

**HUBUNGAN ANTARA *DYNAMIC CONTRAST
ENHANCED- MRI (DCE-MRI)* DAN HISTOPATOLOGI
(*HUVOS*) TERHADAP RESPON KEMOTERAPI PADA
OSTEOSARKOMA**



Oleh :
Mirza Ariandi

Pembimbing Penelitian :

dr. Muhammad Phetrus Johan, M.Kes, Ph.D, Sp.OT (K)

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

Dr. dr. Arifin Seweng, MPH

**DEPARTEMEN ORTHOPEDI DAN TRAUMATOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

2022

**CORRELATION BETWEEN DYNAMIC CONTRAST-ENHANCED
MRI (DCE-MRI) AND HISTOPATHOLOGICAL (HUVOS) TO
NEADJUVANT CHEMOTHERAPY RESPONSE IN
OSTEOSARCOMA**

Karya akhir

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar spesialis

Program studi spesialis-1

Pendidikan dokter spesialis ortopedi dan traumatology

Di susun dan diajukan

Oleh:

Mirza ariandi

Kepada

KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)

PROGRAM STUDI ORTOPEDI DAN TRAUMATOLOGY

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

KARYA AKHIR

**CORRELATION BETWEEN DYNAMIC CONTRAST-ENHANCED
MRI (DCE- MRI) AND HISTOPATHOLOGICAL (HUVOS) TO
NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY RESPONSE IN
OSTEOSARCOMA**

Disusun dan diajukan oleh :

Mirza Ariandi

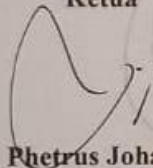
Nomor Pokok : C145181001

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Ortopedi dan
Traumatologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 05 Agustus 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui ,

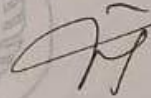
Komisi Penasihat

Ketua



dr. Muh. Phetrus Johan, Ph. D, Sp.OT (K)
198210282014041001

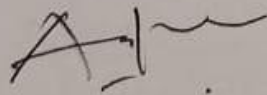
Anggota



dr. M. Ruksal Saleh.,Ph.D.,Sp.OT (K)
19640414 199010 1 002

Pembimbing Utama


**Ketua Program Studi
Ortopedi dan Traumatologi**



dr. Muhammad Andry Usman, Ph.D, Sp.OT (K)
NIP. 19750404 200812 1 001

Pembimbing Anggota

**Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin**



Prof. DR. dr. Haerani Rasyid, Sp.PD, KGH, Sp.GK, M.Kes
NIP . 19680530 199603 2 001

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : **Mirza Ariandi**
No. Stambuk : C145181001
Program Studi : Orthopedi dan Traumatologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut

Makassar, 25 Agustus 2022



Mirza Ariandi

PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT sehingga penulis dapat menyelesaikan proposal penelitian tesis dengan judul “HUBUNGAN ANTARA DYNAMIC CONTRAST ENHANCED-MRI (*DCE-MRI*) DAN HISTOPATOLOGI (HUVOS) TERHADAP RESPON KEMOTERAPI PADA OSTEOSARKOMA”.

Banyak kendala yang dihadapi oleh penulis dalam rangka penyusunan tesis ini, yang hanya berkat bantuan berbagai pihak, maka tesis ini selesai pada waktunya. Dalam kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih kepada dr. Muhammad Phetrus Johan, M.Kes, Ph.D, Sp.OT (K) sebagai Ketua Komisi Penasihat dan dr. M. Ruksal Saleh, Ph.D, Sp.OT (K) Anggota Komisi Penasihat atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan penelitiannya sampai dengan penulisan tesis ini. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada Ketua Program Studi Orthopedi dan Traumatologi dr. Muh. Andry Usman, Ph. D, Sp. OT (K) dan dosen – dosen pengajar atas ilmu yang telah diberikan.

Penulis juga menyampaikan terima kasih kepada saudaraku Ortopedi dan Traumatologi Juli 2018 Max, Indra dan Erick serta yang terakhir ucapan terima kasih terkhusus kepada istriku dr. Nurul Syafrihudha dan Anakku Nayra Syafia Ariandi, kedua orang tua dan mertua yang tanpa henti memberikan dukungan moril maupun materil. Insya Allah bernilai ibadah dan semoga Allah SWT memberikan balasan yang setimpal. Aamiin ya rabbal alamin.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna. Untuk itu saran beserta kritikan yang membangun sangat diharapkan. Semoga karya ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Makassar, Agustus 2022

Penulis

ABSTRACT

ARIANDI. *Dynamic Contrast-Enhanced MR Imaging (DCE-MRI) in Monitoring Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Osteosarcoma* (supervised by Muhammad Phetrus Johan, Idrus A Paturusi, M. Ruksal Saleh, Andry Usman, and Notinas horas)

