

**SKRIPSI  
TAHUN 2023**

**PROFIL PASIEN OSTEOSARKOMA DI RSUP Dr. WAHIDIN  
SUDIROHUSODO MAKASSAR PERIODE JANUARI 2019 – DESEMBER  
2022**



**NITHA PURWANI**

**C011201239**

**Pembimbing:**

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

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
TAHUN 2023**

**PROFIL PASIEN OSTEOSARKOMA DI RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO  
MAKASSAR PERIODE JANUARI 2019 – DESEMBER 2022**

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin  
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat  
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**NITHA PURWANI**

**C011201239**

**Pembimbing:**

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

**NIP. 198210282014041001**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**TAHUN 2023**

## HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Ortopedi dan Traumatologi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan Judul:

**“Profil Pasien Osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar  
Periode Januari 2019 – Desember 2022”**

**Hari/Tanggal : Rabu/15 November 2023**

**Waktu : 19.00 WITA - Selesai**

**Tempat : Zoom Meeting**

**Makassar, 15 November 2023**

**Mengetahui,**

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

**NIP. 198210282014041001**

## HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : NITHA PURWANI  
NIM : C011201239  
Fakultas/Program Studi : Kedokteran / Pendidikan Dokter  
Judul Skripsi : Profil Pasien Osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin  
Sudirohusodo Makassar Periode Januari 2019 –  
Desember 2022

Telah Berhasil Dipertahankan Dihadapan Dewan Penguji dan Diterima Sebagai  
Bahan Persyaratan Yang Diperlukan Untuk Memperoleh Gelar Sarjana  
Kedokteran Pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

### Dewan Penguji

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

Penguji 1 : dr. Muhammad Ihsan Kitta, M. Kes,  
Sp. OT(K) (.....)

Penguji 2 : dr. Notinas Horas, M. Kes, Sp. OT (.....)

Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : 15 November 2023

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

“Profil Pasien Osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar  
Periode Januari 2019 – Desember 2022”

Disusun dan Diajukan Oleh:

NITHA PURWANI  
C011201239

Menyetujui,

Panitia Penguji

No.	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1	dr. Muhammad Phetrus Johan, M. Kes, Ph.D, Sp. OT(K)	Pembimbing	
2	dr. Muhammad ihsan Kitta, M. Kes, Sp. OT(K)	Penguji 1	
3	dr. Notinas Horas, M. Kes, Sp. OT	Penguji 2	

Mengetahui,

Wakil Dekan Bidang Akademik dan  
Kemahasiswaan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

Ketua Program Studi Sarjana Kedokteran  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin



dr. Agusrahim Bukhari, M.Clin.Med., Ph.D.,  
Sp.GK(K)

NIP. 197008211999931001

dr. Ririn Nislawati, M.Kes., Sp.M  
NIP. 198101182009122003

DEPARTEMEN ORTOPEDI DAN TRAUMATOLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

UNIVERSITAS HASANUDDIN

Skripsi dengan Judul:

“Profil Pasien Osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar

Periode Januari 2019 – Desember 2022”

Makassar, 15 November 2023

Mengetahui,



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

NIP. 198210282014041001

v

## HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : NITHA PURWANI  
NIM : C011201239  
Program Studi : Pendidikan Dokter Umum

Dengan ini 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 yang lain.

Makassar, 15 November 2023

Yang Menyatakan,



NITHA PURWANI

NIM C011201239

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan anugerah-Nya sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi yang berjudul “PROFIL PASIEN OSTEOSARKOMA DI RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR PERIODE JANUARI 2019 – DESEMBER 2022” tepat waktu. Skripsi ini ditulis dalam rangka memenuhi syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Dalam penyelesaian studi dan penulisan skripsi ini, penulis banyak memperoleh bantuan baik pengajaran, bimbingan, dan arahan dari berbagai pihak baik secara langsung maupun tidak langsung. Untuk itu penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih serta mempersembahkan skripsi ini kepada :

1. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK, M.Sc, FINASIM**, selaku Dekan dan seluruh Dosen serta Staf yang telah memberikan bantuan selama penulis mengikuti Pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
2. **dr. Muhammad Phetrus Johan, M. Kes, Ph.D, Sp. OT(K)**, selaku Dosen Pembimbing yang telah meluangkan waktu ditengah kesibukan beliau, memberikan kritik, saran, serta pengarahan kepada Penulis dalam proses penulisan skripsi ini.
3. **dr. Muhammad ihsan Kitta, M. Kes, Sp. OT(K)** dan **dr. Notinas Horas, M. Kes, Sp. OT**, selaku Dosen Penguji Skripsi yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan arahan dalam penulisan skripsi ini serta untuk menguji skripsi Penulis.
4. Pihak Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo selaku tempat dilakukan penelitian yang telah memberikan izin untuk dilakukan penelitian ini.
5. Departemen Ortopedi dan Traumatologi yang telah membantu Penulis dalam menyelesaikan penelitian.
6. Kedua orang tua Penulis, Aep Saepuloh dan Yatini, Skripsi ini penulis persembahkan utamanya untuk mereka berdua. Terima kasih atas segala kasih dan sayang yang telah diberikan selama ini yang tidak bisa digantikan oleh apapun. Terima kasih berkat doa dan dukungannya sampai saat ini sehingga Penulis bisa berada di titik ini. Sehat selalu serta hiduplah lebih lama karena bapak dan mama harus selalu ada disetiap perjalanan dan pencapaian hingga kelak Penulis menjadi dokter yang sukses.
7. Saudara-saudara Penulis, Kak Maryana, Kak Parijan, Kak Dian Iswahyudi, Kak Andi Maria Namira, Adik Dwi Prastyo Irawan, serta keponakan tersayang yaitu Fadhil Pramana Putra, Silvia Shania Putri, Raffi Topan Pratama, dan El Rayyan

