

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Giant Cell Tumor of Bone (GCTB) merupakan tumor tulang primer jinak yang memiliki potensi agresivitas lokal tinggi dengan angka kekambuhan sekitar 15–25% dan kecenderungan metastasis rendah (1–9%). Berdasarkan klasifikasi *World Health Organization* (WHO, 2020), GCTB termasuk dalam kategori *intermediate malignant tumor* karena menunjukkan karakteristik biologis di antara tumor jinak dan ganas. Secara epidemiologis, GCTB mencakup sekitar 4–5% dari seluruh tumor tulang primer dan sekitar 20% dari semua tumor tulang jinak (Parmeggiani A et al., 2021; Chakarun C et al., 2013). Meskipun tergolong jarang, insidensi GCTB diperkirakan mencapai 1,2–1,7 kasus per satu juta penduduk per tahun. Di Indonesia, data nasional mengenai prevalensi GCTB belum tersedia, namun beberapa penelitian lokal menunjukkan variasi angka kejadian, seperti 33 kasus di RSUP Sanglah Denpasar (2011–2013) dan prevalensi 11,24% dari seluruh tumor tulang primer di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang (Desrianta, 2020; Salsabila, 2021).

Sebagian besar kasus GCTB ditemukan pada dewasa muda usia 20–40 tahun, dengan puncak insidensi pada dekade ketiga kehidupan, dan jarang dijumpai pada anak karena umumnya timbul setelah penutupan lempeng epifisis (97–99%) (Gunasegaran et al., 2016). Tumor ini sedikit lebih sering terjadi pada perempuan dengan rasio 1,3–1,5 : 1 dibanding laki-laki (Chakarun et al., 2013; Murphey et al., 2001). Lokasi predileksi tersering meliputi tulang panjang seperti femur distal dan tibia proksimal (50–65%), diikuti radius distal (10–12%), humerus proksimal (4–8%), sacrum (4–9%), dan corpus vertebra (3–6%). Manifestasi klinis yang sering dijumpai meliputi nyeri lokal disertai pembengkakan, efusi sendi, dan keterbatasan gerak akibat keterlibatan struktur sekitarnya. Pada beberapa kasus, fraktur patologis mendadak dapat menjadi manifestasi awal penyakit (Jha & Chaudhary, 2023).

Secara histopatologi GCTB tersusun atas tiga komponen utama, yaitu sel stroma mononuklear neoplastik sebagai komponen dominan, sel mononuklear histiositik yang berperan menyerupai makrofag, dan *giant cell* multinuklei dengan aktivitas osteoklastik. Berdasarkan gambaran mikroskopis, GCTB diklasifikasikan menjadi tipe konvensional dan malignant. GCTB konvensional menunjukkan

proliferasi sel stroma neoplastik dengan banyak *giant cell* mirip osteoklas serta aktivitas mitosis yang masih dalam batas wajar, sedangkan ditemukannya mitosis atipikal perlu dicurigai sebagai tanda transformasi ganas. GCTB malignant, baik primer atau sekunder pascaterapi, menunjukkan sel mononuklear dengan pleomorfisme jelas, mitosis atipikal, dan pola histologis menyerupai sarkoma, seperti osteosarcoma, fibrosarcoma, atau *undifferentiated sarcoma*. Dibandingkan tipe konvensional, GCTB malignant menunjukkan perilaku klinis lebih agresif serta prognosis yang lebih buruk (Hosseinzadeh S et al., 2024; Gupta et al., 2007; Rehkämper et al., 2018).

Penegakan diagnosis pasti GCTB hingga kini masih bergantung pada pemeriksaan histopatologi sebagai *gold standard*. Namun, prosedur biopsi bersifat invasif, berisiko menimbulkan kekambuhan, dan keterbatasan representativitas jaringan yang dapat menimbulkan bias interpretasi. Sementara itu, keterlambatan diagnosis atau penilaian agresivitas yang tidak akurat berpotensi menimbulkan komplikasi serius, seperti fraktur patologis. Oleh karena itu, diperlukan metode non-invasif yang mampu menggambarkan karakteristik biologis GCTB secara lebih komprehensif.

