

TESIS

AKURASI *DYNAMIC CONTRAST ENHANCED* MRI (DCE-MRI) DAN *DIFFUSION WEIGHTED IMAGING – APPARENT DIFFUSION COEFFICIENT* (DWI-ADC) DALAM MENILAI KARAKTERISTIK TUMOR TULANG PRIMER BERDASARKAN HASIL HISTOPATOLOGI

ACURRACY OF DYNAMIC CONTRAST ENHANCED MRI (DCE-MRI) AND DIFFUSION WEIGHTED IMAGING- APPARENT DIFFUSION COEFFICIENT (DWI-ADC) IN ASSESING CHARACTERISTICS OF PRIMARY BONE TUMORS BASED ON HISTOPATHOLOGY RESULTS

DIAN SUCIATY ANNISA



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1) DEPARTEMEN RADIOLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR 2024

Akurasi *Dynamic Contrast Enhanced* MRI (DCE-MRI) dan *Diffusion Weighted Imaging – Apparent Diffusion Coefficient* (DWI-ADC) Dalam Menilai Karakteristik Tumor Tulang Primer Berdasarkan Hasil Histopatologi

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
Dokter Spesialis-1
Program Studi Ilmu Radiologi

Disusun dan Dianjurkan Oleh

DIAN SUCIATY ANNISA

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS - 1 (Sp-1)
DEPARTEMEN RADIOLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR 2024**

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

AKURASI *DYNAMIC CONTRAST ENHANCED* MRI (DCE-MRI) DAN *DIFFUSION WEIGHTED IMAGING – APPARENT DIFFUSION COEFFICIENT* (DWI-ADC) DALAM MENILAI KARAKTERISTIK TUMOR TULANG PRIMER BERDASARKAN HASIL HISTOPATOLOGI

Disusun dan diajukan oleh :

dr. Dian Suciaty Annisa

Nomor Pokok : C125211004

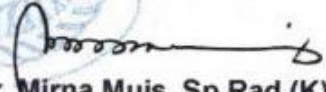
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Pendidikan
Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 17 Oktober 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama

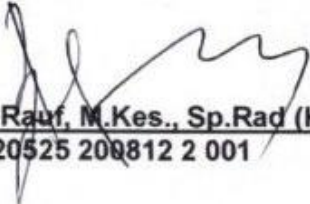
Pembimbing Pendamping


dr. Dario A. Nelwan, Sp.Rad (K)
NIP. 19721215 200812 1 003


Dr. dr. Mirna Muis, Sp.Rad (K)
NIP. 19710908 200212 2 002

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas


dr. Rafikah Rauf, M.Kes., Sp.Rad (K)
NIP. 19820525 200812 2 001




Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2001

Pernyataan Keaslian

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : dr. Dian Suciaty Annisa

NIM : C125211004

Program Studi : Ilmu Radiologi

Jenjang : PPDS-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul "*AKURASI DYNAMIC CONTRAST ENHANCED MRI (DCE-MRI) DAN DIFFUSION WEIGHTED IMAGING – APPARENT DIFFUSION COEFFICIENT (DWI-ADC) DALAM MENILAI KARAKTERISTIK TUMOR TULANG PRIMER BERDASARKAN HASIL HISTOPATOLOGI*" adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari karya saya terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang dipergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 10 Desember 2024

Yang Menyatakan



dr. Dian Suciaty Annisa

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadiran Allah SWT, Tuhan yang maha Esa atas berkah, rahmat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan karya ilmiah ini yang berjudul **“AKURASI *DYNAMIC CONTRAST ENHANCED MRI (DCE-MRI)* DAN *DIFFUSION WEIGHTED IMAGING – APPARENT DIFFUSION COEFFICIENT (DWI-ADC)* DALAM MENILAI KARAKTERISTIK TUMOR TULANG PRIMER BERDASARKAN HASIL HISTOPATOLOGI”**. Karya akhir ini disusun sebagai tugas akhir dalam Program Studi Dokter Spesialis- 1 (Sp-1) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Saya menyadari bahwa penyusunan karya akhir ini masih sangat jauh dari sempurna, sehingga dengan segala kerendahan hati, saya mengharapkan kritik dan saran dari semua pihak. Banyak kendala yang menghadang dalam rangka penyusunan karya akhir ini namun juga dapat diselesaikan pada waktunya. Pada kesempatan ini pula saya ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada:

1. dr. Dario A Nelwan, Sp.Rad(K) selaku Ketua Komisi Penasehat
2. Dr. dr. Mirna Muis, Sp.Rad(K) selaku Sekertaris Komisi Penasehat
3. Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM sebagai Anggota Komisi Penasehat
4. Prof. Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.Rad(K) sebagai Anggota Komisi Penasehat
5. dr. Muhammad Phetrus Djohan, PhD, SpOT (K) sebagai Anggota Komisi Penasehat

Atas segala arahan, bimbingan, dan bantuan yang telah diberikan mulai dari minat pengembangan terhadap permasalahan, pelaksanaan selama penelitian, hingga penyusunan dan penulisan sampai dengan selesainya karya akhir ini. Serta ucapan terima kasih atas segala Arah, nasehat dan bimbingan yang telah diberikan selama saya menjalani pendidikan di Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Pada kesempatan ini pula saya ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan saya kepada:

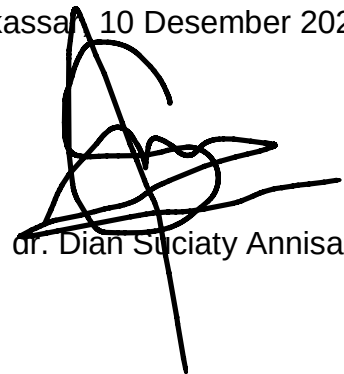
1. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Ketua TKP-PPDS FK Unhas, Ketua Konsentrasi PPDS Terpadu FK Unhas dan Direktur Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu di Bagian Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.
2. dr. Sri Asriyani, Sp.Rad(K), M.Med.Ed selaku Kepala Bagian Radiologi Universitas Hasanuddin, dr. Rafikah Rauf, M.Kes, Sp.Rad(K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Radiologi Universitas Hasanuddin, Dr. dr. Nur Amelia Bachtiar, MPH, Sp.Rad selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Radiologi Universitas Hasanuddin, dr. Alia Amalia, Sp.Rad selaku Kepala Instalasi Radiologi RSPTN Universitas Hasanuddin, dr. Eny Sanre, M.Kes, Sp.Rad (K) selaku Kepala Instalasi Radiologi RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo, Prof.Dr.dr. Bachtiar Murtala, Sp.Rad(K), Prof.Dr.dr. Muhammad Ilyas, Sp.Rad (K), dr. Nurlaily Idris, Sp.Rad(K) (alm), dr. Luthfy Attamimi, Sp.Rad, dr. Nikmatia Latief, Sp.Rad (K), dr. Junus A.B Baan, Sp.Rad(K), Dr. dr. Mirna Muis, Sp.Rad(K), dr. Dario A. Nelwan, Sp.Rad(K), dr. Rosdianah, M.Kes, Sp.Rad (K), dr.Sri Muliati, Sp.Rad, Dr.dr. Shofiyah Latief, Sp.Rad (K), dr. Erlin Sjahril, Sp.Rad (K), dr. Suciati Damopoli, M.Kes, Sp.Rad (K), dr. St Nasrah Aziz, Sp.Rad, dr. Isdiana Kaelan, Sp.Rad, dr. Besse Arfiana, Sp.Rad (K), dr. Taufiqquhidayat, Sp.Rad(K), dr. Zatriani, M.Kes, Sp.Rad serta seluruh pembimbing dan dosen luar biasa dalam lingkup Bagian Radiologi FK UNHAS atas arahan dan bimbingan selama saya menjalani pendidikan.
3. Direksi beserta seluruh staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada kami dalam menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
4. Para staf Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, staf Administrasi Bagian Radiologi FK UNHAS dan Radiografer Bagian Radiologi RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar atas bantuan dan kerjasamanya.
5. Terima kasih sebesar-besarnya kepada mama dan adik yang saya cintai, atas segala cinta, pengorbanan, pengertian, dorongan semangat serta doa tulus yang selama ini telah mengiringi perjalanan saya dalam menempuh pendidikan spesialis.

6. Teman PPDS terbaik angkatan Juli 2021 serta seluruh teman PPDS Radiologi lainnya yang telah banyak memberikan bantuan materi, motivasi dan dukungan kepada saya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
7. Kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah memberikan dukungan, bantuan dan doanya. Saya ucapkan banyak terima kasih.

Melalui kesempatan ini pula perkenankan saya mengucapkan mohon maaf sebesar-besarnya atas segala kesalahan dan kekhilafan saya baik disengaja maupun tidak kepada semua pihak selama menjalani pendidikan ini.

Saya berharap semoga karya akhir ini bermanfaat bagi kita semua dan dapat memberikan sumbangan bagi perkembangan Ilmu Radiologi di masa yang akan datang. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan Rahmat dan karunia-Nya serta membalas budi baik kepada semua pihak yang telah memberikan dukungannya.

Makassar, 10 Desember 2024



dr. Dian Stuciaty Annisa

ABSTRACT

DIAN SUCIATY ANNISA. *Accuracy of Dynamic Contra Enhanced MR DCE-MRI and Diffusion Weighted Imaging-Apparent Diffusion Coefficient (D-ACC) in Assessing Characteristics of Primary Bone Tumors Based on Histopathology Results* (supervised Dario A. Nelwan, Mirna Muis, Andi Alfian Zainuddin, Muhammad Phetrus Johan, and Muhammad Ilyas)

Primary bone tumors originate from the cells that make up bone tissue in musculoskeletal imaging, magnetic resonance imaging (MMR) is an important to in modern oncology. Techniques such as diffusion-weighted imaging (CM) and dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) can help to differentiate benign and malignant tumors. This study evaluates the accuracy of DCE-MRI and DW-ADC in the characterization of primary bone tumors and correlates them with histopathology to improve accuracy and therapy monitoring. This research used retrospective cross-sectional study conducted in Wahidin Sudirohusodo hospital from January 2022 to June 2024, used PACS data to assess the accuracy of DCE-MRI and DW-ADC in primary bone tumor characterization based on histopathology. Data were analyzed with SPSS 23.0, employing Mann-Whitney, Chi-Square, and ROC curve analysis with significance at $p < 0.05$. The results show that this study analyzed 58 samples, and show significant differences in K_{trans} , K_{ep} , $MaxSlope$, ADC value, and $DW-ADC$ between malignant and benign tumors ($p < 0.001$). Malignant tumors have an average ADC of 0.59 ± 0.19 mms, while benign tumor averages 1.22 ± 0.43 mms. The main diagnostic potential is observed in ADC (AUC 0.821), $MaxSlope$ (AUC 0.987), and K_{ep} (AUC 0.942), K_{trans} (AUC 0.886). K_{trans} sensitivity and specificity values are 95.3% sensitivity and 73.3% specificity. K_{ep} sensitivity 83.7% and specificity 93.3%. $MaxSlope$ 97.7% sensitivity and 80.0% specificity. Ve sensitivity 90.7% and specificity 73.3%. ADC values 93.3% and 88.4% sensitivity and specificity, and $DW-ADC$ have 100% sensitivity and 81.4% specificity. In conclusion, there are statistically significant differences in MR-OCE value (qualitative, semiquantitative and quantitative) and ADC value in distinguishing the characteristics of primary bone tumors.