Iswahyudi, terima kasih atas doa, perhatian, dukungan, dan semangat kepada Penulis dalam menyelesaikan masa studi ini.

8. Rais Syaputra A. Md. T., manusia favorit yang Penulis miliki. Terima kasih dulu sudah mau percaya bahwa penulis ingin menjadi dokter. Terima kasih telah mendukung impian penulis menjadi dokter sejak SMP sampai sekarang. Terima kasih sudah turut serta dalam merancang perjalanan hari ini sampai beberapa tahun kedepan. Perjalanan Penulis masih sedikit panjang dan semoga tetap mau kebersamai Penulis disepanjang perjalanan ini sesuai dengan rencana 10 tahun masa emas. Semoga tetap sehat dan hidup lebih lama di bumi ini. Terima kasih sudah selalu mau bertemu dan menjadi penyemangat bagi Penulis dalam menjalani baik jihatnya hari-hari dalam meraih gelar dokter.
9. Ersia Marnia, sahabat terbaik yang Penulis miliki yang mendukung mimpi Penulis menjadi dokter sejak SMA. Terima kasih sudah mau berbagi manis dan pahitnya kehidupan ini dengan Penulis. Perjalanan Penulis mungkin masih panjang dan melelahkan jadi tetaplah sehat dan hiduplah lebih lama agar bisa menemani di setiap pencapaian dan kemunduran yang akan Penulis dapatkan.
10. Manic, Salsabila Abdillah, Farhah Fadiyah Jamaluddin, dan Dzaqiyyah Rezky Amalia yang sudah mau kebersamai penulis dalam melewati baik buruknya hari-hari perkuliahan serta memberikan dukungan dan semangat sampai detik ini.
11. Banteng Merah, Fachri Hidayat, Muhammad Rafly Basri, Muhammad Mario Punala, Ahmad Akil Zakaria, Muhammad Rafi Fakhurrazi, dan Muhammad Aldika Wajburni, yang sudah mewarnai hari-hari Penulis dengan main Mobile Legends bersama sehingga Penulis bisa melupakan sejenak penatnya menghadapi dunia perkuliahan. Terima kasih sudah mau mengerti bahwa Penulis memiliki keterbatasan sehingga hanya bisa menjadi mage.
12. Teman-teman kelas C dan AST20GLIA, terima kasih sudah mau bersama-sama dalam susah maupun senang melewati kehidupan preklinik.

Sebagai manusia biasa Penulis menyadari penyusunan skripsi ini jauh dari kata sempurna karena keterbatasan kemampuan dan ilmu pengetahuan yang dimiliki oleh Penulis. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati Penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan dimasa yang akan datang. Akhir kata Penulis mengucapkan terima kasih dan semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi siapa saja yang membacanya.

Makassar, 15 November 2023  
Penulis,

NITHA PURWANI

**Nitha Purwani**

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

**PROFIL PASIEN OSTEOSARKOMA DI RSUP Dr. WAHIDIN**

**SUDIROHUSODO MAKASSAR PERIODE JANUARI 2019 – DESEMBER  
2022**

### **ABSTRAK**

**Latar belakang:** Kanker menempati urutan teratas dalam daftar penyebab kematian secara global. Tumor tulang ganas primer atau Osteosarkoma, berkembang dari sel mesenkim primitif yang bertanggung jawab untuk produksi matriks tulang dan osteoid. Menurut WHO, Osteosarkoma dengan kejadian tahunan 4-5 per 1.000.000. Kasus pada penyakit ini lebih sering terjadi pada remaja yaitu 8-11 per 1 juta jiwa per tahun.

**Tujuan :** Untuk memperoleh informasi mengenai profil pasien Osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari 2019 – Desember 2022.

**Metode :** Metode penelitian in dengan metode deskriptif retrospektif, di mana peneliti mencoba untuk membuat deskripsi terhadap rekam medik di RSUP Wahidin Sudirohusodo Periode Januari 2019 – Desember 2022.

**Hasil :** Hasil penelitian menunjukkan 41 kasus osteosarkoma dengan prevalensi jenis kelamin yang paling banyak yaitu laki-laki dengan jumlah 29 kasus, Usia terbanyak pada 11-20 Tahun dengan jumlah 28 kasus, stadium paling sering adalah IIB dengan jumlah 22 kasus, status gizi terbanyak pada dewasa dan anak adalah normal dengan jumlah kasus masing-masing 10 kasus dan 13 kasus, hasil histopatologi yang paling banyak yaitu tipe high grade dengan jumlah 34 kasus, dan lokasi tumor yang paling sering yaitu pada femur dengan jumlah 19 kasus.