Over the last few decades, the management of osteosarcoma has evolved over time. The advances in multi-modality therapy strategy for osteosarcoma are to stimulate later tumor resection by causing tumor necrosis and decreasing the size of the primary tumor. Since the introduction of combining preoperative and postoperative chemotherapy with vigorous surgery has increased survival rates from 20% to 60% - 70% compared to surgery alone. Few studies have examined the effectiveness of DCE-MRI in predicting chemotherapy outcome of osteosarcoma using pharmacokinetic characteristics. The aim of this study was to assess whether the parameters of the DCE-MRI are able to predict the neoadjuvant chemotherapy effects on osteosarcoma patients. Patients with pathologically confirmed as osteosarcoma had three cycles of NAC administered. Dynamic MRI were performed on all patients before and after chemotherapy. The methods used were semi-quantitative and quantitative parameters in order to compare the good response group (TNR \geq 90 percent) and poor response group (TNR $<$ 90 percent) using the histology response as the reference standard (tumor necrosis rate). Mann-Whitney U test was used to assess the differences in DCE-MRI parameters before and after NAC. The results indicate that there are 15 patients enrolled of whom three patients are lack of preoperative imaging examination; two patients are inoperable to assess tumor necrosis rate, and one has an allergy to a contrast agent. There are 9 of 15 patients who are subsequently available used for this study. Prior to chemotherapy, there are no statistically significant differences between the good response group and poor response group in TTP, AUC MAX Slope, Ktrans, Kep, and Ve ($P < 0.05$). Following the completion of chemotherapy, the TTP, AUC, MAX Slope, Kep, and Ktrans are significantly difference between the good response group and poor response group ($P < 0.05$). The Ve does not show significant difference between the two groups after the chemotherapy ($P = 0.121$). DCE-MRI has effectively monitored the response to NAC during osteosarcoma treatment cycle.

Keywords: osteosarcoma, dynamic contrast enhanced MRI, chemotherapy, therapy response, Huvos, magnetic resonance imaging, microcirculation, neoadjuvant therapy, prognosis



ABSTRAK

ARIANDI. *Dynamic Contrast-Enhanced MR Imaging (DCE-MRI) dalam Monitoring Respon terhadap Neoadjuvant Chemotherapy pada Osteosarkoma* (dibimbing oleh Muhammad Phetrus Johan, Idrus A. Paturusi, M. Ruksal Saleh, Andry Usman, dan Notinas Horas).

Selama beberapa dekade terakhir, pengelolaan osteosarkoma telah berkembang dari waktu ke waktu. Kemajuan dalam strategi terapi multimodalitas untuk osteosarkoma adalah merangsang reseksi tumor dengan menyebabkan nekrosis tumor dan mengurangi ukuran tumor primer. Sejak diperkenalkan penggabungan kemoterapi praoperasi dan pascaoperasi dengan operasi yang kuat telah meningkatkan tingkat kelangsungan hidup dari 20% menjadi 60% - 70% dibandingkan dengan operasi saja. Beberapa penelitian telah menemukan efektivitas DCE-MRI dalam memprediksi hasil kemoterapi osteosarkoma menggunakan karakteristik farmakokinetik. Penelitian ini bertujuan menilai kemampuan parameter DCE-MRI memprediksi efek kemoterapi neoadjuvant pada pasien osteosarkoma. Pasien dengan patologis dikonfirmasi sebagai osteosarkoma memiliki tiga siklus NAC diberikan MRI dinamis yang dilakukan pada semua pasien sebelum dan sesudah kemoterapi. Parameter semi kuantitatif dan kuantitatif dibandingkan antara kelompok respon yang baik (TNR \geq 90 persen) dan kelompok respon yang buruk (TNR < 90 persen) menggunakan respon histologi sebagai standar acuan (laju nekrosis tumor). Tes Mann-Whitney U digunakan untuk menilai perbedaan parameter DCE-MRI sebelum dan sesudah NAC. Sebanyak 15 pasien terdaftar dalam penelitian ini yang terdiri atas: 3 pasien kurang pemeriksaan pencitraan praoperasi, 2 pasien yang tidak dapat dioperasi untuk tingkat nekrosis tumor assess, dan 1 pasien memiliki alergi terhadap agen kontras. Sebanyak 9 dari 15 pasien tersedia untuk digunakan dalam penelitian ini. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebelum kemoterapi, tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik antara kelompok respon yang baik dan kelompok respon yang buruk pada TTP, AUC, MAX Slope, Ktrans, Kep, dan Ve ($P < 0,05$). Setelah menyelesaikan kemoterapi, TTP, AUC, MAX Slope, Kep, dan Ktrans secara signifikan berbeda antara kelompok respon yang baik dan kelompok respon yang buruk ($P < 0,05$). Ve tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok setelah kemoterapi ($P = 0.121$), DCE-MRI telah secara efektif memantau respons terhadap NAC selama siklus pengobatan osteosarkoma.

Kata kunci: osteosarkoma, kontras dinamis ditingkatkan MRI, kemoterapi, respon terapi, huvos, pencitraan resonansi magnetik, mikrosirkulasi, terapi neoadjuvant, prognosis