Keyword: primary bone tumors, MRI, DCE-MRI, DW-ADC Histopathology



ABSTRACT

DIAN SUCIATY ANNISA. *Accuracy of Dynamic Contra Enhanced MR DCE-MRI and Diffusion Weighted Imaging-Apparent Diffusion Coefficient (D-ACC) in Assessing Characteristics of Primary Bone Tumors Based on Histopathology Results* (supervised Dario A. Nelwan, Mirna Muis, Andi Alfian Zainuddin, Muhammad Phetrus Johan, and Muhammad Ilyas)

Primary bone tumors originate from the calls that make up bone tissue in musculoskeletal imaging, magnetic resonance imaging (MMR) is an important to in modern oncology. Techniques such as diffusion-weighted imaging (CM) and dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) can help to differentiate benign and malignant tumors. This study evaluates the accuracy of DCE-MRI and DW-ADC in the characterization of primary bone tumors and correlates them with histopathology to improve accuracy and therapy monitoring. This research used retrospective cross-sectional study conducted in Wahidin Sudirohusodo hospital from January 2022 to June 2024, used PACS data to assess the accuracy of DCE-MRI and DW-ADC in primary bone tumor characterization based on histopathology. Data were analyzed with SPSS 23.0, employing Mann-Whitney, Chi-Square, and ROC curve analysis with significance at $p < 0.05$. The results show that this study analyzed 58 samples, and show significant differences in ve. Ktrans, Kep, MaxSope, ADC value, and DW-ADC between malignant and benign tumors ($p < 0.001$). Malignant tumors have an average ADC of 0.59 ± 0.19 mms, while benign tumor averages 1.22 ± 0.43 mms. The main diagnostic potential is observed in ADC (AUC 0.821), MaxSlope (AUC 0.987), and Kep (AUC 0.942), Ktrans (AUC 0.886). Ktrans sensitivity and specificity values are 95.3% sensitivity and 73.3% specificity. Kep sensitivity 83.7% and specificity 93.3%. MaxSlope 97.7% sensitivity and 80.0% specificity. Ve sensitivity 90.7% and specificity 73.3%. ADC values 93.3% and 88.4% sensitivity and specificity, and DW-ADC have 100% sensitivity and 81.4% specificity. In conclusion, there are statistically significant differences in MR-OCE value (qualitative, semiquantitative and quantitative) and ADC value in distinguishing the characteristics of primary bone tumors.

Keyword: primary bone tumors, MRI, DCE-MRI, DW-ADC Histopathology



DAFTAR ISI

<i>Akurasi Dynamic Contrast Enhanced MRI (DCE-MRI) dan Diffusion Weighted Imaging – Apparent Diffusion Coefficient (DWI-ADC) Dalam Menilai Karakteristik Tumor Tulang Primer Berdasarkan Hasil Histopatologi</i>	<i>ii</i>
KATA PENGANTAR	v
BAB I.....	1
PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan	3
1.4.1 Tujuan Umum.....	3
1.4.2 Tujuan Khusus	4
1.4. Manfaat Penelitian	4
BAB II.....	19
TINJAUAN PUSTAKA.....	19
2.1. Tumor Tulang Primer.....	19
2.2. Dynamic contrast enhancement MRI (DCE-MRI)	22
2.3. Diffusion weighted imaging-Apparent diffusion coefficient (DWI-ADC). 25	
BAB III.....	29
KERANGKA PENELITIAN	29
3.1. Kerangka Teori	29
3.2. Kerangka Konsep.....	30
BAB IV.....	31
METODE PENELITIAN	31
4.1 Desain Penelitian.....	31
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian	31
4.3 Populasi Penelitian.....	31
4.4 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	31
4.4.1. Sampel.....	31
4.4.2. Perkiraan Sampel	32
4.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	32
4.5.1. Kriteria inklusi.....	32
4.5.2. Kriteria eksklusi.....	32
4.6 Izin Penelitian dan Ethical Clearance	32

4.7	Alokasi Subjek dan Prosedur Penelitian.....	32
4.7.1.	Alokasi Subjek	32
4.7.2.	Prosedur Penelitian	33
4.8	Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	35
4.8.1.	Identifikasi variabel	35
4.8.2.	Klasifikasi variabel	35
4.9	Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif	35
4.10	Pengolahan dan Analisis Data.....	37
4.10.1.	Pengolahan Data	37
4.10.2.	Analisis Data.....	37
4.11	Alur Penelitian	38
BAB V.....		39
HASIL DAN PEMBAHASAN		39
5.1	Hasil.....	39
5.2	Pembahasan	45
BAB VI.....		48
6.1	Kesimpulan	48
6.2	Saran	49
DAFTAR PUSTAKA		50

DAFTAR GAMBAR

GAMBAR 1 Klasifikasi kurva time-to-signal intensity.....	8
GAMBAR 2 Analisis kuantitatif dan semi kuantitatif pada lesi	9
GAMBAR 3 Skema yang menggambarkan DWI-ADC	11
GAMBAR 4 MRI Chondromyxoid Fibroma.....	19
GAMBAR 5 MRI Osteochondroma	20
GAMBAR 6 MRI Chondrosarcoma	21
GAMBAR 7 MRI Osteosarcoma.....	22
GAMBAR 8 MRI Osteoid Osteoma	23
GAMBAR 9 MRI Ewing Sarcoma.....	24

DAFTAR TABEL

TABEL 1 Klasifikasi WHO untuk kategori tumor tulang	15
TABEL 2 Penelitian yang menilai DCE-Sequence dan DWI-ADC terhadap tumor tulang primer.....	24

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Primary bone tumor atau tumor tulang primer merupakan tumor dimana sel tumornya berasal dari sel-sel pembentuk jaringan tulang. Tumor tulang primer jarang terjadi dan dengan demikian mereka membentuk kategori tumor yang sulit untuk diklasifikasi dengan tepat baik untuk dokter klinisi serta ahli radiologi dan ahli patologi.

Prevalensi tumor tulang ganas primer jauh lebih rendah daripada prevalensi tumor tulang jinak, yang mencakup 6% dari semua tumor tulang. Berdasarkan *The Netherlands Comitee on Bone Tumors* ditemukan lebih dari 14.000 kasus tumor tulang ganas dan lesi mirip tumor yang mencakup: osteosarkoma (37%), kondrosarkoma (23,6%), sarkoma Ewing (12,2%), *undifferentiated pleomorphic bone sarcoma* (10,9%), limfoma tulang non-Hodgkin (3,3%), *malignant giant cell tumor* (2,3%), sarkoma Paget (1%), dan adamantinoma (0,8%). Untuk tumor jinak enchondromas paling sering (27,7%) diikuti oleh *giant cell tumor* (21,5%), osteochondroma (14%), osteoid osteoma (10,5%), *chondroblastoma* (9%), dan osteoblastoma (5,7%). Di RSCM jenis tumor tulang osteosarkoma merupakan tumor ganas yang sering didapati yakni 22% dari seluruh jenis tumor tulang dan 31% dari seluruh tumor tulang ganas. Dari jumlah kasus tumor tulang 90% kasus datang dalam stadium lanjut. (Errol Hutagalung, 2017)

Dalam pencitraan muskuloskeletal, *magnetic resonance imaging* (MRI) merupakan modalitas pencitraan yang sangat efisien dalam pencitraan onkologi dalam praktik modern. Peran utama MRI adalah untuk mengevaluasi perluasan anatomi penyakit dan hubungannya dengan struktur yang berdekatan. Namun, beberapa teknik MR fungsional dan metabolik telah menjadi bagian dari protokol pencitraan pada banyak tumor, terutama pada tumor tulang primer.

Berbagai teknik MRI fungsional, seperti *diffusion-weighted imaging* (DWI), *Apparent diffusion coefficient* (ADC), *dynamic-contrast enhanced MRI* (DCE-MRI). DWI-ADC dan DCE-MRI sangat penting karena masing-masing dapat menggambarkan vaskular dan seluler dari lesi sehingga dapat diketahui karakteristik tumor tulang primer dan tumor jaringan lunak (jinak ataupun ganas). (Garima Sharma, 2022, Zhang, Y. et al. 2020, Tuncbilek, N., et al. 2005).

DWI adalah teknik pencitraan MRI yang mengukur perubahan sinyal yang disebabkan oleh pergerakan air didalam jaringan yang dapat memberikan informasi tentang kepadatan seluler dan integritas membrane sel. *Apparent diffusion coefficient* (ADC) adalah nilai numerik yang diperoleh dari citra DWI yang mengkuantifikasi tingkat difusi air dalam jaringan. Nilai ADC rendah menunjukkan *restricted diffusion* yang sering ditemukan pada jaringan dengan kepadatan tinggi seperti tumor ganas, sementara nilai ADC yang tinggi biasanya menunjukkan *non-restricted diffusion* yang sering ditemukan pada jaringan yang jinak. (Garima Sharma, 2022).

Studi yang dilakukan Garima Sharma 2022 pada 33 pasien tumor tulang didapatkan rata-rata nilai hasil ADC untuk tumor tulang jinak $1.12 \times 10^6 \text{ mm}^2/\text{sec}$ sedangkan untuk tumor tulang ganas $0.52 \times 10^6 \text{ mm}^2/\text{sec}$, dengan p value 0.003. (Garima Sharma, 2022)

DCE-MRI adalah sebuah jenis *sequence* MRI yang menilai intensitas sinyal jaringan normal dan jaringan yang sakit setelah pemberian kontras untuk memahami perfusi dan mikrovaskular tumor. Analisis DCE-MRI dapat dibedakan menjadi 3 jenis yaitu, kualitatif, semi kuantitatif dan kuantitatif. Kualitatif seperti kurva *time-to-signal intensity* (TIC), semikuantitatif *time-to-peak* (TTP), *maximum concentration* (MAX-Conc), *area under curve of the time-concentration curve* (AUC-TC), dan *maximum rise slope* (MAX Slope), sedangkan kualitatif seperti Ktrans, Kep, Ve. (Zhang, Y. et al. 2020, Tuncbilek, N., et al. 2005).

