi yang minimal dan angka morbiditas yang rendah dibandingkan biopsi terbuka, CNB direkomendasikan sebagai pemeriksaan rutin pada tumor primer tulang. Namun jika didapatkan negatif palsu atau spesimen yang tidak adekuat, biopsi terbuka menjadi pilihan selanjutnya (Errani *et al.*, 2013).

2.10 Tatalaksana

Penatalaksanaan osteosarkoma meliputi terapi pembedahan (*limb salvage surgery* (LSS) atau amputasi), kemoterapi dengan atau tanpa radioterapi yang diberikan konkuren ataupun sekuensial sesuai indikasi. Terapi pada keganasan

muskuloskeletal mengalami perubahan drastis dalam beberapa dekade terakhir. Sebelum tahun 1970, manajemen osteosarkoma, sebagai keganasan tulang yang paling sering ditemukan, dilakukan secara rutin dengan amputasi dan disartikulasi. Tindakan tersebut hanya memiliki kesintasan 5 tahun antara 10-20%. Dengan pemberian kemoterapi neoadjuvant, adjuvant, atau kombinasi keduanya kesintasan jangka panjang dapat mencapai 75-80% (Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2015).

Pemberian kemoterapi berguna untuk mengontrol mikrometastasis, memungkinkan penilaian histopatologi untuk melihat respons kemoterapi (Huvos), memungkinkan perencanaan *limb salvage surgery* (LSS) serta memudahkan tindakan reseksi tumor pada saat tindakan LSS (Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2015).

Pembedahan merupakan terapi utama osteosarkoma melalui prinsip reseksi secara *en bloc* dengan mempertahankan fungsi semaksimal mungkin. Protokol penatalaksanaan osteosarkoma meliputi pemberian kemoterapi 3 siklus neoadjuvan terlebih dahulu. Jika setelah neoadjuvan ukuran tumor mengecil tanpa disertai keterlibatan struktur neurovaskular utama (sesuai indikasi LSS), yang ditunjang oleh pemeriksaan radiologi (restaging), dilanjutkan dengan pembedahan LSS. Sebaliknya, bila terjadi pertumbuhan tumor yang progresif disertai keterlibatan struktur neurovaskuler utama atau ekstensi jaringan yang sangat luas, amputasi menjadi pilihan utama pembedahan. Pasca pembedahan, pasien dipersiapkan untuk pemberian kemoterapi adjuvant 3 siklus dengan regimen yang sama (bila hasil Huvos minimal 3); Bila hasil Huvos kurang dari 2, regimen kemoterapinya harus diganti

dengan obat anti kanker lainnya (second line) (Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2015).

Amputasi pada osteosarkoma dilakukan bila persyaratan LSS tidak terpenuhi. Pada osteosarkoma derajat keganasan tinggi yang tidak memungkinkan pemberian kemoterapi neoadjuvan (misalnya : adanya ulkus, perdarahan, tumor dengan ukuran yang sangat besar) maka langsung dilakukan pembedahan terlebih dahulu, selanjutnya diikuti dengan pemberian kemoterapi adjuvant (Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2015).

Pada pasien osteosarkoma yang sudah bermetastasis maka penatalaksanaannya juga terbagi menjadi dua yaitu *resectable* dan *unresectable*. Pada yang *resectable* (metastasis paru, visceral) maka terapi untuk tumor primernya sama dengan penatalaksanaan osteosarkoma derajat keganasan tinggi dan didukung dengan kemoterapi dan juga metastasectomy. Metastasis ke organ lain bukanlah kontraindikasi untuk LSS. Sedangkan pada yang *unresectable* penatalaksanaan yang dilakukan adalah kemoterapi, radioterapi dan melakukan evaluasi ulang tumor primer untuk mengontrol tumor secara lokal, paliatif treatment (Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2015).

Pada pembedahan dengan margin positif yang memberikan respons buruk terhadap kemoterapi maka pertimbangkan mengganti kemoterapi dan juga terapi tambahan secara lokal (*surgical resection*) dan atau radioterapi. Pada pasien yang menolak dilakukan tindakan pembedahan amputasi, pemberian kemoterapi dan radioterapi dipertimbangkan sebagai pilihan terapi utama (Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2015).

Pada osteosarkoma, radioterapi berperan relatif kecil karena kanker ini masuk dalam golongan kelompok radioresisten dan sifat metastasisnya yang cenderung hematogen tidaklah begitu sesuai dengan konsep radioterapi sebagai terapi lokoregional. Walaupun demikian peran radioterapi saat ini menjadi lebih besar karena kemajuan teknologi dan komputer. Radioterapi terutama diberikan sebagai adjuvan pasca bedah; dukungan radiasi dosis sangat tinggi pada *limb sparing surgery*; pada kelompok derajat keganasan rendah, dan pada tindakan paliatif untuk daerah metastasis. Radioterapi juga diindikasikan pada lokasi axial skeleton dan osteosarkoma pada tulang muka karena keterbatasan tindakan bedah dan masalah kosmetik. Oleh karena di Indonesia sebagian besar kasus datang sudah dalam stadium lanjut maka radioterapi juga dipertimbangkan pada kasus sisa tumor pasca operasi/ margin positif, dan kasus yang sangat lanjut, serta pada kasus residif yang tak mungkin di operasi (Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2015)