DAFTAR ISI

DAFTAR GAMBAR.....	3
DAFTAR TABEL	4
DAFTAR GRAFIK.....	5
BAB I	6
PENDAHULUAN	6
1. LATAR BELAKANG	6
2. RUMUSAN MASALAH.....	8
3. TUJUAN PENELITIAN.....	8
4. MANFAAT PENELITIAN	9
BAB II.....	10
TINJAUAN PUSTAKA.....	10
1. Definisi Osteosarkoma.....	10
2. Klasifikasi Osteosarkoma[16].....	11
3. Gejala Klinis	12
4. Pemeriksaan Penunjang [13,14,15].....	12
5. Staging dari Osteosarkoma[16].....	14
6. Penatalaksanaan.....	15
7. Follow-up Post-operasi.....	16
8. Kemoterapi.....	17
9. DCE – MRI DAN HUVOS SCORE.....	18
BAB III	20
KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	20
1. KERANGKA KONSEP	20
<i>GAMBAR 6. KERANGKA KONSEP</i>	20
2. HIPOTESIS PENELITIAN	20
BAB IV	21
METODE PENELITIAN	21
1. RANCANGAN PENELITIAN	21
2. WAKTU DAN TEMPAT PENELITIAN	21
3. POPULASI DAN SAMPEL	21
4. KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI.....	21
5. JENIS DAN SUMBER DATA	22
6. METODE PENGUMPULAN DATA	22
7. ALUR PENELITIAN	23
8. PROSEDUR DCE-MRI	23
9. PROSEDUR PEMERIKSAAN RESPON HISTOPATOLOGIS (<i>HUVOS SCORE</i>).....	24
10. VARIABEL PENELITIAN	24
11. DEFINISI OPERASIONAL	24
12. INSTRUMEN PENELITIAN	26
13. TEKNIK ANALISA DATA	26
BAB V.....	27
BIAYA DAN JADWAL PENELITIAN	27
1. BIAYA PENELITIAN.....	27
2. JADWAL PENELITIAN	27
BAB VI	28
HASIL PENELITIAN	28
1. KARAKTERISTIK SAMPEL	28

2. KESESUAIAN PARAMETER DCE- MRI DENGAN <i>TUMOR NECROSIS RATE</i> HISTOPATOLOGI.....	31
BAB VII.....	36
PEMBAHASAN.....	36
DAFTAR PUSTAKA.....	39

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Gambaran histopatologi osteosarkoma	9
Gambar 2 Klasifikasi Enneking System Osteosarkoma.....	14
Gambar 3 Grafik <i>survival rate</i> kemoterapi osteosarkoma.....	16
Gambar 4 Perubahan bentuk sistem vascular tumor	17
Gambar 5 Proses <i>DCE-MRI</i> dalam menilai perfusi vascular tumor	17
Gambar 6 Kerangka Konsep	19
Gambar 7 Alur Penelitian	22
Gambar 8 Proses sampling penelitian	27

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Definisi Operasional	23
Tabel 2 Jadwal Penelitian.....	26
Tabel 3 Karakteristik Sampel.....	28
Tabel 4 Hasil pengujian kesesuaian variabel umur responden berdasarkan <i>tumor necrosis rate</i> histopatologi	29
Tabel 5 Hasil pengujian kesesuaian variabel jenis kelamin responden berdasarkan <i>tumor necrosis rate</i> histopatologi	29
Tabel 6 Hasil pengujian kesesuaian variabel DCE-MRI sebelum kemoterapi antara responden baik dan responden buruk	30
Tabel 7 Hasil pengujian kesesuaian variabel DCE-MRI sebelum kemoterapi antara responden baik dan responden buruk.....	31
Tabel 8 Hasil pengujian kesesuaian variabel DCE-MRI Pre dengan Post Kemoterapi pada <i>Good Responder</i>	33
Tabel 9 Hasil pengujian kesesuaian variabel DCE-MRI Pre dengan Post Kemoterapi pada <i>Poor Responder</i>	33

DAFTAR GRAFIK

Grafik 1 Perbedaan variabel DCE-MRI sebelum kemoterapi antara responden baik dan responden buruk	30
Grafik 2 Perbedaan variabel DCE-MRI setelah kemoterapi antara responden baik dan responden buruk	31
Grafik 3 Perubahan nilai <i>TTP</i> (a), <i>MAX slope</i> (b), <i>AUC</i> (c), <i>Ktrans</i> (d), <i>Kep</i> (e) dan <i>Ve</i> (f) sebelum dan setelah selesai kemoterapi.....	32

BAB I

PENDAHULUAN

1. Latar Belakang

Osteosarkoma merupakan jenis neoplasia ganas agresif yang berasal dari mesenkim yang ditandai dengan pembentukan tulang imatur yang tidak teratur disertai produksi matriks osteoid dan sel fusiform stroma ganas. [1]

Penanganan yang tepat pada kasus osteosarcoma terdiri dari pendekatan multidisiplin meliputi kemoterapi pra operasi (*neoadjuvant*), tindakan operasi serta kemoterapi pasca operasi (*adjuvant*). Sebuah studi retrospektif multi-institusional menunjukkan bahwa kombinasi pembedahan dan kemoterapi tampaknya menjadi pilihan standar pengobatan dimana kemoterapi berfungsi lebih baik jika digunakan sebelum operasi maupun pasca operasi. [2]

Karakteristik invasif serta metastasisnya yang tinggi menunjukkan bahwa prognosis osteosarcoma cenderung buruk terutama bermetastasis ke paru-paru [3]. Mempertahankan fungsi ekstremitas dan mengoptimalkan kualitas hidup pasien dianggap sebagai tujuan utama selain mengendalikan tumor primer dan perkembangan mikro-metastasisnya. Penanganan secara multimodalitas yang menggabungkan kemoterapi neoadjuvant, pembedahan, dan kemoterapi pascaoperasi tidak dapat disangkal diperlukan [4]. Sebelum 1970-an, pendekatan tindakan pembedahan tanpa kemoterapi menunjukkan hasil yang buruk dengan angka kesembuhan hanya <20% pasien, bahkan sebagian besar kasus berujung pada kematian. [5] Dengan integrasi pengobatan kemoterapi, tingkat kelangsungan hidup 5 tahun telah meningkat menjadi 70-80% dalam dua dekade terakhir sejak penggunaan kemoterapi. [6,7]