Studi yang dilakukan Zhang Y. et al 2020, pada 45 pasien tumor jaringan lunak menunjukkan adanya perbedaan pada studi kualitatif yaitu

adanya peningkatan kontras umumnya lebih tinggi pada lesi ganas, studi semikuantitatif dan kuantitatif dapat memberikan kemampuan membedakan antara tumor jaringan lunak jinak dan ganas. Dari beberapa parameter, MAX Conc merupakan parameter yang paling membedakan, tetapi AUC-TC, MAX Slope dan Ktrans juga dapat menunjukkan perbedaan yang signifikan. (Zhang Y et al 2020).

Peneliti menemukan kurangnya literatur yang membahas tentang penggunaan DCE Sequence MRI pada tumor tulang primer, tetapi tidak pada DWI-ADC dalam memberikan pendekatan komprehensif untuk diagnosis tumor tulang primer, dan memungkinkan penilaian yang lebih akurat serta pemantauan yang efektif terhadap terapi yang akan diberikan.

Oleh karena itu tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat akurasi dynamic contrast enhanced MRI (DCE-MRI) dan Diffusion weighted imaging – Apparent diffusion coefficient (DWI-ADC) dalam menentukan karakteristik sebuah tumor tulang primer berdasarkan hasil histopatologi khususnya pada pasien di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar.

1.2. Rumusan Masalah

Dengan memperhatikan latar belakang permasalahan diatas maka dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut: Bagaimanakah akurasi dynamic contrast enhanced MRI (DCE-MRI) dan Diffusion weighted imaging – Apparent diffusion coefficient (DWI-ADC) dalam menentukan karakteristik tumor tulang primer berdasarkan hasil histopatologi.

1.3. Tujuan

1.4.1 Tujuan Umum

1. Menilai akurasi *dynamic contrast enhanced* MRI (DCE-MRI) dalam menentukan karakteristik tumor tulang primer berdasarkan hasil histopatologi
2. Menilai akurasi *Diffusion weighted imaging – Apparent diffusion coefficient* (DWI-ADC) dalam menentukan karakteristik tumor tulang primer berdasarkan hasil histopatologi

1.4.2. Tujuan Khusus

1. Menentukan nilai kualitatif DCE-MRI (time-to signal intensity curve) dalam menentukan karakteristik tumor tulang primer
2. Menentukan nilai semikuantitatif DCE-MRI (maximum rise slope) dalam menentukan karakteristik tumor tulang primer
3. Menentukan nilai *cut off*, sensitifitas dan spesifitas pada nilai semikuantitatif DCE-MRI dalam menilai karakteristik tumor tulang primer berdasarkan hasil histopatologi
4. Menentukan nilai kuantitatif DCE-MRI (Ktrans, Kep, Ve) dalam menentukan karakteristik tumor tulang primer
5. Menentukan nilai *cut off*, sensitifitas dan spesifitas pada nilai kuantitatif DCE-MRI dalam menilai karakteristik tumor tulang primer berdasarkan hasil histopatologi
6. Menentukan nilai DWI-ADC dalam menentukan karakteristik tumor tulang primer
7. Menentukan nilai *cut off ADC value* dalam menilai karakteristik tumor tulang primer berdasarkan hasil histopatologi
8. Menganalisis perbandingan DCE-MRI dan DWI-ADC dalam menilai akurasi karakteristik tumor tulang primer berdasarkan hasil histopatologi

1.4. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Teoritik

Memberikan alternatif imaging untuk menilai atau membedakan tumor tulang primer berdasarkan hasil histopatologi

2. Manfaat Metodologi

Memberikan informasi ilmiah tentang penggunaan sequence DCE MRI dan DWI-ADC pada tumor tulang primer

3. Manfaat Praktis

Menjadi acuan untuk diferensiasi tumor tulang primer sehingga dapat menghindari pembedahan yang tidak perlu.

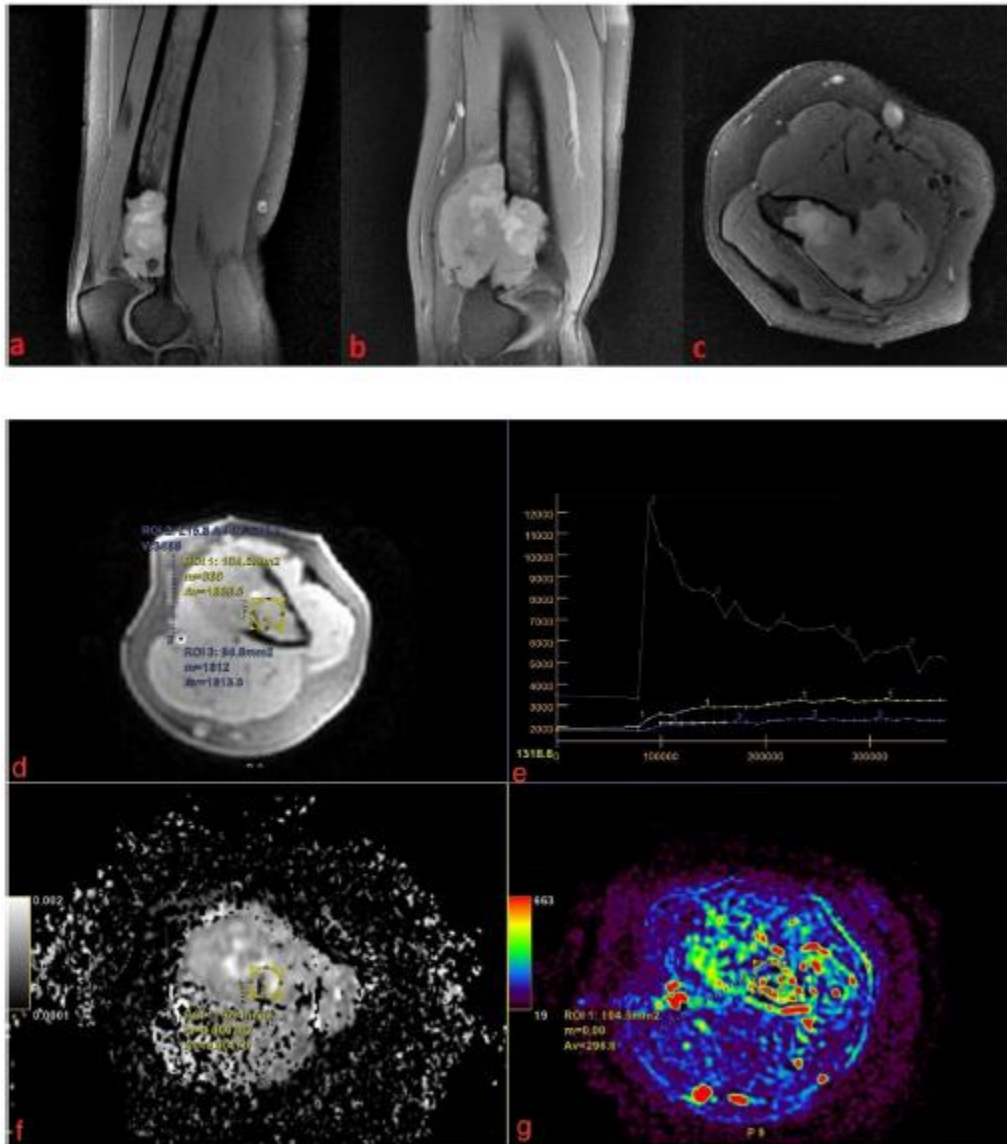
Tabel 1. Klasifikasi WHO untuk tumor jaringan lunak dan tulang (2020)

S. No	Kategori	Sub-kategori	Asal
1	Tumor kondrogenik	Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation Kondroma periosteal Enkokondroma Osteokondroma Kondroblastoma NOS Kondromiksoid fibroma Osteokondromiksoma	Jinak
		Kondomatosis NOS Tumor tulang rawan atipikal	Intermediet
		Kondrosarkoma, tingkat 1 Kondrosarkoma, tingkat 2 Kondrosarkoma, tingkat 3 Kondrosarkoma periosteal Kondrosarkoma sel jernih (clear cell) Kondrosarkoma mesenkim Kondrosarkoma berdiferensiasi	Ganas
2	Tumor osteogenik	Osteoma NOS Osteoid osteoma NOS	Jinak