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

**Kata Kunci:** Kanker, Osteosarkoma, Tumor tulang, Profil.

**Nitha Purwani**

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

**OSTEOSARCOMA PATIENT PROFILE AT Dr. WAHIDIN  
SUDIROHUSODO MAKASSAR CENTRAL GENERAL HOSPITAL ON  
JANUARY 2019 – DECEMBER 2022**

### **ABSTRACT**

**Background :** Cancer tops the list of causes of death globally. Primary malignant bone tumors or Osteosarcoma, develops from primitive mesenchymal cells responsible for the production of bone matrix and osteoid. According to WHO, Osteosarcoma has an annual incidence of 4-5 per 1,000,000. Cases of this disease are more frequent in teenagers at 8-11 per 1 million people per year.

**Objective :** To obtain information about the profile of osteosarcoma patients at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar January 2019 - December 2022.

**Method :** This research method is a retrospective descriptive method, where researchers try to make a description of medical records at Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar January 2019 - December 2022.

**Results :** The results showed 41 cases of osteosarcoma with the most prevalence of gender, namely male with 29 cases, the most age at 11-20 years with 28 cases, the most frequent stage was IIB with 22 cases, the most nutritional status in adults and children was normal with 10 cases and 13 cases respectively, the most histopathological results were high grade type with 34 cases, and the most frequent tumor location was in the femur with 19 cases.

**Conclusion :** The profile of Osteosarcoma patients at Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar for the period January 2019 - December 2020 is mostly male, age group 11-20 years, stage IIB, normal nutritional status, histopathology results with high grade type, and location on the femur.

**Keyword :** Cancer, Osteosarcoma, Bone tumors, Profile.

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN.....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME .....</b>	<b>vi</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>vii</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR DIAGRAM .....</b>	<b>xv</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xvi</b>
<b>DAFTAR TABEL.....</b>	<b>xvii</b>
<b>BAB 1 PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Latar Belakang.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Rumusan Masalah.....</b>	<b>4</b>
<b>1.3 Tujuan Penelitian .....</b>	<b>4</b>
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus .....	4
<b>1.4 Manfaat Penelitian .....</b>	<b>5</b>
1.4.1 Manfaat Klinis .....	5
1.4.2 Manfaat Akademis.....	5
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>6</b>
<b>2.1 Anatomi dan Histologi Tulang.....</b>	<b>6</b>
<b>2.2 Definisi dan Epidemiologi Kanker .....</b>	<b>7</b>
<b>2.3 Definisi dan Epidemiologi Osteosarkoma.....</b>	<b>8</b>

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.....	25
2.11 Prognosis .....	28
<b>BAB 3 KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEPTUAL PENELITIAN</b> .....	<b>30</b>
3.1 Kerangka Teori .....	30
3.2 Kerangka Konsep.....	31
3.3 Definisi Operasional.....	32
<b>BAB 4 METODE PENELITIAN</b> .....	<b>36</b>
4.1 Desain Penelitian .....	36
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	36
4.3 Variabel Penelitian.....	36
4.3.1 Variabel Dependen .....	36
4.3.1 Variabel Independen.....	36
4.4 Populasi dan Sampel Penelitian.....	36
4.4.1 Populasi Penelitian .....	36
4.4.2 Sampel Penelitian .....	37
4.5 Cara Pengambilan Sampel.....	37
4.6 Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi.....	37
4.6.1 Kriteria Inklusi.....	37
4.6.2 Kriteria Eksklusi .....	37
4.7 Jenis Data dan Instrumen Penelitian .....	37
4.7.1 Jenis Data.....	37

4.7.2 Instrumen Penelitian .....	38
<b>4.8 Pengolahan dan Penyajian Data .....</b>	<b>38</b>
4.8.1 Pengumpulan Data.....	38
4.8.2 Pengolahan dan Analisis Data .....	38
<b>4.9 Etika Penelitian .....</b>	<b>38</b>
<b>4.10 Alur Pelaksanaan Penelitian .....</b>	<b>39</b>
<b>4.11 Rencana Anggaran Penelitian.....</b>	<b>39</b>
<b>BAB 5 HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>41</b>
<b>5.1 Hasil Penelitian.....</b>	<b>41</b>
5.1.1 Jenis Kelamin .....	41
5.1.2 Usia.....	42
5.1.3 Stadium.....	43
5.1.4 Status Gizi.....	44
5.1.4.1 Status Gizi Dewasa .....	44
5.1.4.2 Status Gizi Anak .....	45
5.1.5 Tipe Histopatologi .....	46
5.1.6 Lokasi Tumor .....	47
<b>BAB 6 PEMBAHASAN .....</b>	<b>49</b>
<b>6.1 Profil Pasien Osteosarkoma Berdasarkan Jenis Kelamin.....</b>	<b>49</b>
<b>6.2 Profil Pasien Osteosarkoma Berdasarkan Usia .....</b>	<b>50</b>
<b>6.3 Profil Pasien Osteosarkoma Berdasarkan Stadium.....</b>	<b>50</b>
<b>6.4 Profil Pasien Osteosarkoma Berdasarkan Status Gizi .....</b>	<b>51</b>
<b>6.5 Profil Pasien Osteosarkoma Berdasarkan Tipe Histopatologi .....</b>	<b>52</b>
<b>6.6 Profil Pasien Osteosarkoma Berdasarkan Lokasi Tumor .....</b>	<b>52</b>
<b>BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>54</b>