Respon kemoterapi ini sulit diprediksi, hingga saat ini belum ada biomarker yang dapat memperkirakan prognosis kemoterapi, sehingga klinisi kesulitan menjawab pertanyaan yang diajukan pasien atau keluarga tentang kemungkinan keberhasilan kemoterapi. [7]

Respon histopatologi merupakan penilaian secara spesifik mengukur keberhasilan kemoterapi dengan langsung menggunakan sistem grading *Huvos*. Sistem penilaian ini didasarkan pada tingkat nekrosis tumor dibandingkan dengan jaringan tumor yang masih *viable*. Prognosis *Huvos* pada kasus responden yang buruk (<90% nekrosis) dikaitkan dengan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun yang lebih rendah dibandingkan dengan responden yang baik (>90% nekrosis). [7] Namun, penilaian nekrosis tumor (*Huvos*) hanya dapat dilakukan pada spesimen yang telah direseksi (*invasive*). Dengan demikian, perlu untuk mencari alat ukur non-invasif seperti pencitraan untuk memprediksi respons terhadap kemoterapi neoadjuvant sebelum menjalani reseksi bedah.

Untuk mengatasi keterbatasan ini, beberapa pemeriksaan pencitraan dapat memantau respon obat setelah selesainya neoadjuvant kemoterapi, seperti pencitraan *MRI* yang dinamis kontras (*DCE-MRI*) menawarkan metode noninvasif yang dapat menilai perfusi dan permeabilitas tumor [8]. Pencitraan dapat mengukur perfusi mikrovaskuler jaringan seperti perfusi jaringan, permeabilitas kapiler, dan volume interstisial [9-11]. Namun demikian, data mengenai *DCE-MRI* sebagai alat prognostik untuk menilai respon kemoterapi pada kasus osteosarcoma masih cukup terbatas.

2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, peneliti memutuskan untuk merumuskan permasalahan pokok dalam penelitian ini sebagai “Apakah *Dynamic Contrast-Enhanced MRI* (DCE-MRI) memiliki hubungan untuk menilai respon kemoterapi pada pasien osteosarkoma ?”.

3. Tujuan Penelitian

A. Tujuan Umum

1. Mengetahui hubungan antara *Dynamic Contrast-Enhanced MRI* (DCE-MRI) terhadap Histopatologi (*Huvos*) pada Kemoterapi *Neoadjuvant* Kasus Osteosarkoma.

B. Tujuan Khusus

1. Mengetahui parameter konstanta transfer volume (*Ktrans*) pada *DCE-MRI* dari osteosarcoma pasca kemoterapi.
2. Mengetahui parameter konstanta refluks permeabilitas mikrovaskular (*Kep*) pada *DCE-MRI* dari osteosarcoma pasca kemoterapi.
3. Mengetahui distribusi volume per unit volume jaringan (*Ve*) pada *DCE-MRI* dari osteosarcoma pasca kemoterapi
4. Mengetahui distribusi volume plasma darah per unit volume jaringan (*Vp*) pada *DCE-MRI* dari osteosarcoma pasca kemoterapi
5. Untuk mengevaluasi korelasi antara parameter penilaian *DCE-MRI* dengan Histopatologi (*Huvos Score*) Pasca Kemoterapi pada Kasus Osteosarkoma.

4. Manfaat Penelitian

1. Manfaat teoritis

Secara teoritis hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah dan memperluas wawasan keilmuan serta dapat menjadi kajian bagi peneliti selanjutnya.

2. Manfaat praktis

Secara praktis hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan pemahaman dan pengetahuan kepada para profesional mengenai pemeriksaan *Dynamic Contrast-Enhanced MRI (DCE-MRI)* dapat sebagai alat prognostik untuk menilai hasil kemoterapi pada pasien osteosarkoma.

3. Manfaat kebijakan

Secara kebijakan hasil penelitian ini diharapkan menjadi bahan bagi tenaga profesional untuk menggunakan pemeriksaan *Dynamic Contrast-Enhanced MRI (DCE-MRI)* dapat sebagai alat prognostik untuk menilai respon kemoterapi pada pasien yang tidak dapat menjalani operasi atau pasien dengan *paliatif care* yang tidak dapat dilakukan penilaian *HUVOS Score* untuk menentukan hasil dari kemoterapi.

BAB II

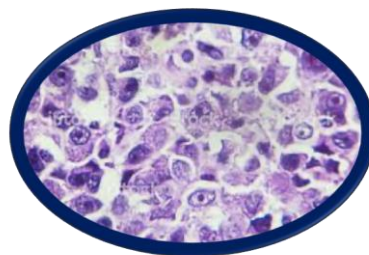
TINJAUAN PUSTAKA

1. Definisi Osteosarkoma

Osteosarkoma adalah jenis neoplasia ganas agresif yang berasal dari mesenkim yang ditandai dengan pembentukan tulang imatur yang tidak teratur dan produksi matriks osteoid dan sel fusiform stroma ganas (*poor differentiated cells*).