2.11 Prognosis

Pasien tanpa penyakit metastasis memiliki angka harapan hidup lebih dari 70% jika mendapatkan pengobatan multidisiplin. Jika amputasi merupakan pengobatan utama pada pasien osteosarkoma, angka harapan hidup jangka panjang adalah 10-20%. Kecilnya angka ini berhubungan dengan adanya metastasis pulmoner. Sebagian besar pasien yang tidak selamat dikarenakan gagal nafas akibat metastasis. Okada et al. melaporkan angka harapan hidup 91% pada pasien osteosarkoma parosteal, *low grade tumor* pada *follow up* 5 tahun. Sedangkan angka harapan hidup 10 tahun sekitar 83% (Messerschmitt *et al.*, 2009).

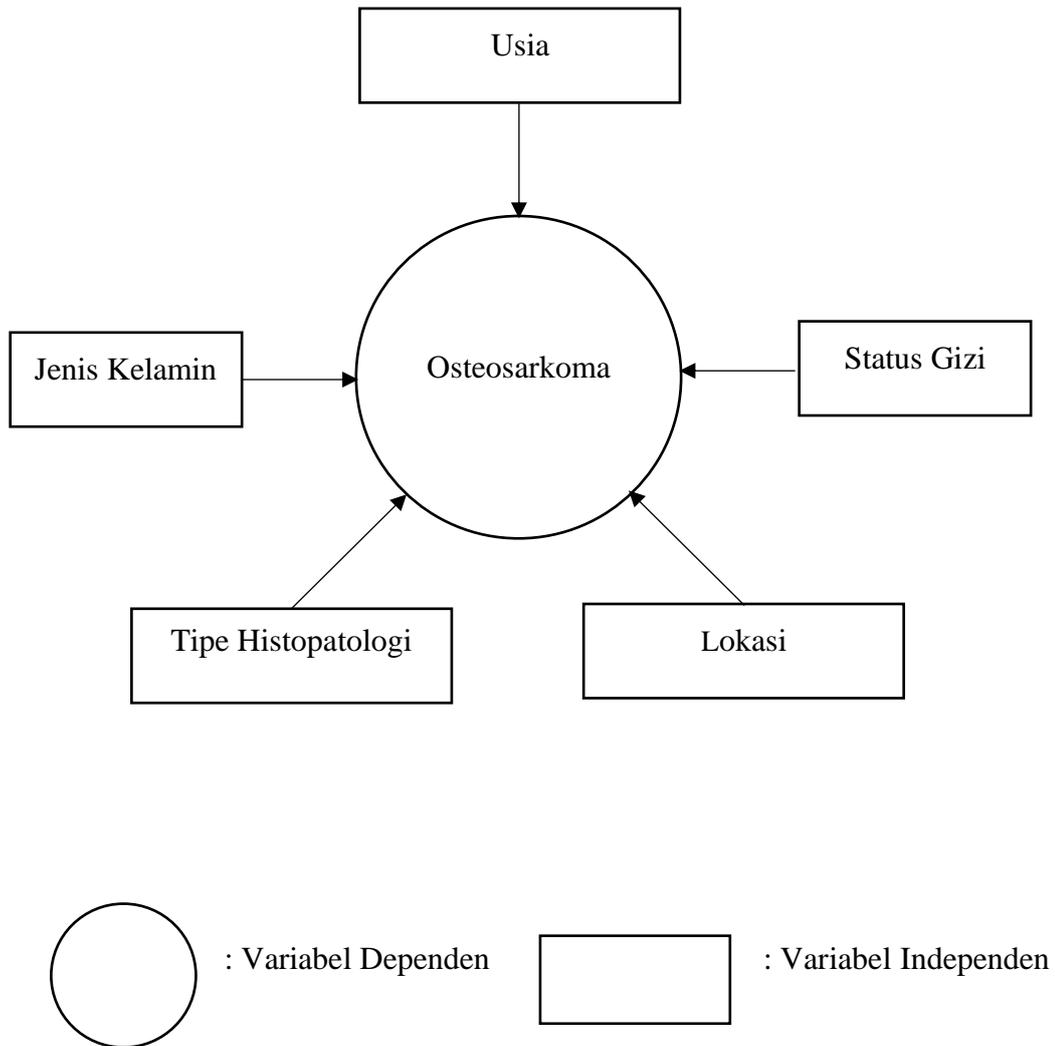
Faktor prognosis buruk pada pasien dengan osteosarkoma meliputi adanya metastasis, tumor primer pada daerah aksial tulang, peningkatan ekspresi *alkaline*

fosfatase atau *laktat dehidrogenase*, respon yang buruk pada kemoterapi preoperatif, tumor tulang *discontinue* dan keterlibatan kelenjar limfe (Messerschmitt *et al.*, 2009).

BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



Gambar 3.1 Kerangka Konsep