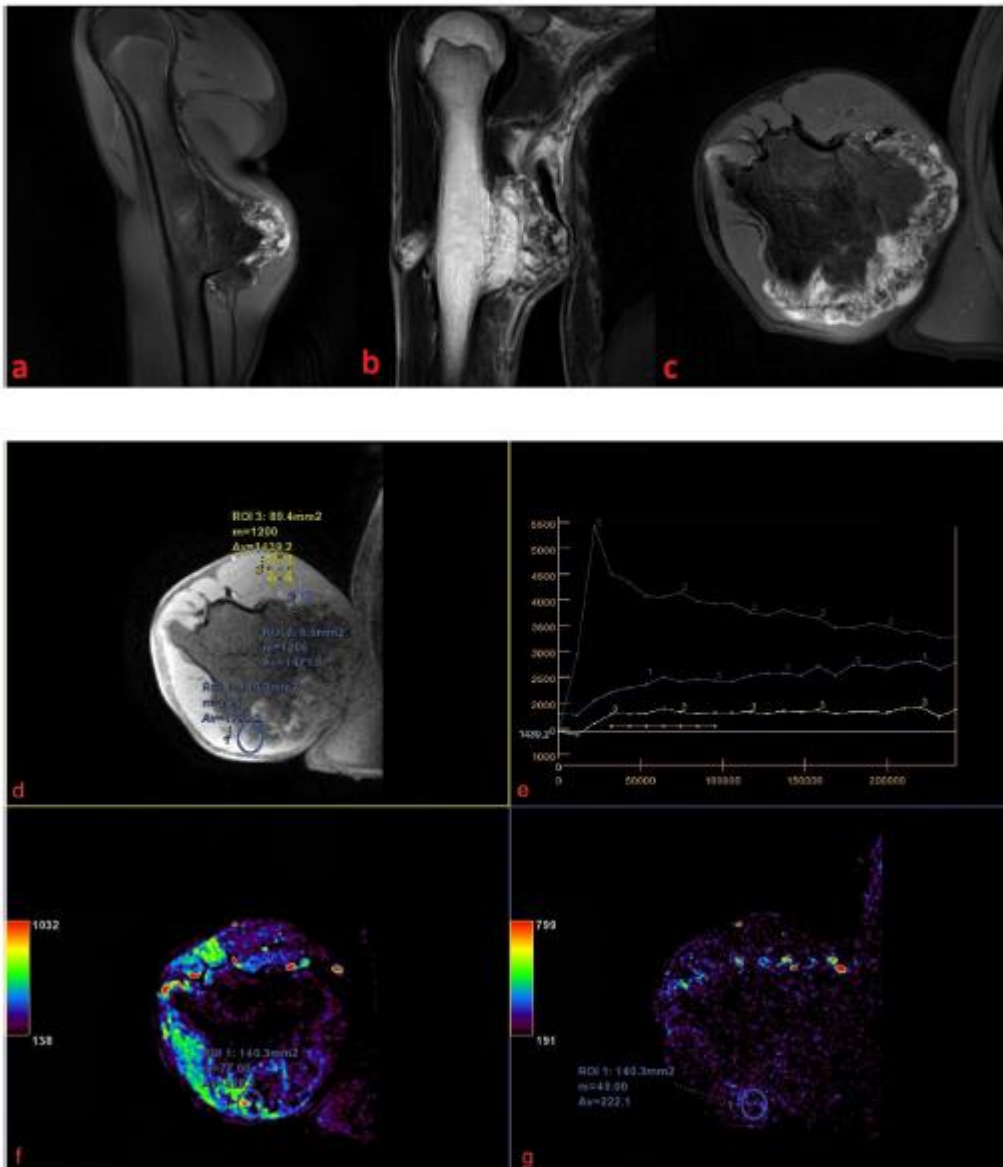
		Osteblastoma NOS	Intermediet
		Osteosarkoma sentral tingkat rendah	Ganas
		Osteosarkoma NOS	
		Osteosarkoma parosteal	
		Osteosarkoma periosteal	
		Osteosarkoma permukaan tingkat tinggi	
		Osteosarkoma sekunder	
3	Tumor fibrogenik	Fibroma demoplastik menengah	Intermediet
		Fibrosarkoma NOS	Ganas
4	Tumor vaskuler dari tulang	Hemangioma NOS	Jinak
		Hemangioma epiteloid	Intermediet
		Hemangioendotelioma epiteloid NOS	Ganas
		Angiosarkoma	
5	Tumor kaya sel osteoklastik raksasa (Osteoclastic giant cell-rich tumors)	Kista tulang aneurismal	Jinak
		Fibroma yang tidak mengeras (Non-ossifying fibroma)	
		Tumor sel raksasa (giant cell) pada NOS tulang	Intermediet
		Tumor sel raksasa (giant cell) pada tulang, ganas	Ganas
6	Notochordal	Tumor notokorda jinak	Jinak

		Kordoma NOS (kordoma kondroid) Kordoma yang terdiferensiasi Kordoma yang berdiferensiasi buruk	Ganas
7	Tumor mesenkimal lain dari tulang	Hamartoma kondormesenkim pada dinding dada Kista tulang sederhana Displasia fibrosa Displasia osteofibrosa Lipoma NOS Hibernoma	Jinak
		Displasia osteofibrosa seperti adamantinoma mesenchymoma NOS	Intermediet
		Adamantimoma tulang Panjang (adamantimoma berdiferensiasi) Leiomyosarkoma NOS Sarkoma pleomorfik, tidak berdiferensiasi Metastasis tulang	Ganas
8	Neoplasma hematopoietik dari tulang	Plasmacytoma tulang Penyakit Hodgkin NOS Limfoma maligna, non Hodgkin , NOS; sel B besar	

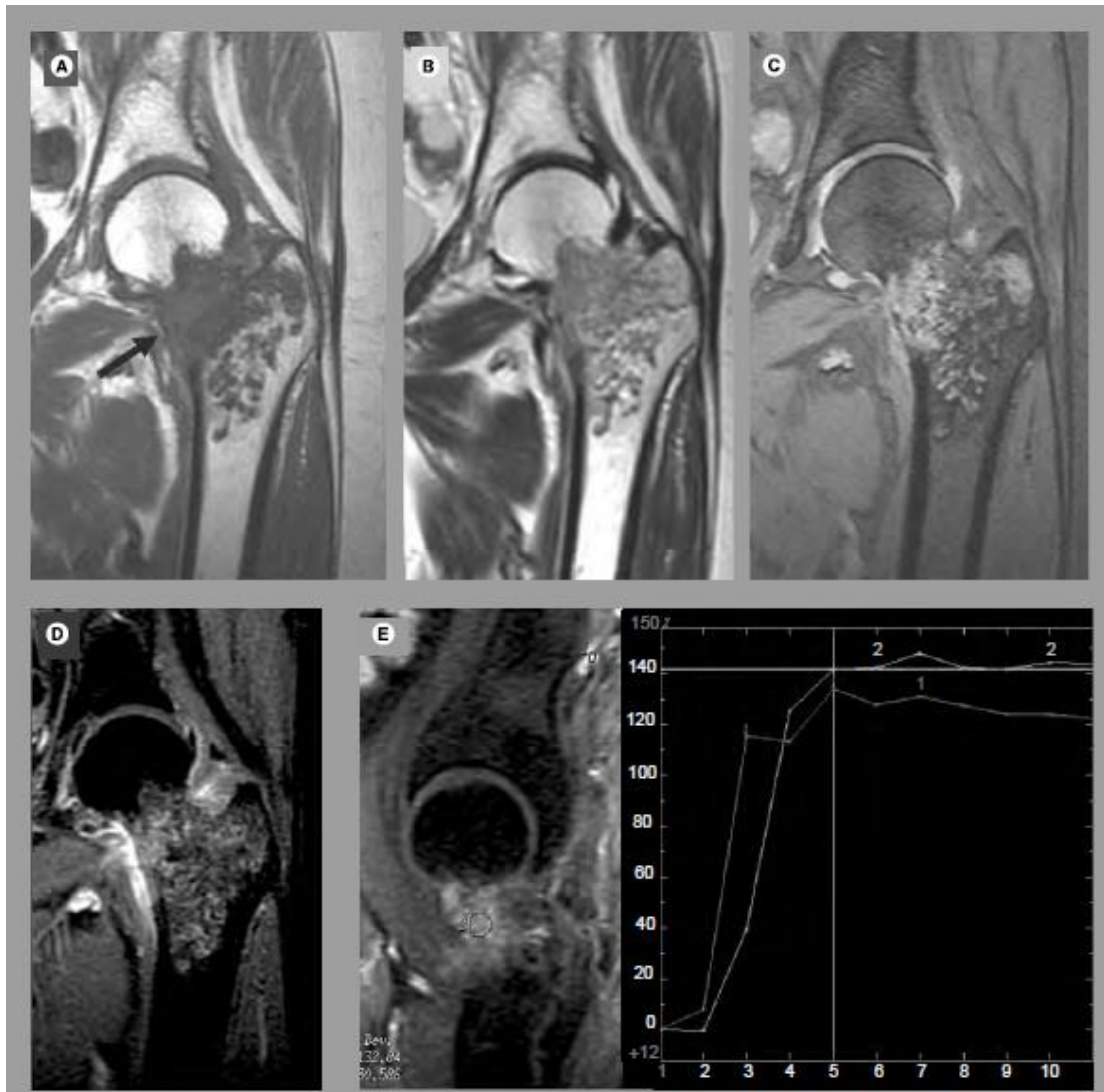
		yang menyebar Limfoma NOS; Limfoma folikular NOS; sel B zoma marginal; Limfoma sel T NOS; Limfoma sel besa anaplastic NOS; Limfoma maligna, limfoblastik, NOS: Limfoma Burkitt NOS Histiosis sel Langerhans NOS Histiosis sel Langerhans, disseminated Penyakit Erdheim-Chester Penyakit Rosai-Dofman	
9	Sarkoma sel bundar kecil tidak terdiferensiasi (Undifferentiated small round sarcoma) dari tulang dan jaringan lunak	Sarkoma Ewing <i>Sarkoma sel bulat dengan fusi EWSSR1- nonETS</i> <i>Sarkoma yang diatur ulang oleh CIC</i> <i>Sarkoma dengan perubahan genetic BCOR</i>	
Entitas yang baru ditambahkan dalam huruf tebal dan miring. NOS: Not otherwise specified / tidak ditentukan lain			