[12] Pada osteosarkoma produksi matriks osteoid dapat sangat banyak dan ekstensif di seluruh tumor, atau produksi keduanya mungkin sangat minimal dan terdistribusi pada tempat tertentu saja. Sifat osteoblastik tumor dapat dengan mudah diidentifikasi secara radiologi dan mikroskopis, atau pengambilan sampel yang luas. [13]

Osteosarkoma disebut juga osteogenik sarkoma adalah suatu neoplasma ganas yang berasal dari sel primitif (*poorly differentiated cells*) di daerah metafisetulang panjang pada anak-anak.¹ Disebut osteogenik oleh karena perkembangannya berasal dari seri osteoblastik sel mesensim primitif. Osteosarkoma merupakan neoplasma primer dari tulang yang tersering nomer setelah myeloma multipel [14]



Gambar 1. Gambaran histopatologi osteosarkoma

Di Amerika Serikat, kejadian tahunan osteosarkoma adalah 6,5 pasien per juta anak, atau 900 kasus baru per tahun. Di Brazil, diperkirakan ada 350 kasus baru per tahun. [15]

Osteosarkoma biasanya terdapat pada metafisis tulang panjang di mana lempeng pertumbuhannya (epiphyseal growth plate) yang sangat aktif; yaitu pada distal femur, proksimal tibia dan fibula, proksimal humerus dan pelvis. Pada orang tua umur di atas 50 tahun, osteosarkoma bisa terjadi akibat degenerasi ganas dari paget's disease, dengan prognosis sangat jelek.[14] Osteosarkoma dapat bermetastase secara hematogen, paling sering ke paru atau pada tulang lainnya dan didapatkan sekitar 15%-20% telah mengalami metastase pada saat diagnosis ditegakkan. Metastase secara limfogen hampir tidak terjadi. Osteosarkoma lebih sering ditemukan pada laki-laki, timbul pada dekade kedua, yaitu antara umur 5 sampai 30 tahun, terbanyak pada umur 10 – 20 tahun. Akan tetapi bisa juga pada akhir usia dewasa yang berhubungan dengan penyakit Paget (*Paget's disease*). Secara umum osteosarkoma timbul pada metafisis tulang panjang yang pertumbuhannya pesat, yaitu lokasi tersering pada distal femur, proksimal tibia dan fibula, dan proksimal humerus. Osteosarkoma jarang pada tulang pipih. Osteosarkoma terjadi sekitar 20% dari semua kasus sarkoma tulang, tidak termasuk multiple myeloma dan neoplasma hematopoietik lainnya. Distribusi usia adalah bimodal, dengan puncak utama pertama terjadi pada dekade kedua kehidupan, dan puncak kedua yang jauh lebih kecil diamati pada pasien berusia di atas 50 tahun. [15]

2. Klasifikasi Osteosarcoma[16]

Berdasarkan atas gradasi, lokasi, jumlah dari lesinya, penyebabnya, maka osteosarkoma dibagi atas beberapa klasifikasi atau variasi yaitu:

- Osteosarkoma klasik.
- Osteosarkoma hemoragi atau telangektasis.
- Parosteal osteosarkoma.

- Periosteal osteosarkoma.
- Osteosarkoma sekunder.
- Osteosarkoma intrameduler derajat rendah.
- Osteosarkoma akibat radiasi.
- Multifokal osteosarkoma

Osteosarkoma klasik merupakan tipe yang paling sering dijumpai. Tipe ini disebut juga: osteosarkoma intrameduler derajat tinggi (*High-Grade Intramedullary Osteosarcoma*). Tipe ini sering terdapat di daerah lutut pada anak-anak dan dewasa muda, terbanyak pada distal dari femur. Sangat jarang ditemukan pada tulang-tulang kecil di kaki maupun di tangan, begitu juga pada kolumna vertebralis.[16]

3. Gejala Klinis

Gejala Klinis pasien dengan osteosarkoma, terdiri dari :

- Nyeri kronik dan sering kali dihubungkan dengan trauma. Nyeri semakin bertambah, dirasakan bahkan saat istirahat atau pada malam hari dan tidak berhubungan dengan aktivitas.
- Benjolan pada daerah dekat sendi yang sering membesar dalam waktu singkat, nyeri tekan dan tampak pelebaran pembuluh darah pada kulit di permukaannya. Tidak jarang menimbulkan efusi pada sendi yang berdekatan. Sering juga ditemukan adanya fraktur patologis.[13]

4. Pemeriksaan Penunjang [13,14,15]

Pemeriksaan penunjang untuk diagnosis osteosarkoma terdiri dari pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan radiologi. Pada pemeriksaan penunjang laboratorium ditemukan peningkatan alkaline phosphatase dan

lactic dehydrogenase,

Pada radiologi, terdapat gambaran klasik osteosarkoma pada plain foto menunjukkan lesi yang agresif pada daerah metafise tulang panjang. Rusaknya gambaran trabekule tulang dengan batas yang tidak tegas tanpa reaksi endosteal. Tampak juga campuran area radio-opak dan radio-lusen, oleh karena adanya proses destruksi tulang (*bone destruction*) dan proses pembentukan tulang (*bone formation*). Pembentukan tulang baru pada periosteum, pengangkatan kortek tulang, dengan pembentukan: *Codman's triangle*, dan gambaran *Sunburst* dan disertai dengan gambaran massa jaringan lunak, merupakan gambaran yang sering dijumpai. Plain foto thoraks perlu juga dibuat untuk menentukan adanya metastase padaparu.