<b>7.1 Kesimpulan .....</b>	<b>54</b>
<b>7.2 Saran.....</b>	<b>54</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>56</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>60</b>

## DAFTAR DIAGRAM

Diagram 5.1 Distribusi Pasien Osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari 2019 – Desember 2022 Berdasarkan Jenis Kelamin .....	42
Diagram 5.2 Distribusi Pasien Osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari 2019 – Desember 2022 Berdasarkan Usia .....	43
Diagram 5.3 Distribusi Pasien Osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari 2019 – Desember 2022 Berdasarkan Stadium .....	44
Diagram 5.4 Distribusi Pasien Osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari 2019 – Desember 2022 Berdasarkan Status Gizi Dewasa	45
Diagram 5.5 Distribusi Pasien Osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari 2019 – Desember 2022 Berdasarkan Status Gizi Anak ....	46
Diagram 5.6 Distribusi Pasien Osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari 2019 – Desember 2022 Berdasarkan Tipe Histopatologi .	47
Diagram 5.7 Distribusi Pasien Osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari 2019 – Desember 2022 Berdasarkan Lokasi Tumor.....	48

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 3.1 Kerangka Teori.....	30
Gambar 3.2 Kerangka Konsep .....	31

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Stadium Tumor Muskuloskeletal menurut MSTS atau Enneking .....	17
Tabel 2.2 Stadium Kanker Tulang menurut AJCC .....	18
Tabel 5.1 Distribusi Pasien Osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari 2019 – Desember 2022 Berdasarkan Jenis Kelamin.....	41
Tabel 5.2 Distribusi Pasien Osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari 2019 – Desember 2022 Berdasarkan Usia .....	42
Tabel 5.3 Distribusi Pasien Osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari 2019 – Desember 2022 Berdasarkan Stadium .....	43
Tabel 5.4 Distribusi Pasien Osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari 2019 – Desember 2022 Berdasarkan Status Gizi Dewasa	44
Tabel 5.5 Distribusi Pasien Osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari 2019 – Desember 2022 Berdasarkan Status Gizi Anak ....	45
Tabel 5.6 Distribusi Pasien Osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari 2019 – Desember 2022 Berdasarkan Tipe Histopatologi .	46
Tabel 5.7 Distribusi Pasien Osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari 2019 – Desember 2022 Berdasarkan Lokasi Tumor.....	47

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kanker menempati urutan teratas dalam daftar pembunuh global. Pada tahun 2018, diperkirakan terdapat 18,1 juta kasus baru kanker dan 9,6 juta kematian akibat kanker, menurut statistik dari laporan *Global Burden of Cancer* (GLOBOCAN) yang diterbitkan oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO). Lebih dari 13,1 juta kematian akan dikaitkan dengan kanker pada tahun 2030. (Pangribowo, 2019).

Salah satu dari banyak bentuk kanker yang harus diwaspadai adalah osteosarkoma. Tumor tulang ganas primer atau osteosarkoma, berkembang dari sel mesenkim primitif yang bertanggung jawab untuk produksi matriks tulang dan osteoid (Ando et al., 2013). Metafisis tulang panjang seperti *femur* sering termasuk keganasan ini (Ismiarto, Sitanggang 2019). Nyeri hebat pada tulang dan persendian, mobilitas tubuh terbatas, edema di sekitar tulang atau di ujung tulang, fraktur patologis atau perubahan morfologi tulang, dan edema umum adalah beberapa gejala osteosarkoma yang membedakannya dari tumor ganas lainnya. nafsu makan berkurang, kelelahan meningkat, dan lain sebagainya. (Dwijayanti, Wiratnaya, dan Setiawan 2019).

Osteosarkoma, dengan kejadian tahunan 4-5 per 1.000.000, adalah tumor tulang primer yang paling sering, menurut statistik dari Organisasi Kesehatan Dunia. Kasus pada penyakit ini lebih sering terjadi pada remaja yaitu 8-11 per 1 juta jiwa per tahun, sedangkan laki-laki 1,4 kali lebih mungkin didiagnosis menderita

penyakit ini dibandingkan perempuan. (Made Karina Duta Dwijayanti, Gde Eka Wiratnaya, 2019)

Di Amerika Serikat, insiden osteosarkoma di kalangan remaja dan dewasa muda adalah 4,4 per juta Tingkat terbesar di kawasan Asia-Pasifik (5,3 per juta), diikuti oleh orang kulit hitam (5,1 per juta), Hispanik (4,9 per juta), kulit putih (4,4 per juta), dan India-Amerika (3 per juta). Di Amerika Serikat, ada 4,2 insiden per satu juta orang di kalangan lansia (didefinisikan sebagai mereka yang berusia 60 hingga 85 tahun). Pada kelompok usia ini, orang kulit hitam memiliki insiden terbesar (4,6 per juta), diikuti kulit putih (3,7 per juta), Hispanik (3,1 per juta), India Amerika (2,9 per juta), dan orang dari Asia-Pasifik (1,9/juta). (Dwijayanti, Wiratnaya, and Setiawan 2019).