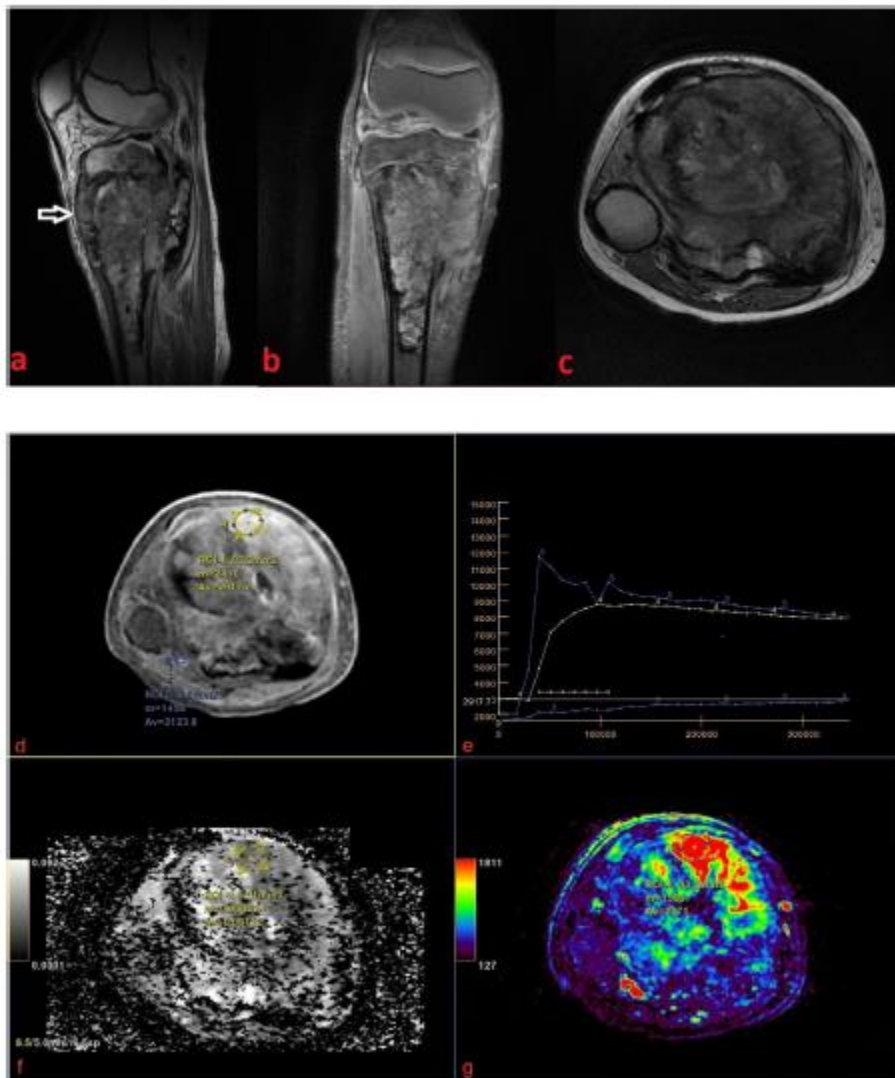
Gambar 4. MRI konvensional pada laki-laki 22 tahun, dengan nyeri pada siku. Sagittal T2 (a) dan coronal *proton density fat suppressed* (PDFs) (b) menunjukkan lesi hiperintens ekspansil pada distal metafisis os humerus. Axial PDFs (c) menunjukkan adanya penipisan dari korteks os humerus sisi lateral lesi. *READY view MR standard protocol GE Advantage 3.2 workstation*, pada panel kiri atas (d) menunjukkan T1WI *fat saturated sequence* menggunakan DCE-MRI. ROI 1 ditempatkan pada tumor, ROI 2 ditempatkan pada arteri, ROI 3 ditempatkan pada keterlibatan soft tissue (otot dalam kasus ini). Panel kiri bawah menunjukkan map berwarna pada parameter DCE-MRI (g). Penyangatan dengan tipe II pada DCE-MRI (e) menunjukkan ADC (minimum) $1.61 \cdot 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{s}$ (f) hasil diagnosis histopatologik yaitu kondromyxoid fibroma. (Garima S., et al. 2022)



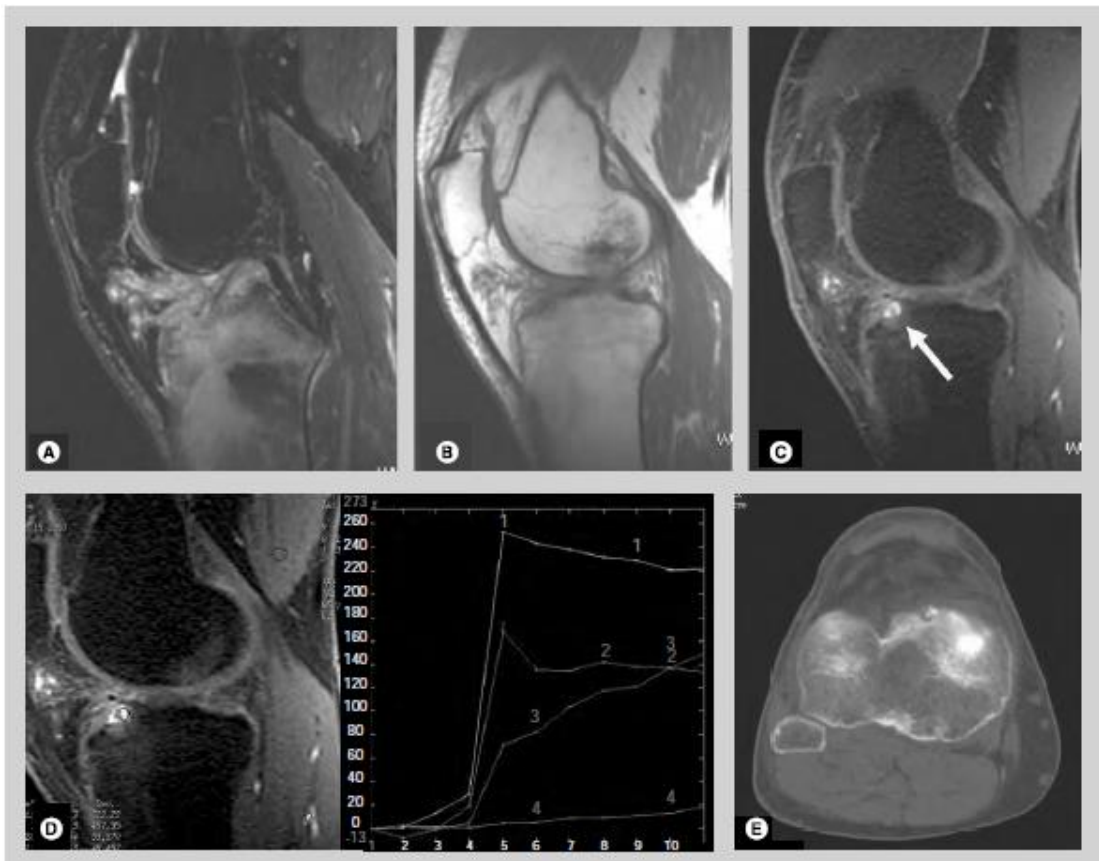
Gambar 5. MRI konvensional pada pasien 13 tahun dengan benjolan yang semakin membesar. Sagittal PDFs (a) coronal T2FS (b) axial PDFs menunjukkan lesi yang berasal dari diafisis os humerus dengan keterlibatan medulla disertai penebalan dari *cartilage cap* (penebalan 3cm) dan menunjukkan sinyal yang heterogen pada T2/PDFs. *READY View MR standard protocol GE Advantage 3.2 workstation*. Gambar Multiparametrik menunjukkan penyangatan kurva tipe II (e) dan ADC (minimum) $1.85 \cdot 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{s}$, (f) Hasil histopatologi dengan sugestif osteochondroma tanpa tanda-tanda keganasan. (Garima S., et al. 2022).



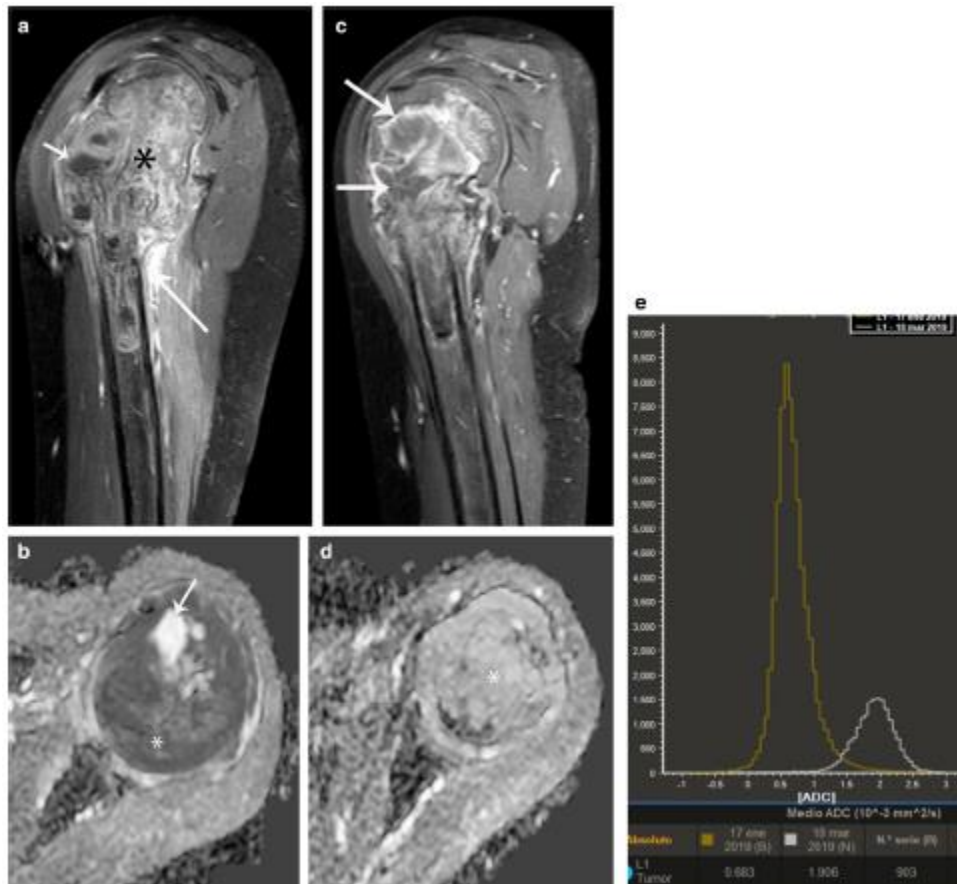
Gambar 6. Chondrosarcoma femur kiri pada Wanita 63 tahun. (a) Sagittal T1WI. (b) Sagittal T2WI (c) *gradient echo* (GRE) T2 (d) coronal GRE T1 *fat saturation* post kontras (e) *dynamic study curve*. Tampak lesi lobulasi yang paling baik terlihat pada tepi lesi, hiperintens pada sequence *fast spin-echo* T2w dan GRE T2* (d) Post kontras, tampak penyangatan yang berbentuk anular, salah satu ciri khas dari tumor kondroid. Penetrasi korteks (panah hitam) (a) mengindikasikan lesi yang agresif. Pada *dynamic study* €, tampak pola penyangatan (penyangatan cepat dengan *high slope*) menegaskan sifat ganas lesi (grafik 1: tumor, grafik 2: arteri) (Zampa V, 2010)



Gambar 7. MRI pada pasien laki-laki 12 tahun. Sagittal T2WI (a) coronal PDFs (b) dan axial T2WI menunjukkan lesi dengan batas yang tidak tegas yang melibatkan meta-diafisis os tibia, melibatkan epifisis. Reaksi periosteal terlihat sepanjang korteks anterior os tibia (panah terbuka putih a). Peluasan pada soft tissue terlihat. *READY View MR standard protocole GE advantage 3.2 workstation*. Gambar multiparametric menunjukkan penyangatan kurva tipe III (e) dan ADC (minimum) $0.47 \cdot 10^3 \text{ cm/s}$ (f) titik ROI dilakukan untuk kepentingan biopsi (d). Diagnosis histopatologi yaitu osteosarkoma. (Garima S., et al. 2022)