CT (*Computed Tomographic*) dan MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) dikerjakan untuk mengetahui adanya ekstensi dari tumor ke jaringan sekitarnya. CT pada thoraks sangat baik untuk mencari adanya metastase pada peparu. Sesuai dengan perilaku biologis dari osteosarkoma, yang mana osteosarkoma tumbuh secara radial dan membentuk seperti bentukan massa bola. Apabila tumor menembus kortek tulang menuju jaringan otot sekitarnya dan membentuk seolah-olah suatu kapsul (*pseudocapsul*) yang disebut daerah reaktif atau *reactive zone*. Kadang-kadang jaringan tumor dapat invasike daerah zone reaktif ini dan tumbuh berbetuk nodul yang disebut *satellites nodules*. Tumor kadang bisa metastase secara regional dalam tulang bersangkutan, dan berbentuk nodul yang berada di luar zone reaktif pada satu tulang yang disebut dengan *skip lesions*. Bentukan-bentukan ini semua sangat baik dideteksi dengan MRI.

Bone scan (*Bone Scintigraphy*): seluruh tubuh bertujuan menentukan tempat terjadinya metastase, adanya tumor yang poliostotik, dan eksistensi tumor

apakah intraoseous atau ekstraoseous. Juga dapat untuk mengetahui adanya *skip lesions*, sekalipun masih lebih baik dengan MRI. Radio aktif yang digunakan adalah *thallium Tl 201*. *Thallium scintigraphy* digunakan juga untuk memonitor respons tumor terhadap pengobatan kemoterapi dan mendeteksi rekurensi lokal dari tumortersebut.

Angiografi merupakan pemeriksaan yang lebih invasif. Dengan angiografi dapat ditentukan diagnose jenis suatu osteosarkoma, misalnya pada *High-grade osteosarcoma* akan ditemukan adanya neovaskularisasi yang sangat ekstensif. Selain itu angiografi dilakukan untuk mengevaluasi keberhasilan pengobatan *preoperative chemotherapy*, yang mana apabila terjadi mengurang atau hilangnya vaskularisasi tumor menandakan respon terapi kemoterapi preoperatif berhasil.

Biopsi merupakan diagnosis pasti untuk menegakkan osteosarkoma. Pada gambaran histopatologi akan ditemukan stroma atau dengan *high-grade sarcomatous* dengan sel osteoblast yang ganas, yang akan membentuk jaringan osteoid dan tulang. Pada bagian sentral akan terjadi mineralisasi yang banyak, sedangkan bagian perifer mineralisasinya sedikit. Sel-sel tumor biasanya anaplastik, dengan nukleus yang pleomorphik dan banyak mitosis. Kadangkadangkang pada beberapa tempat dari tumor akan terjadi diferensiasi kondroblastik atau fibroblastik diantara jaringan tumor yang membentuk osteoid.

5. Staging dari Osteosarkoma[16]

Pada tumor muskuloskeletal stagingnya memakai *Enneking System*, yang telah dipakai oleh *Musculoskeletal Tumor Society*, begitu juga pada osteosarkoma. Staging ini berdasarkan gradasi histologis dari tumor (ada *low-grade* dan *high-grade*), ekstensi anatomis dari tumor (intrakompartmental atau ekstrakompartmental), dan ada

tidaknya metastase (Mo atau M1). Sesuai dengan *Enneking System* maka Staging dari Osteosarkoma adalah sebagai berikut :

Stage	Grade	Site
IA	Low G1	Intracompartmental T1
IB	Low G1	Extracompartmental T2
IIA	High G2	Intracompartmental T1
IIB	High G2	Extracompartmental T2
IIIA	Any grade with regional or distal metastases	Intracompartmental T1
IIIB	Any grade with regional or distal metastases	Extracompartmental T2

Malignant tumours are classified as IA, IB, IIA, and IIB depending on degree of spread.
Adapted from Enneking WF. A system of staging musculoskeletal neoplasms. Clin Orthop Relat Res 1986;204:9-24.

Gambar 2. Klasifikasi Enneking System pada Staging dari Osteosarkoma

6. Penatalaksanaan

Perawatan yang tepat untuk osteosarkoma *malignant* derajat tinggi terdiri dari pendekatan multidisiplin berdasarkan kemoterapi pra operasi (neoadjuvant), pembedahan dan kemoterapi pasca operasi (adjuvant). [15-18]

1.1.1. Operasi

Saat ini prosedur *Limb Salvage* merupakan tujuan yang diharapkan dalam operasi suatu osteosarkoma. Maka dari itu melakukan reseksi tumor dan melakukan rekonstruksinya kembali dan mendapatkan fungsi yang memuaskan dari ekstermitas merupakan salah satu keberhasilan dalam melakukan operasi.

Dengan memberikan kemoterapi preoperatif (*induction = neoadjuvant chemotherapy*) melakukan operasi mempertahankan ekstremitas (*limb-sparing*

resection) dan sekaligus melakukan rekonstruksi akan lebih aman dan mudah, sehingga amputasi tidak perlu dilakukan pada 90 sampai 95% dari penderita osteosarkoma. Dalam penelitian terbukti tidak terdapat perbedaan survival rate antara operasi amputasi dengan *limb-sparing resection*. Amputasi terpaksa dikerjakan apabila prosedur limb-salvage tidak dapat atau tidak memungkinkan lagi dikerjakan.