Pada tahun 2005, osteosarkoma adalah salah satu dari lima diagnosis kanker teratas di kalangan anak-anak dan remaja, menurut statistik yang dikumpulkan oleh sistem informasi rumah sakit. Antara tahun 1995 dan 2004, osteosarkoma merupakan 73,7% dari semua kanker tulang anak yang didiagnosis di Rumah Sakit Ciptomangunkusumo. Dari 373 kasus tumor tulang ganas dan 183 kasus tumor tulang ganas primer yang diidentifikasi Dr. Soetomo di RSUD antara tahun 1991 dan 1995. Kasus primer setiap tahun rata-rata 44 kasus, dengan 62,4% di antaranya adalah osteosarkoma. Rasio laki-perempuan adalah 1,4:1. (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).

Tergantung pada stadium dan lokasi kanker, osteosarkoma dapat diobati dengan berbagai cara, seperti pembedahan, terapi radiasi, kemoterapi, transplantasi sumsum tulang, atau amputasi. Namun, kesulitan muncul dari kurangnya pengetahuan pasien. Kebanyakan orang tidak mendapatkan pertolongan medis sampai mereka telah mencapai titik kritis karena menganggap bahwa gejala yang mereka alami hanyalah bagian dari bertambahnya usia. Penting untuk diingat bahwa osteosarkoma dapat disembuhkan jika ditemukan lebih awal. (Dwijayanti, Wiratnaya, and Setiawan 2019).

Osteosarkoma yang sangat ganas dapat menyebar dengan cepat. Pasien dengan osteosarkoma ekstremitas yang tidak mengalami metastasis pada saat pembedahan memiliki peluang 20% untuk bertahan hidup selama lima tahun. Pasien osteosarkoma sekarang memiliki tingkat kelangsungan hidup lima tahun 60,1% karena kemoterapi *neoadjuvant* dan *adjuvant* digunakan sejak tahun 1970-an. Sayangnya, bahkan dengan pengobatan lini kedua, hanya sekitar 20% yang dapat sembuh. 80% sisanya meninggal akibat metastasis. (Sihombing, Windiastuti and Gatot, 2016).

Di Sulawesi Selatan belum terlalu banyak penelitian yang spesifik membahas mengenai profil pasien osteosarkoma. Oleh karena itu, diharapkan penelitian mengenai profil pasien osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dapat memberikan informasi mengenai pasien penderita osteosarkoma agar kedepannya penyakit ini dapat terdeteksi lebih dini sehingga dapat mengurangi angka kematian akibat 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 latar belakang yang telah diuraikan, rumusan masalah yang akan diteliti yaitu “Bagaimana profil pasien osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari 2019 – Desember 2022?”

## **1.1 Tujuan Penelitian**

### **1.1.1 Tujuan Umum**

Untuk memperoleh informasi mengenai profil pasien osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari 2019 – Desember 2022.

### **1.1.2 Tujuan Khusus**

1. Untuk mengetahui distribusi proporsi pasien osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar berdasarkan jenis kelamin.
2. Untuk mengetahui distribusi proporsi pasien osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar berdasarkan usia.

3. Untuk mengetahui distribusi proporsi pasien osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar berdasarkan stadium.
4. Untuk mengetahui distribusi proporsi pasien osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar berdasarkan status gizi.
5. Untuk mengetahui distribusi proporsi pasien osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar berdasarkan tipe histopatologi.
6. Untuk mengetahui distribusi proporsi pasien osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar berdasarkan lokasi tumor.

## **1.2 Manfaat Penelitian**

### **1.2.1 Manfaat Klinis**

- a. Sebagai bahan masukan bagi pihak instansi yang berwenang untuk digunakan sebagai dasar pertimbangan dalam memutuskan kebijakan-kebijakan kesehatan, khususnya dalam mengurangi angka kejadian osteosarkoma.
- b. Sebagai sumber informasi bagi masyarakat pada umumnya dan bagi para praktisi klinis pada khususnya untuk bekerja sama dalam mengurangi masalah terkait osteosarkoma.

### **1.2.2 Manfaat Akademis**

- a. Penelitian ini dapat dijadikan sebagai bacaan, sumbangan ilmiah, dan masukan untuk pengembangan ilmu pengetahuan.
- b. Penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan pustaka atau bahan perbandingan untuk penelitian selanjutnya.