Gambar 8. Osteoid osteoma pada pria 49 tahun dengan keluhan nyeri lutut. (a) Pada sequence *fat spin-echo inversion-recovery* tampak edema bone marrow yang terlihat jelas pada *Hoffa fat pad* (b) T1WI, tidak tampak gambaran khas yang bermakna untuk diagnosis (c) Pada *early phase dynamic contrast*, tampak area yang hipervaskular pada korteks tibia (panah putih). Ini dapat disugestifkan sebagai nidus osteoid osteoma. (d) Enhancement dari nidus diperhatikan, Grafik 1: nidus, 2: artery; 3: *bone marrow edema*, 4: otot (e) pada CT scan ditemukan nidus dengan kalsifikasi kecil. (Zampa V, 2010)



Gambar 9. Ewing sarcoma yang melibatkan proximal os humerus kiri pada anak 12 tahun. (a) *sagittal contrast enhanced fat suppressed T1WI* menunjukkan adanya massa heterogeny pada proximal metafisis os humerus(*) yang meluas ke epifisis dan proximal diafisis disertai internal nekrosis (panah pendek). Angulasi parah dikarenakan fraktur lama (panah Panjang). (b) Axial ADC menunjukkan restricted diffusion (*) non-restricted diffusion pada area nekrosis. (c) Sagittal contrast enhanced fat suppressed T1WI setelah diberikan pengobatan, penurunan ukuran tumor dengan peningkatan ukuran area nekrosis (panah). (d) Axial ADC MR setelah pengobatan non restricted diffusion (*). (e) Volumetri ADC map menunjukkan kurva yang tinggi dan tajam dengan histogram ADC 0.7, setelah dilakukan pengobatan menjadi pendek dan lebar serta *shift* ke kanan dengan hasil 1.9 mm². MRI menunjukkan adanya respon baik terhadap pengobatan. (Inerejos Clemente, et al 2022)

Tabel 2. Beberapa penelitian yang menilai DCE-Sequence dan DWI-ADC terhadap tumor tulang primer sebagai berikut :

Referensi	Subjek	Metode Penelitian	Hasil
Rosy Setiawati, Paulus Rahardjo, et al. 2023	43 pasien dengan terkonfirmasi osteosarcoma	Retrospektif dengan pendekatan <i>observational analysis</i>	Tipe TIC 3 paling banyak ditemukan pada sub tipe <i>chondroblastic</i> subtypes dan <i>low grade osteosarcoma</i> , sedangkan tipe TIC 4 sebagian besar ditemukan pada sub tipe <i>telangiectatic</i> dan sub tipe <i>small cell osteosarcoma</i> dengan tipe TIC 4. Nilai rata-rata ADC osteosarkoma dalam studi ini adalah $1,035 \pm 0,31 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Studi ini menemukan korelasi yang signifikan antara nilai rata-rata ADC dan hasil histopatologi osteosarkoma serta korelasi antara nilai rata-rata ADC dan peningkatan maksimum.
Garima S, et al. 2022	33 pasien yang terkonfirmasi tumor tulang primer	Prospektif dengan pendekatan <i>cross sectional</i>	Parameter semi-quantitative DCE-MRI, signifikan berkorelasi dengan hasil histopatologi tumor tulang ($p \text{ values} < 0.001$). Hasil nilai ADC menunjukkan korelasi yang signifikan dengan hasil histopatologi ($p \text{ values} < 0.001$). hasil ADC untuk tumor tulang jinak $1.12 \times 10^6 \text{ mm}^2/\text{sec}$ sedangkan untuk tumor tulang ganas $0.52 \times 10^6 \text{ mm}^2/\text{sec}$, dengan $p \text{ value } 0.003$.
Martadianti Elysanti D, et al 2022	30 pasien yang terkonfirmasi tumor tulang primer	Retrospektif dengan pendekatan <i>cross sectional</i>	Analisis semi-kuantitatif DCE-MRI menunjukkan bahwa rata-rata AT, TTP, dan tingkat washout pada lesi jinak lebih tinggi dibandingkan dengan lesi ganas,

			tetapi perbedaannya tidak signifikan. Analisis kuantitatif DCE-MRI menunjukkan bahwa skor rata-rata Ktrans dan Kep lebih tinggi pada lesi ganas, namun tidak ada perbedaan yang signifikan. Namun, Vep pada lesi jinak menunjukkan skor yang lebih tinggi dibandingkan dengan lesi ganas, tetapi juga tanpa perbedaan yang signifikan. Titik potong terbaik dari hasil DCE kualitatif dalam menentukan keganasan tumor muskuloskeletal adalah TIC tipe $\geq$ IV, sehingga dapat diklasifikasikan sebagai berikut: TIC IV dan V untuk lesi ganas dan tipe II dan III TICs untuk lesi jinak.
Novariyanto Bagus, Setiawati Rosi, Rahardjo Paulus, 2021	43 Pasien yang terkonfirmasi osteosarkoma	Retrospektif dengan pendekatan <i>observational analysis</i>	Nilai ADC rata-rata yang rendah dan tipe TIC 3 dan 4 menunjukkan karakteristik keganasan osteosarkoma. Nilai rata-rata ADC osteosarkoma dalam studi ini adalah $(1,031 \times 10^{-3} \pm 0,31 \text{ mm}^2/\text{s})$.
Deb K., et al. 2021	73 pasien dengan tumor tulang primer	Retrospektif	Nilai ADC rata-rata tumor tulang jinak adalah $1,257 \pm 0,327 \text{ [SD]} \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ dan untuk tumor ganas adalah $0,951 \pm 0,177 \text{ [SD]} \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Nilai ADC rata-rata tumor jaringan lunak jinak adalah $1,603 \pm 0,444 \text{ [SD]} \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ dan untuk tumor ganas adalah $1,036 \pm 0,186 \text{ [SD]} \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Nilai rata-rata

			ADC cut-off untuk membedakan tumor tulang jinak dari ganas adalah $1,058 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ dengan sensitivitas 83,3%, spesifisitas 66,7%, dan akurasi 78,7%, sedangkan nilai rata-rata ADC cut-off $1,198 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ untuk membedakan tumor jaringan lunak jinak dari ganas dengan sensitivitas 83,3%, spesifisitas 87,5%, dan akurasi 84,6%.
Zhang Y, et al. 2020	45 pasien yang terkonfirmasi tumor jaringan lunak	Retrospektif dengan pendekatan <i>cross sectional</i>	Parameter semikuantitatif dan kuantitatif dari DCE-MRI dapat memberikan kemampuan untuk membedakan antara tumor jaringan lunak jinak dan ganas. Dari beberapa parameter tersebut, MAX Conc merupakan parameter yang paling membedakan, dengan AUC-TC, MAX Slope, dan Ktrans yang juga menunjukkan perbedaan yang signifikan
Varidha V.U, et al 2020	15 Pasien dengan tumor tulang	Retrospektif dengan pendekatan <i>cross sectional</i>	Dalam studi ini, lesi tulang jinak menunjukkan TIC tipe 2 dan 3, sedangkan lesi tulang ganas sebagian besar menunjukkan TIC tipe 4, dengan nilai rata-rata slope lesi tulang ganas sebesar $83,66 \pm 75,34\%$ dan untuk lesi tulang jinak sebesar $9,82 \pm 5,94\%$ dengan nilai cut-off untuk keganasan $>26,70\%/m$. Nilai rata-rata slope yang berbeda antara lesi tulang ganas dan jinak secara statistik signifikan ($p < 0,05$)

Rao Anuradha, et al. 2019	50 Pasien dengan terdiagnosis tumor tulang primer	Prospektif	Sebanyak 94,3% lesi ganas menunjukkan restriksi pada <i>diffusion-weighted imaging</i> (DWI) dan pada 80% lesi jinak tidak restriksi pada DWI, yang secara statistik signifikan. Nilai rata-rata ADC pada lesi ganas adalah $1,092 \pm 0,497$ dan pada lesi jinak adalah $1,62 \pm 0,596$, yang secara statistik signifikan.
E. Oh., et al. 2017	55 Pasien dengan tumor tulang	Prospektif	Semua nilai parameter (kecuali Ve) berbeda secara signifikan antara tumor tulang jinak dan ganas ($p < 0,05$). Ktrans memiliki AUC yang secara signifikan lebih besar daripada Ve. Ktrans/ADC dan Kep memiliki sensitivitas dan spesifisitas terbaik.
Yeliz Pekcevik et al. 2013	26 Pasien dengan tumor tulang	Prospektif	Nilai rata-rata ADC dari area dengan nilai ADC terendah untuk tumor jinak dan ganas masing-masing adalah $1,99 \pm 0,57 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ dan $1,02 \pm 1,0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Nilai rata-rata minimum ADC untuk tumor jinak dan ganas berbeda secara statistik. Dengan nilai cut-off $1,37 (10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$, sensitivitasnya adalah 77,8% dan spesifisitasnya adalah 82,4% untuk membedakan lesi jinak dan ganas.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tumor Tulang Primer

Penyebab tumor tulang tidak diketahui, namun berbagai agen dan status penyakit dihubungkan dengan perkembangan tumor tulang. Patofisiologi sangat bervariasi antara berbagai jenis tumor tulang dan dalam beberapa kasus masih kurang dipahami. Adanya korelasi antara mutasi gen dan faktor risiko diperkirakan menjadi dasar patofisiologi tumor tulang. (Pullan Jack E, 2022)

Menurut *American Cancer Society*, 2022, faktor risiko terjadinya tumor tulang secara umum yaitu seperti *Paget disease*, riwayat terapi radiasi, riwayat genetik keluarga contohnya seperti osteosarkoma berkaitan dengan sindroma Li-Fraumeni, sindrom werner, sindrom bloom dsb, riwayat transplantasi sumsum tulang, senyawa kimia dan *Rous sarcoma virus* yang mengandung gen V-Src yang merupakan protoonkogen, virus FBJ yang mengandung protoonkogen c-Fos yang menyebabkan kurang responsif terhadap kemoterapi (American Cancer Society, 2022)

Tumor tulang biasanya terjadi pada tulang Panjang di ekstremitas, dengan preferensi pada metafisis. Lokasi ini sangat disukai oleh tumor tulang ganas seperti osteosarcoma, yang sering mempengaruhi metafisis femur distal dan proksimal, tibia proksimal dan humerus proksimal. Tumor ini juga dapat meluas ke epifisis dan diafisis tergantung pada luasnya. (Ramses Forsyth 2022).