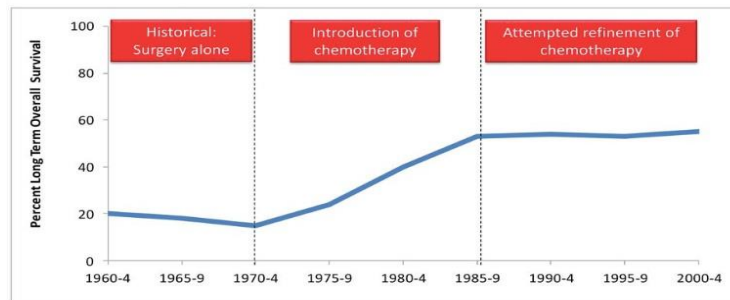
Setelah melakukan reseksi tumor, terjadi kehilangan cukup banyak dari tulang dan jaringan lunak, sehingga memerlukan kecakapan untuk merekonstruksi kembali dari ekstremitas tersebut. Biasanya untuk rekonstruksi digunakan endoprostesis dari methal. Prostesis ini memberikan stabilitas fiksasi yang baik sehingga penderita dapat menginjak (*weight-bearing*) dan mobilisasi secara cepat, memberikan stabilitas sendi yang baik, dan fungsi dari ekstremitas yang baik dan memuaskan. Begitu juga endoprostesis methal meminimalisasi komplikasi post-operasinya dibanding dengan menggunakan *bone graft*.

7. Follow-up Post-operasi

Post operasi dilanjutkan pemberian kemoterapi obat multiagent seperti pada sebelum operasi. Setelah pemberian kemoterapinya selesai maka dilakukan pengawasan terhadap kekambuhan tumor secara lokal maupun adanya metastase, dan komplikasi terhadap proses rekonstruksinya. Biasanya komplikasi yang terjadi terhadap rekonstruksinya adalah: longgarnya prostesis, infeksi, kegagalan mekanik. Pemeriksaan fisik secara rutin pada tempat operasinya maupun secara sistemik terhadap terjadinya kekambuhan maupun adanya metastase. Pembuatan plain-foto dan CT scan dari lokal ekstremitasnya maupun pada paru-paru merupakan hal yang harus dikerjakan. Pemeriksaan ini dilakukan setiap 3 bulan dalam 2 tahun pertama post operasinya, dan setiap 6 bulan pada 5 tahun berikutnya[19]

8. Kemoterapi

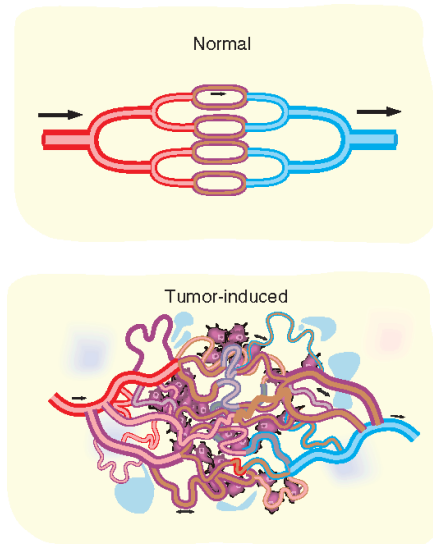
Sebuah studi retrospektif multi-institusional baru-baru ini menyarankan bahwa kombinasi pembedahan dan kemoterapi tampaknya menjadi pilihan standar pengobatan dan kemoterapi dapat berfungsi lebih baik jika digunakan baik sebelum operasi maupun pasca operasi. [20]



Gambar 3. Grafik tingkat survival rate sebelum dan sesudah kemoterapi diperkenalkan dalam penanganan osteosarkoma

Prognosis untuk pasien dengan osteosarkoma telah meningkat pesat selama beberapa dekade terakhir. Saat ini, tingkat kelangsungan hidup bebas penyakit lima tahun telah mencapai 60-70%, menggunakan protokol kemoterapi terbaru. [21-24]

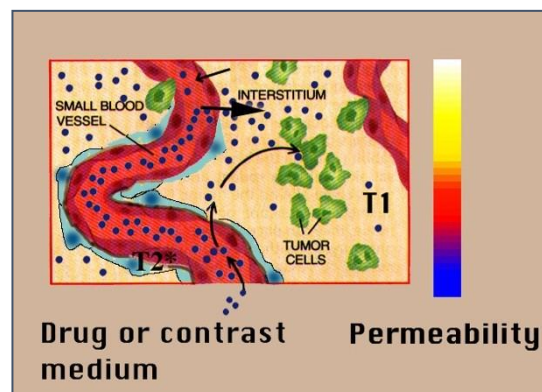
Kemoterapi merupakan pengobatan yang sangat vital pada osteosarkoma, terbukti dalam 30 tahun belakangan ini dengan kemoterapi dapat mempermudah melakukan prosedur operasi penyelamatan ekstremitas (*limb salvage procedure*) dan meningkatkan *survival rate* dari penderita. Kemoterapi juga mengurangi metastase ke paru-paru dan sekalipun ada, mempermudah melakukan eksisi pada metastase tersebut. [25] Rejimen standar kemoterapi merangsang terjadinya nekrosis pada tumor primernya, sehingga tumor akan mengecil. Selain itu akan memberikan pengobatan secara dini terhadap terjadinya mikro-metastase. Keadaan ini akan membantu mempermudah melakukan operasi reseksi secara luas dari tumor dan sekaligus masih dapat mempertahankan ekstremitasnya. [26-28]



Gambar 4. Perubahan bentuk sistem vascular pada tumor

Namun, obat kemoterapi neoadjuvant memiliki beberapa efek samping, seperti keganasan sekunder dan kerusakan sistem kekebalan tubuh [29]. Selain itu, resistensi kemoterapi mempengaruhi kemanjuran kemoterapi neoadjuvant [30]. Oleh karena itu, penting untuk memantau respons tumor terhadap kemoterapi untuk menentukan rejimen dan siklus kemoterapi yang tepat.