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Anatomi dan Histologi Tulang

Ada berbagai macam bentuk tulang, dari yang panjang, pipih dan hingga seperti biji. Ada banyak jenis tulang, tetapi kategori yang paling umum adalah 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 :

- a. *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.
- b. *Osteoblast*, terdapat pada permukaan tulang. *Osteoblast* menyintesis, menyekresi, dan mengendapkan *osteoid (osteoidium)*, 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.
- c. *Osteosit*, yaitu bentuk matur *osteoblast* dan merupakan sel utama tulang.
- d. *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 berkembang ketika mutasi genetik terjadi pada sel sehat. Sel mulai membelah dan berkembang biak tak terkendali, menyebabkan kerusakan pada jaringan di sekitarnya dan akhirnya mempengaruhi sistem peredaran darah dan organ penting. Sel biasanya hanya membelah untuk menggantikan yang telah hilang karena kematian atau cedera. Di sisi lain, sel kanker akan berkembang biak

meskipun sebenarnya tubuh tidak membutuhkannya, menyebabkan penumpukan sel baru yang menjadi ciri tumor ganas. Saat mereka berkembang biak, sel-sel ini memberikan tekanan pada jaringan sehat di sekitarnya dan menyebabkan kerusakan, sehingga mengganggu organ yang mereka tempati. (Brunner and Suddarth, 2001).

Data *Global Burden of Cancer* (GLOBOCAN) yang dirilis oleh *World Health Organization* (WHO) memperkirakan 18,1 juta kasus baru kanker dan 9,6 juta kematian disebabkan oleh penyakit tersebut pada tahun 2018. Diperkirakan pada tahun 2030, jumlah kematian yang disebabkan oleh kanker akan meningkat menjadi sekitar 13,1 juta. Statistik Riskesdas tahun 2013 dan 2018 menunjukkan bahwa prevalensi kanker di Indonesia meningkat dari 1,4% menjadi 1,49%, dengan proporsi pasien perempuan lebih tinggi dibandingkan pasien laki-laki. (Pangribowo, 2019).

Berdasarkan data tingkat kanker berdasarkan usia di Indonesia, angka kanker meningkat tajam setelah usia 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%. Usia telah terbukti meningkatkan kemungkinan risiko kanker dalam sejumlah penelitian. (Pangribowo, 2019).

### **2.3 Definisi dan Epidemiologi Osteosarkoma**

Jenis tumor tulang ganas yang paling umum adalah osteosarkoma. Penyakit ini ditandai dengan pembentukan *osteoid* ganas pada histologi dan diasumsikan dimulai pada sel pembentuk tulang mesenkimal primitif. Karena sel mesenkim

pluripoten dapat melahirkan berbagai jenis sel, populasi sel tambahan dapat diamati. Metastasis ke paru-paru adalah penyebab umum kematian pada orang dengan osteosarkoma. Pada anak-anak, osteosarkoma sering dimulai pada tulang panjang yang berkembang pesat dan disebabkan oleh sel kanker tunggal. (Seger, 2014).

Osteosarkoma, dengan kejadian tahunan 4-5 per 1.000.000, adalah tumor tulang primer yang paling sering, menurut statistik dari Organisasi Kesehatan Dunia. Kasus pada penyakit ini lebih sering terjadi pada remaja yaitu 8-11 per 1 juta jiwa per tahun, sedangkan laki-laki 1,4 kali lebih mungkin didiagnosis menderita penyakit ini dibandingkan perempuan. (Made Karina Duta Dwijayanti, Gde Eka Wiratnaya, 2019). Tingkat kejadian tahunan di kalangan remaja Eropa adalah antara 0,2% dan 3% per 100.000. Di Taiwan, tingkat kelangsungan hidup adalah 46,9% pada tahun ke-2 dan 37,5% pada tahun ke-5. (Mahyudin, Edward and Dkk, 2018).

Menurut Riset Dasar Kesehatan 2013 angka kanker per mil di Indonesia adalah 1,4%. Di Indonesia, tumor ganas tulang mencapai 1,6% dari seluruh tumor ganas manusia dan menunjukkan kecenderungan peningkatan kejadian setiap tahunnya. Menurut statistik tahun 2005 dari sistem informasi rumah sakit, osteosarkoma adalah salah satu dari lima kanker teratas yang didiagnosis pada anak-anak dan remaja antara usia 1 dan 17 tahun. Sebagian besar, atau 73,7%, kanker tulang anak yang didiagnosis antara tahun 1995 dan 2004 di Rumah Sakit Ciptomangunkusumo adalah osteosarkoma. Ada 373 kasus tumor tulang ganas dan 183 kasus tumor tulang ganas primer yang ditemukan Dr. Soetomo antara tahun 1991 dan 1995 di RSUD. Jumlah kasus primer adalah 44 setiap tahun, dengan 62,4% di antaranya

adalah osteosarkoma; perbandingan laki-laki dan perempuan adalah 1,4:1. (Mahyudin, Edward and Dkk, 2018).

## 2.4 Faktor Resiko 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*, osteomyelitis 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 (Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Osteosarkoma 2019).

## 2.5 Patogenesis Osteosarkoma

Penyebab osteosarkoma tidak diketahui, namun berbagai agen dan status penyakit dihubungkan dengan perkembangan penyakit ini. Osteosarkoma dipercaya berasal dari sel stem mesenkim atau sel osteoprogenitor yang mengalami

gangguan dalam jalur diferensiasi *osteoblast*. Beberapa studi membuktikan bahwa osteosarkoma mempunyai cancer stem cells (Lolo and Lily, 2014).