Kondrosarkoma sentral biasanya tetap berada dalam ruang sumsum tulang Panjang, sering terletak di metafisis dan diafisis. Sarkoma pleomorfik tidak berdiferensiasi pada tulang juga sebagian besar muncul dan menyebar di metafisis, mirip dengan osteosarcoma, sehingga menimbulkan pertanyaan apakah ini seharusnya dianggap sebagai bentuk osteosarcoma yang kurang

berdiferensiasi. Sebaliknya, ewing sarcoma cenderung berasal dari diafisis tetapi juga dapat meluas ke metafisis. (Ramses Forsyth 2022).

Kordoma ditemukan di sacrum, vertebra, dan tengkorak dengan kejadian yang sangat jarang pada tulang Panjang. Sarkoma juga dapat terjadi pada tulang datar seperti panggul, skapula, dan tulang rusuk (untuk chondrosarcoma dan ewing sarcoma) dan pada tulang kraniofasial (untuk osteosarcoma). Adamantinoma sebagian besar terletak di tibia kadang-kadang di fibula. (Ramses Forsyth 2022).

Tumor tulang jinak menunjukkan preferensi lokasi yang berbeda. Kondroblastoma, osteoblastoma dan *dysplasia epiphysealis hemimelica* umumnya ditemukan di daerah epifisis. *Simple bone cyst* dan *aneurysmal bone cyst* terjadi di dekat metafisis, dekat dengan epifisis. Osteokondroma berasal dari metafisis dan menjauh dari epifisis seiring pertumbuhan tulang. *Fibrous dysplasia* dapat terjadi di bagian manapun dari tulang mana pun, dan lesi pada tulang *phalanx* hampir selalu merupakan enchondroma dengan pengecualian yang jarang terjadi. (Ramses Forsyth 2022).

Tumor tulang memiliki presentasi yang terkait dengan usia. Terdapat dua puncak frekuensi yang spesifik usia dalam sarcoma tulang. Puncak pertama terjadi pada dekade kedua kehidupan dan terdiri dari osteosarcoma dan sarcoma ewing pada kasus tumor ganas serta osteokondroma pada kelompok tulang jinak. Puncak kedua, sedikit meningkat dari dekade keempat, mencapai puncaknya setelah dekade keenam dan mencakup kondrosarkoma, sarcoma pleomorfik tidak terdiferensiasi, kordoma, dan osteosarcoma, termasuk sarcoma paget dan sarcoma yang diinduksi radiasi. Kondrosarkoma sedikit banyak terdistribusi secara merata di semua dekade, jarang ditemukan pada 20 tahun pertama dan sedikit meningkat setelahnya. Progresi ganas dari osteokondroma, seperti pada osteokondroma ganda, hanya terlihat beberapa tahun setelah penutupan lempeng pertumbuhan dan dapat dikenali dengan dimulainya kembali pertumbuhan kartilago dari osteokondroma yang sudah ada sebelumnya. (Ramses Forsyth 2022).

Mayoritas tumor tulang jinak dan lesi seperti tumor pada pasien muda terlihat pada dekade pertama dan kedua kehidupan. Pada sekitar setengah kasus, usia median berada pada dekade kedua (*simple bone cyst, aneurysmal bone cyst, non ossifying fibroma, fibrous cortical defect, enchondroma, Langerhans cell histiocytosis, osteochondroma, chondroblastoma, osteoblastoma, dan osteoid osteoma*). Insidensi usia pertengahan dari yang lainnya tidak spesifik dan dapat terlihat pada dekade pertama hingga dekade keenam atau ketujuh (misalnya *juxtracortical chordoma, parosteal osteosarcoma, desmoplastic fibroma*). *Giant cell tumor* hampir secara eksklusif terjadi setelah penutupan lempeng epifisis. (Ramses Forsyth 2022).

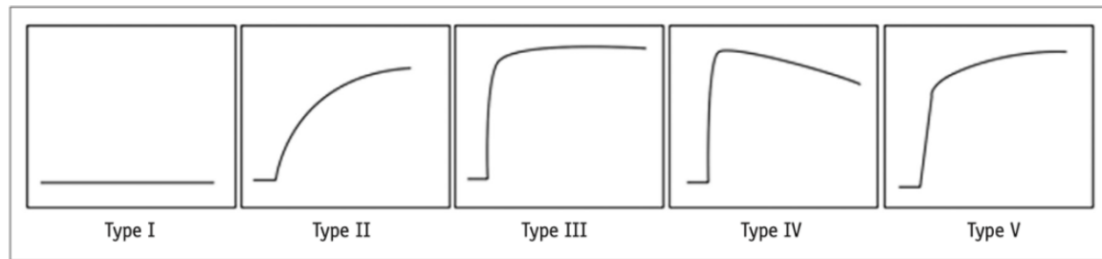
Rasio laki-laki dan wanita memiliki sedikit kontribusi diagnostik untuk sebagian besar tumor tulang, karena secara umum tidak ada perbedaan yang mencolok dan kedua jenis kelamin secara kasar sama-sama terpengaruh. Pada osteosarkoma rasio laki-laki dan perempuan adalah 1:1. Pada sarkoma Ewing, sarkoma Paget, chordoma, dan limfoma non-Hodgkin tulang primer prevalensinya lebih tinggi pada laki-laki (2:1). Ada beberapa dominasi laki-laki yang terlihat pada beberapa lesi jinak seperti osteochondroma, chondroblastoma, osteoid osteoma, kista tulang soliter, atau osteoblastoma. (Ramses Forsyth 2022).

Klasifikasi tumor WHO dianggap sebagai standar referensi dan panduan praktis serta menyediakan sumber daya yang berharga tidak hanya untuk ahli histopatologi dan ahli bedah tetapi juga untuk ahli radiologi yang terlibat dalam perawatan kanker. Klasifikasi baru WHO untuk tumor jaringan lunak dan tulang yang diperkenalkan pada tahun 2020 (edisi kelima) telah dilakukan penyempurnaan yang penting dalam klasifikasi, yang dijelaskan pada Tabel 1 (Saran S, et al 2022).

2.2. Dynamic contrast enhancement MRI (DCE-MRI)

MRI adalah metode referensi untuk evaluasi tumor lemak dalam. MRI dapat membedakan ketika deteksi lemak makroskopik dengan sinyal tinggi pada gambar T1w dan T2w, dan sinyal rendah pada sequences with fat signal suppression (Fat saturation, Water-only Dixon, Short Tau Inversion Recovery (STIR) (Paixao, C. et al. 2021), parameter diffuse weighted imaging (DWI), nilai apparent diffusion coefficient (ADC) dari perbedaan molekul air di antara jaringan dalam menilai seluleritas tumor dan integritas membran sel untuk mengidentifikasi area tumor, karakterisasi tumor, membedakan jaringan tumor dari jaringan non tumor. Parameter masuknya agen kontras ke jaringan dengan distribusi temporal, transit agen kontras sangat bergantung pada perfusi jaringan, permeabilitas pembuluh darah dan volume ruang ekstraselular dan ekstraseluler (EES). Setelah pemberian kontras, perfusi dapat di gambarkan kurva variabel waktu dan intensitas signal yang di rekam. Intensitas jaringan meningkat pada saat wash in, mencapai maksimum dan kemudian menurun / wash out. (Paixao, C. et al. 2021).

DCE-MRI adalah *sequence* pada MRI untuk memberikan informasi superior tentang anatomi dan fungsi jaringan, mengevaluasi mikrovaskuler tumor, yang menunjukkan potensi yang menjanjikan untuk aplikasi klinis seperti identifikasi tumor, karakterisasi, dan penilaian respons pengobatan. Modalitas ini telah menunjukkan potensinya dalam meningkatkan diferensiasi jinak dari tumor muskuloskeletal ganas. (Zhang, Y. et al. 2020; Park, M. Y., et al. 2013)



Berdasarkan laporan literatur, analisis DCE-MRI dapat dibedakan menjadi 3 jenis yaitu kualitatif, semi kuantitatif, dan kuantitatif. Analisis kualitatif merupakan analisis dasar DCE-MRI. Time-signal intensity curve (TIC) adalah untuk menentukan laju aliran masuk dan waktu washout agen kontras ke dalam lesi. Selanjutnya, penilaian ini dapat membantu menentukan derajat peningkatan dan karakteristik suplai darah dari lesi. Menurut bentuk kurva time-signal intensity, terdapat 5 tipe TIC yaitu tipe I, tidak ada peningkatan; tipe II, peningkatan bertahap; tipe III, peningkatan awal yang cepat diikuti oleh fase plateau; tipe IV, peningkatan dini yang cepat diikuti dengan washout; dan tipe V, peningkatan awal yang cepat diikuti oleh Sustained delayed enhancement. Pola peningkatan pada gambar subtraction secara subyektif dievaluasi sebagai difus, perifer, atau tidak ada. (Zhang, Y. et al. 2020; Park, M. Y., et al. 2013; el Khouli, R. H., 2011).

Gambar 1. Klasifikasi subyektif dari kurva time-to-signal intensity adalah sebagai berikut: tipe I, tidak ada peningkatan; tipe II, peningkatan bertahap; tipe III, peningkatan awal yang cepat diikuti oleh fase plateau; tipe IV, peningkatan dini yang cepat diikuti dengan washout; dan tipe V, peningkatan awal yang cepat diikuti oleh Sustained delayed enhance (Zhang Y, et al. 2020)

Parameter semikuantitatif adalah sebagai berikut: time to peak (TTP), maximum concentration (MAX Conc), area under curve of the time-concentration curve (AUC-TC), dan maximum rise slope (MAX Slope). Sedangkan parameter kuantitatif adalah sebagai berikut: parameter konstanta transfer volume (Ktrans), refluks permeabilitas mikrovaskular (Kep), extravascular extracellular space (EES) mendistribusikan volume per unit volume jaringan (Ve). (Zhang, Y. et al. 2020)

Time-to-peak (TTP) adalah waktu antara permulaan peningkatan positif dan nilai puncak dari kurva waktu; MAX Conc adalah konsentrasi maksimum (yaitu, peningkatan puncak) dari TIC yang bervariasi waktu; AUC-TC adalah area di bawah TIC; dan MAX Slope adalah kemiringan maksimum garis naik di TIC. (Zhang, Y. et al. 2020)

Max Slope didapatkan melalui rumus : (Yuan Ying, et al 2013, Varidha VU, et al 2021)

$$Slope_{Max} = \frac{SI_{max} - SI_{base}}{SI_{base} \times (T_{peak} - T_{base})} \times 100$$

Keterangan :