9. DCE – MRI dan HUVOS Score



Gambar 5. Proses metode non invasive DCE-MRI dalam menilai perfusi vascular tumor

Penilaian jumlah sel nekrosis tumor masih merupakan *gold standard* untuk mengevaluasi respon dari kemoterapi. Hal ini secara signifikan terkait dengan tingkat kelangsungan hidup [31]. Namun, penilaian tersebut hanya dapat dilakukan pada

spesimen yang direseksi atau teknik invasif. Untuk mengatasi keterbatasan ini, beberapa cara non invasive misalnya melalui beberapa pemeriksaan pencitraan dapat memantau respon obat setelah selesainya kemoterapi sebelum operasi, seperti *computed tomography (CT)* [32], *magnetic resonance imaging (MRI)* [33], dan *18F-fluoro- 2-dexoy-D-glukosa (18F-FDG) positron emission tomography (PET)* [34]. Pencitraan *MRI* yang ditingkatkan dengan menggunakan kontras dinamis (*DCE-MRI*) memberikan metode noninvasif yang dapat menilai perfusi dan permeabilitas tumor [35, 36-39]. Ini juga telah digunakan untuk memprediksi respon histologis dalam kemoterapi osteosarcoma [40-42].

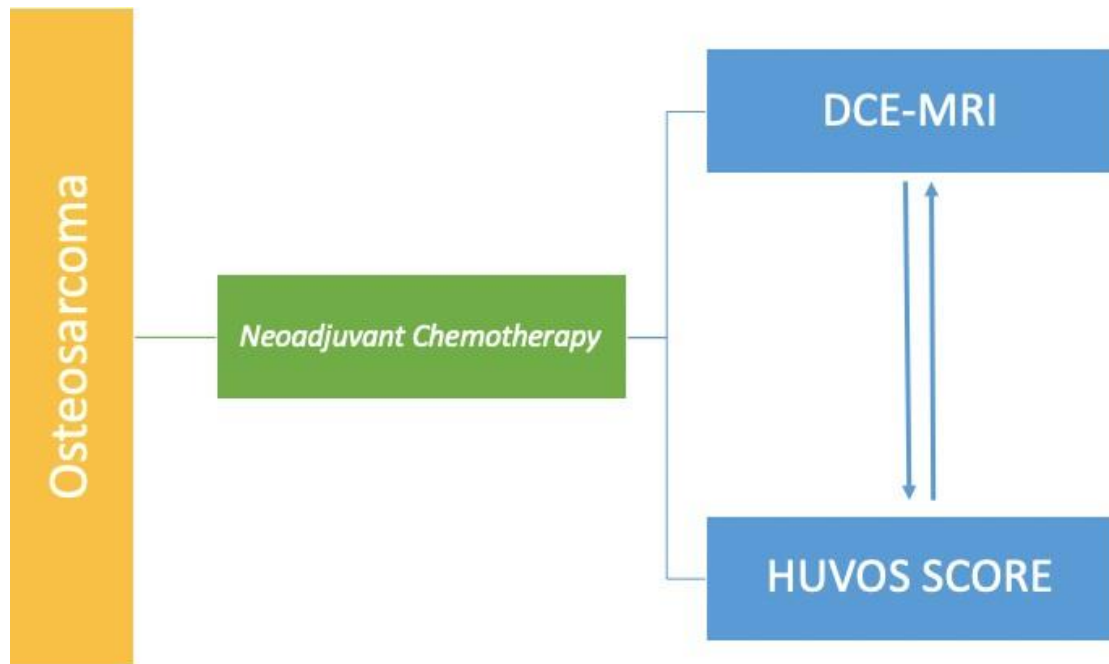
Parameter *DCE-MRI* berguna dalam mengidentifikasi respon histologis pada pasien dengan osteosarcoma setelah selesainya neoadjuvant kemoterapi. *DCE-MRI* juga dapat mengevaluasi secara dini dari respon klinis untuk neoadjuvant kemoterapi pada osteosarcoma yang menunjukkan penurunan pada diameter dan volume tumor. [43-44]

Berdasarkan literature, analisis *DCE-MRI* dapat dibedakan menjadi 3 yaitu kualitatif, semi kuantitatif dan kuantitatif.. Analisis kualitatif merupakan analisis dasar *DCE-MRI* dimana hanya mengukur *time signal intensity curve (TIC)* yaitu menentukan laju aliran kontras yang masuk dan waktu *washout* kedalam lesi. Parameter semikuantitatif dengan mengukur *time to peak TTP*, *Maximum contracton*, *area under curve of the time concentration curve (AUC-TC)* dan *maximum rise slope (MAX Slope)*. Sedangkan parameter kuantitatif mengukur *colume transfer constant (Ktrans)*, *microvascular permeability reflux constant (Kep)*, *extravascular extracellular space (Ve)*. [44]

BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS

1. Kerangka Konsep



Gambar 6. Kerangka Konsep

2. Hipotesis Penelitian

- H₀ : Terdapat hubungan antara *Dynamic Contrast-Enhanced MRI (DCE-MRI)* terhadap Histopatologi (*HUVOS*) pada kasus osteosarkoma setelah kemoterapi.
- H₁ : Tidak terdapat hubungan antara *Dynamic Contrast-Enhanced MRI (DCE-MRI)* terhadap Histopatologi (*HUVOS*) pada kasus osteosarkoma setelah kemoterapi.