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). Sekitar 70% penyakit ini mempunyai abnormalitas genetik seperti penyimpangan struktur kompleks dan jumlah kromosom (Lolo and Lily, 2014).

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 ( $\pm$ )
4. Fraktur patologis dapat terjadi pada 5-10% pasien osteosarkoma
5. Keterbatasan gerak (*range of motion*)
6. Penurunan berat badan
7. Anemia (Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Osteosarkoma 2019).

## 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

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 fibroosseus 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) (Zhao et al., 2021)

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

Stadium	Grade (G)	Ukuran (T)	Metastatis (M)
IA	<i>Low</i>	T1	M0
IB	<i>Low</i>	T2	M0
IIA	<i>High</i>	T1	M0
IIB	<i>High</i>	T2	M0
III	<i>Any</i>	<i>Any</i>	M1

Tabel 2.1 Stadium Tumor Muskuloskeletal menurut MSTS atau Enneking (Zhao *et al.*, 2021)

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)

Stadium	Grade (G)	Ukuran (T)	<i>Lymph node</i> (N)	Metastatis (M)
IA	G1	T1	N0	M0
IB	G1	T2	N0	M0
IIA	G2	T1	N0	M0
IIB	G2	T2	N0	M0
III	<i>Any G</i>	<i>Any T</i>	<i>Skip Metastatis</i>	<i>Skip Metastatis</i>
IVA	<i>Any G</i>	<i>Any T</i>	N0	M1a
IVB	<i>Any G</i>	<i>Any T</i>	N1	M1b

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

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. Tingkat *alkalin fosfatase* dan *laktat dehidrogenase* keduanya akan meningkat pada osteosarkoma. Peningkatan aktivitas *osteoblast* dikaitkan dengan peningkatan

kadar *alkali fosfatase* dan kerusakan jaringan yang disebabkan oleh tumor ditunjukkan oleh peningkatan kadar *laktat dehidrogenase*. 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. Keempat, 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 MRI sangat membantu untuk mengevaluasi stadium tumor lokal karena menawarkan tampilan lesi tulang yang lebih tajam dan lebih detail. Ketika gambar sinar-X menunjukkan lesi yang tidak jelas, CT scan diperlukan untuk memberikan pandangan yang lebih jelas. Tujuan utamanya adalah untuk mengidentifikasi apakah osifikasi bersifat 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. Gambar CT dari lesi dan jaringan sekitarnya dapat ditingkatkan dengan penggunaan kontras intravena. 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. Tidak seperti CT scan, MRI memberikan gambaran yang jelas tentang bagaimana jaringan lunak di sekitar tumor bekerja. Semua area tubuh, tidak hanya lokasi tumor, harus dipindai menggunakan mesin MRI. Pada osteosarkoma, infiltrasi tumor pada medula tulang biasanya terlihat jauh lebih proksimal dari lesi tulang, oleh karena itu MRI diperlukan untuk mengevaluasi keterlibatan jaringan lunak di sekitarnya, terutama *neurovascular*. Respon terhadap pengobatan juga dapat dievaluasi dengan MRI. (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 *osteoblast*. 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

Kata biopsi berasal dari kata Yunani untuk kehidupan (bios) dan melihat (opsis), menunjukkan bahwa biopsi adalah cara untuk "melihat kehidupan" jaringan atau sel yang telah diangkat melalui pembedahan. Biopsi adalah pengambilan dan studi mikroskopis jaringan dari tubuh manusia hidup untuk tujuan mendiagnosis penyakit, menentukan keganasan atau jinaknya tumor atau untuk menegakkan diagnosis suatu proses penyakit atau infeksi. Tujuan dari biopsi tulang adalah untuk membedakan antara kanker tulang ganas dan jinak, osteoporosis, dan osteomielitis dengan menganalisis sampel tulang yang diambil dari pasien. (Mahyudin *et al.*, 2017).

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 (Mahyudin *et al.*, 2017)

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. Pada tumor jinak maka biopsi eksisi dapat menjadi terapi definitif. (Mahyudin *et al.*, 2017).

c. *Fine Needle Aspiration Biopsy* (FNAB)

FNAB dilakukan dengan menggunakan jarum secara perkutan pada daerah patologis kemudian dilakukan aspirasi. FNAB adalah prosedur yang relatif atraumatik, ekonomis hemat waktu, tanpa persiapan khusus dengan angka morbiditas terhadap pasien yang lebih rendah (Mahyudin *et al.*, 2017)

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 (Mahyudin *et al.*, 2017).

## 2.10 Tatalaksana

Tata laksana osteosarkoma meliputi pembedahan penyelamatan ekstremitas / *limb salvage surgery* (LSS) atau amputasi bila terdapat kontraindikasi LSS, kemoterapi dengan atau tanpa radioterapi yang diberikan konkuren ataupun sekuensial sesuai indikasi. Bila tata laksana pasien osteosarkoma hanya dengan pembedahan amputasi saja (tanpa adjuvan kemoterapi), kesintasan 5 tahun hanya berkisar antara 10-20%. Pemberian kemoterapi neoadjuvan, adjuvan, atau kombinasi keduanya di samping pembedahan LSS maupun amputasi meningkatkan kesintasan 5 tahun mencapai 75-80%. (Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Osteosarkoma 2019).