Simax : Intensitas signal pada point Tmax

Sibase : Intensitas signal sebelum penyuntikan kontras

Tmax : Titik pertama dimana dua nilai %slope menjadi <10% per menit

Tbase : Titik pertama sebelum penyuntikan kontras

Nilai TTP secara signifikan lebih rendah, sedangkan MAX Conc, AUC-TC, dan MAX Slope secara signifikan lebih tinggi pada tumor ganas daripada tumor jinak. (Zhang, Y. et al. 2020)

Penelitian Zhang Y, et al (2020) menunjukkan bahwa semikuantitatif dan kuantitatif parameter dari DCE-MRI dapat memberikan kemampuan untuk membedakan antara tumor jaringan lunak jinak dan ganas. Dari beberapa parameter tersebut, MAX Conc merupakan parameter yang paling membedakan, dengan AUC-TC, MAX Slope, dan Ktrans yang juga menunjukkan perbedaan yang signifikan. (Zhang, Y. et al. 2020)

Pada penelitian Zhang Y, (2020), pada tumor jinak, terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok lesi jinak dan kelompok kontrol pada TTP (P=.041), MAX Conc (P <.001), AUC-TC (P <.001), MAX Slope (P<.001), Ktrans(P<.001), Kep(P<.001), dan Ve(P<.001). Nilai MAX conc, AUC-TC, MAX Slope, Ktrans, Kep, dan Ve lebih tinggi pada kelompok lesi jinak dibandingkan pada kelompok kontrol. Nilai TTP lebih tinggi pada kelompok lesi jinak dibandingkan pada kelompok kontrol. Pada tumor ganas, terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok lesi ganas dan

kelompok kontrol dalam TTP ($P < .001$), MAX Conc ($P < .001$), AUC-TC ($P < .001$), MAXSlope ($P < .001$), Ktrans ($P < .001$), Kep ($P < .001$), Ve lebih tinggi pada kelompok lesi ganas dibandingkan pada kelompok kontrol. Nilai TTP lebih rendah pada kelompok lesi ganas dibandingkan pada kelompok kontrol. (Zhang, Y. et al. 2020)

Tumor ganas memiliki vaskularisasi yang tinggi dan ruang interstitial yang sempit. Mayoritas tumor ini menunjukkan peningkatan kontras yang cepat dan tinggi. Di sisi lain, tumor jinak, karena perfusi yang lambat dan ruang interstitial yang lebih luas, hampir selalu menunjukkan peningkatan kontras akhir. (Tuncbilek, N., et al. 2005).

Parameters	Benign, n = 15 Lesion	Malignant, n = 30 Lesion	P Value	AUC of ROC
TTP	4.069 ± 0.691	2.792 ± 1.319	.0035	0.778
Max Conc	0.276 ± 0.097	0.511 ± 0.207	.0018	0.849
AUC-TC	0.942 ± 0.341	1.512 ± 0.555	.0018	0.831
MAX Slope	0.442 ± 0.218	1.349 ± 0.845	.0018	0.847
Ktrans	0.071 ± 0.036	0.192 ± 0.122	.0018	0.836
Kep	0.161 ± 0.076	0.458 ± 0.300	.0035	0.778
Ve	0.409 ± 0.154	0.491 ± 0.164	.1350	0.638

Abbreviations: AUC-TC, area under the curve of time-concentration curve; Kep, microvascular permeability reflux constant; Ktrans, volume transfer constant; MAX Slope, maximum rise slope; MAX Conc, maximum concentration; ROC, receiver operating characteristic; TTP, time to peak; Ve, volume per unit tissue volume.

Gambar 2. Analisis statistik parameter kuantitatif dan semi kuantitatif pada lesi jinak dan ganas (Zhang, Y. et al. 2020)

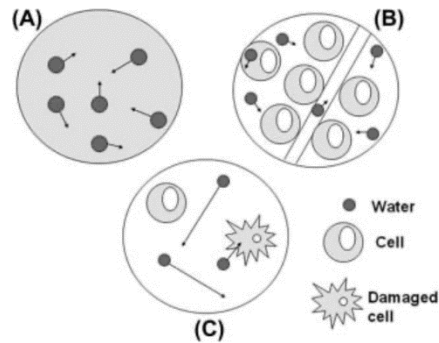
2.3. Diffusion weighted imaging-Apparent diffusion coefficient (DWI-ADC)

Diffusion-weighted imaging (DWI) adalah teknik pencitraan MR fungsional yang tidak menggunakan bahan kontras, DWI memanfaatkan gerakan acak molekul air. Dalam lingkungan yang benar-benar tidak terbatas, pergerakan air akan menjadi benar-benar acak, sebuah fenomena yang dikenal sebagai Brownian motion atau difusi bebas. DWI adalah metode evaluasi fungsi molekuler dan mikroarsitektur tubuh manusia. Untuk tujuan penyederhanaan, pergerakan air dalam jaringan dapat dikategorikan sebagai

intravaskular, intraseluler, atau ekstraseluler . Tingkat seluleritas jaringan dan keberadaan jaringan utuh membran sel membantu menentukan impedansi difusi molekul air. Jaringan dengan seluleritas rendah atau terdiri dari sel-sel dengan membran yang rusak memungkinkan lebih banyak pergerakan molekul air. (Doaa Mokhtar Mohamed Emara et al, 2014), (Vinit Baliyan et al, WJR 2016)

Apparent diffusion coefficient (ADC) adalah ukuran kuantitatif gerak Brownian motion : Nilai ADC yang rendah mencerminkan lingkungan mikro seluler yang tinggi (restricted difusi) oleh karena banyaknya membran sel, sedangkan Nilai ADC tinggi diamati di daerah aseluler yang memungkinkan difusi bebas molekul air atau peningkatan nilai apparent diffusion coefficient (ADC) menunjukkan peningkatan air ekstraseluler atau hilangnya integritas membrane sel sedangkan penurunan nilai ADC mencerminkan penurunan kadar air ekstraseluler atau peningkatan dalam jumlah atau ukuran sel. Dengan demikian, pencitraan DWI menawarkan fungsional penilaian kuantitatif seluleritas pada tingkat molekuler, dengan potensi untuk membantu membedakan antara lesi jinak dan ganas serta meningkatkan evaluasi pencitraan MR dari respons pengobatan. Manfaat khusus dari pencitraan DW meliputi: waktu pemindaian yang singkat dan kurangnya kebutuhan untuk bahan kontras intravena; oleh karena itu, kemudahan yang dapat dimasukkan ke dalam rutinitas protokol pencitraan. Pencitraan DW telah digunakan untuk diagnosis neoplasma tulang dan jaringan lunak primer, deteksi metastasis tulang, dan penilaian respons pengobatan untuk tumor tulang dan jaringan lunak. (Ty K. Subhawong et al, RSNA 2014) (Yeliz Pekcevik et al, 2015) (Catherina S.P. van Rijswijk et al, 2002).

Gambar 3. Skema yang menggambarkan pergerakan molekul air. (A) molekul air dalam



wadah sendiri bergerak secara acak (gerakan Brown). Dalam (B) jaringan yang sangat seluler menghambat pergerakan molekul air. Gerakan mereka dapat dikategorikan sebagai intravaskular, intraseluler, atau ekstraseluler. Dalam (C) jaringan rendah seluler atau dengan sel yang rusak memungkinkan gerakan molekul air yang lebih besar. (Doaa Mokhtar Mohamed Emara et al, 2014)

DWI dapat dinilai secara kuantitatif atau kualitatif dengan mengukur ADC.

a) Penilaian Kuantitatif

ADC maps diturunkan dari beberapa gambar nilai-b. Paling sedikit dua nilai b diperlukan untuk menghitung ADC maps, tetapi semakin besar jumlah nilai b, lebih akurat dihitung ADC. ADC dinyatakan dalam milimeter persegi per detik, dan nilai ADC dalam jaringan apa pun dapat diturunkan dengan: menggambar wilayah yang diinginkan pada ADC maps. Jaringan restricted diffusion akan memiliki ADC yang lebih rendah sedangkan jaringan yang nonrestricted diffusion akan memiliki nilai ADC yang lebih tinggi. Nilai ADC dipengaruhi oleh banyak faktor, termasuk vendor, hardware, sequens, dan teknik; karenanya, reproduktifitas adalah variabel. (Govind B. Chavhan et al, 2014).

Tidak ada metode standar untuk konstruksi ROI pada peta ADC. Nilai rata-rata ADC secara konseptual mudah; jika diukur dalam tumor yang sebagian besar nekrotik, bagaimanapun, itu dapat meremehkan seluleritas tumor dalam jaringan sisa. Oleh karena itu, beberapa penulis menyarankan untuk menggunakan nilai ADC minimum karena itu secara teoritis mencerminkan area tumor tertinggi selularitas. Metodologi juga bervariasi dalam hal apakah ROI harus mencakup seluruh tumor atau hanya area

dengan nilai terendah. Membatasi ROI ke bagian kecil dari lesi dapat menyebabkan bias pemilihan gambar dan lebih buruk kesepakatan antar dan intraobserver. Dalam pertimbangan ini, kami memposisikan ROI circular atau elips untuk mencakup mungkin area tumor terbesar (tidak termasuk tulang atau jaringan lunak yang berdekatan). Ini biasanya dilakukan pada gambar di mana tumor tampaknya memiliki ADC terendah (dan mungkin jaringan paling seluler). Keduanya diukur nilai minimal dan nilai rata-rata ADC. (Ty K. Subhawong et al, RSNA 2014), (Tingting Wang et al, 2014)

b) Penilaian Kualitatif

Penafsiran kualitatif DWI umumnya digunakan dari sequens yang diperoleh pada $b = 0$ detik/mm², sequens itu diperoleh pada nilai b maksimum, dan peta ADC yang dihitung. Beberapa vendor juga menyediakan peta ADC eksponensial, yang diturunkan dengan membagi gambar nilai b tinggi oleh gambar dalam seri yang sama, diperoleh di $b = 0$ detik/mm² pada tingkat piksel. Jaringan yang benar-benar restricted difusi tetap cerah secara eksponensial peta ADC. Jaringan atau struktur dengan restricted difusi akan tampak cerah pada DWI dan gelap pada peta ADC, sedangkan jaringan dengan peningkatan difusi molekul air akan muncul gelap pada DWI dan terang pada peta ADC. Jaringan atau lesi dengan relaksasi T2 yang sangat tinggi tetapi tanpa restricted difusi yang sebenarnya akan tampak cerah pada gambar DWI dan peta ADC, sebuah fenomena yang dikenal sebagai T2 shine through. (Govind B. Chavhan et al, 2014)