### 1. Pembedahan

*Limb salvage surgery* (LSS) merupakan suatu prosedur pembedahan yang dilakukan untuk menghilangkan tumor, pada ekstremitas dengan tujuan untuk menyelamatkan ekstremitas. Prosedur LSS merupakan tindakan yang terdiri dari pengangkatan tumor tulang atau sarkoma jaringan lunak secara en-bloc dan rekonstruksi defek tulang atau sendi dengan megaprotesis (endoprotesis), *biological reconstruction* (*massive bone graft* baik auto maupun *allograft*) atau kombinasi megaprotesis dan *bone graft*.

### 2. Kemoterapi

Osteosarkoma merupakan salah satu dari tumor solid yang memberikan respons terhadap kemoterapi atau kemoterapi terbukti

bermanfaat pada tata laksana osteosarkoma. Pemberian kemoterapi berguna untuk mengontrol mikro metastasis, memungkinkan penilaian respons kemoterapi secara histopatologi (Huvos), memungkinkan perencanaan LSS serta memudahkan tindakan reseksi tumor pada saat tindakan LSS. Kemoterapi terdiri dari berbagai obat kemo dan protokol. Namun untuk mempermudah dibagi dalam berbagai kelompok:

- a. Terapi lini pertama (*primary /neoadjuvant /adjuvant therapy or metastatic disease*) : *Cisplatin* dan *doxorubicin*, MAP (*Highdose Methotrexate, cisplatin dan doxorubicin*), *doxorubicin, cisplatin, ifosfamide dan high dose methotrexate, Ifosfamide, cisplatin dan epirubicin*.
- b. Terapi lini kedua (*relapsed/refractory or metastatic disease*):
  - 1) *Docetaxel dan gemcitabine*
  - 2) *Cyclophosphamide dan etoposide*
  - 3) *Gemcitabine*
  - 4) *Ifosfamide dan etoposide*
  - 5) *Ifosfamide, carboplatin, dan etoposide*
  - 6) *High dose methotrexate, etoposide, dan ifosfamide*

*Follow-up* kemoterapi dilakukan tiap minggu, yakni pemeriksaan darah perifer ditambah *absolute neutrophil count*. Bila rendah dikoreksi dengan *growth factor* ataupun *transfuse*. Pemeriksaan ureum-kreatinin tiap 3 minggu. *Ekhocardiografi* bila ada indikasi. Hal ini supaya pasien biasa mendapat kemoterapi sesuai jadwal tiap 3 minggu.

Jadwal kontrol pasien dilakukan tiap 3 bulan pada tahun pertama dan kedua terapi, tiap 4 bulan pada tahun ke-3, tiap 6 bulan pada tahun ke-4 dan 5, dan follow up pada tahun berikutnya dilakukan setahun sekali. Jika terjadi relaps maka dilakukan kemoterapi dan/atau reseksi jika memungkinkan, *targeted therapy* (mTOR inhibitor, sorafenib), transplatasi stem cell (HDT / SCT) atau terapi suportif. (Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Osteosarkoma 2019).

### 3. Radioterapi

Radioterapi mempunyai peran yang relatif kecil pada tata laksana osteosarkoma. Pasca-pembedahan baik LSS maupun amputasi dengan margin positif, dipertimbangkan untuk melakukan reseksi kembali dan atau radioterapi. Pada pasien osteosarkoma yang menolak dilakukan tindakan pembedahan amputasi, dipertimbangkan untuk pemberian kemoterapi dan radioterapi. Radioterapi di indikasikan pada osteosarkoma yang terdapat pada tulang aksial dan tulang wajah karena keterbatasan tindakan bedah. Prinsip radioterapi pada osteosarkoma dapat dibedakan untuk lokasi tumor primer dan lesi metastasis.

#### a. Radiasi pada tumor primer

1. Radiasi eksterna dipertimbangkan pada kasus batas sayatan positif pasca-operasi dan kasus yang tidak dapat dioperasi.
2. Dosis radiasi pasca-operasi: 54-66 Gy.
3. Dosis radiasi pada kasus unresectable: 60-70 Gy, bergantung pada toleransi jaringan sehat.

b. Radiasi juga dapat diberikan sebagai terapi paliatif pada kasus metastasis, misalnya nyeri hebat atau perdarahan. Dosis paliatif biasanya 40 Gy yang dapat terbagi dalam fraksinasi konvensional, 2 Gy/hari atau hipofraksinasi. (Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Osteosarkoma 2019).

#### 4. Manajemen Nyeri

Tata laksana nyeri dapat mengikuti 3 langkah WHO : Apabila nyeri ringan maka diberikan analgetik sederhana seperti NSAID atau *paracetamol*, nyeri sedang diberikan opioid lemah dan analgetik sederhana dan pada nyeri berat diberikan kombinasi opioid kuat dan analgetik sederhana. Nyeri *break through* dapat ditangani dengan opioid kerja cepat seperti morfin lepas cepat, morfin intra-vena atau *fentanyl* intra-vena. (Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Osteosarkoma 2019).

### 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. 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).