Magnetic Resonance Imaging (MRI) merupakan modalitas pencitraan non-invasif yang unggul dalam evaluasi tumor tulang, termasuk GCTB karena memiliki resolusi kontras tinggi dan kemampuan multiplanar, sehingga dapat menggambarkan batas tumor, komponen internal, serta keterlibatan jaringan sekitar secara akurat. Gambaran MRI konvensional dapat menunjukkan variasi morfologi GCTB, seperti komponen solid dan kistik, *fluid-fluid level*, adanya septa, serta perluasan ke jaringan lunak (Chen L et al., 2019; Purohit S et al., 2007; Chakarun CJ et al., 2013). Beberapa studi menunjukkan bahwa temuan-temuan tersebut berhubungan dengan agresivitas dan risiko kekambuhan. Selain itu, ketebalan dan *enhancement* septa diketahui dapat menjadi indikator perilaku biologis lesi. Chhabra et al. (2012) melaporkan bahwa lesi dengan septa tebal (≥ 2 mm) disertai *post-contrast enhancement* cenderung memiliki risiko kekambuhan lebih tinggi serta potensi infiltrasi ke jaringan lunak.

Selain karakteristik morfologi pada MRI konvensional, analisis volumetrik tumor kini semakin banyak digunakan untuk menilai perilaku biologis lesi tulang. Salah satu parameter yang potensial adalah rasio volume komponen solid terhadap volume total tumor, yang mencerminkan proporsi jaringan tumor aktif secara biologis dibandingkan area kistik atau nekrotik yang bersifat pasif. Secara

teoritis, semakin besar proporsi komponen solid, semakin tinggi pula aktivitas seluler dan vaskularisasi lesi, yang menandakan perilaku biologis lebih agresif. Prinsip ini telah terbukti pada berbagai tumor, misalnya pada studi pasien dengan adenokarsinoma paru-paru di mana *Solid Volume Ratio (SVR)* berkorelasi dengan derajat histopatologi yang lebih tinggi dan risiko metastasis kelenjar getah bening (Liu et al., 2024).

Seiring perkembangan teknologi pencitraan, MRI fungsional seperti *Dynamic Contrast-Enhanced MRI (DCE-MRI)* memberikan peluang baru untuk menilai perfusi dan vaskularisasi tumor, yang merupakan parameter penting dalam menentukan agresivitas biologis. Analisis DCE-MRI dapat dilakukan secara kualitatif, semi-kuantitatif, maupun kuantitatif berbasis model farmakokinetik. Analisis kualitatif dilakukan dengan menilai pola *Time-Intensity Curve (TIC)*. Parameter semi-kuantitatif meliputi *Time-To-Peak (TTP)*, *maximum concentration (MAX-Conc)*, *area under curve of the time-concentration curve (AUC-TC)*, *maximum rise slope (MAX Slope)*, dan *Initial Area Under Gadolinium Curve (IAUGC)*. Sementara itu, parameter kuantitatif mencakup *Ktrans*, *Kep*, dan *Ve*. Parameter-parameter tersebut telah terbukti mencerminkan tingkat vaskularisasi dan permeabilitas kapiler tumor, bahkan mencapai akurasi hingga 95,5% dalam membedakan lesi jinak dan ganas (Sharma et al., 2022; Zhang et al., 2020).

Sejumlah penelitian mendukung peran DCE-MRI dalam evaluasi GCTB. Kröber et al. melaporkan bahwa GCTB memiliki kandungan vaskular yang tinggi, sementara Kawakami et al. menunjukkan bahwa pola *time-intensity curve* dapat membantu membedakan antara tumor tulang jinak dan ganas (Chen L. et al., 2014). Pada GCTB, pola peningkatan sinyal cepat dengan *wash-out*, serta nilai *Ktrans* dan *Kep* yang tinggi, menggambarkan vaskularisasi tinggi dan agresivitas tumor (Lang et al., 2017a; Li et al., 2024).

Dengan demikian, kombinasi MRI konvensional dan DCE-MRI berpotensi menjadi metode non-invasif yang tidak hanya menggambarkan morfologi tumor, tetapi juga karakteristik fungsionalnya. Penilaian ini diharapkan dapat membantu menilai karakteristik biologis GCTB berdasarkan histopatologi, serta mendukung pengambilan keputusan terapi yang lebih tepat, mengingat lesi dengan karakteristik agresif cenderung memerlukan pendekatan terapi yang lebih intensif dibandingkan dengan lesi jinak.

Namun hingga saat ini penelitian mengenai perbandingan karakteristik MRI konvensional dan parameter DCE-MRI berdasarkan tipe histopatologi GCTB

masih terbatas dan belum pernah dilaporkan di Indonesia, khususnya di Makassar. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk membandingkan karakteristik MRI konvensional dan parameter *Dynamic Contrast-Enhanced MRI* (DCE-MRI) berdasarkan tipe histopatologi *Giant Cell Tumor of Bone* (GCTB) di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

1.2 KAJIAN PUSTAKA

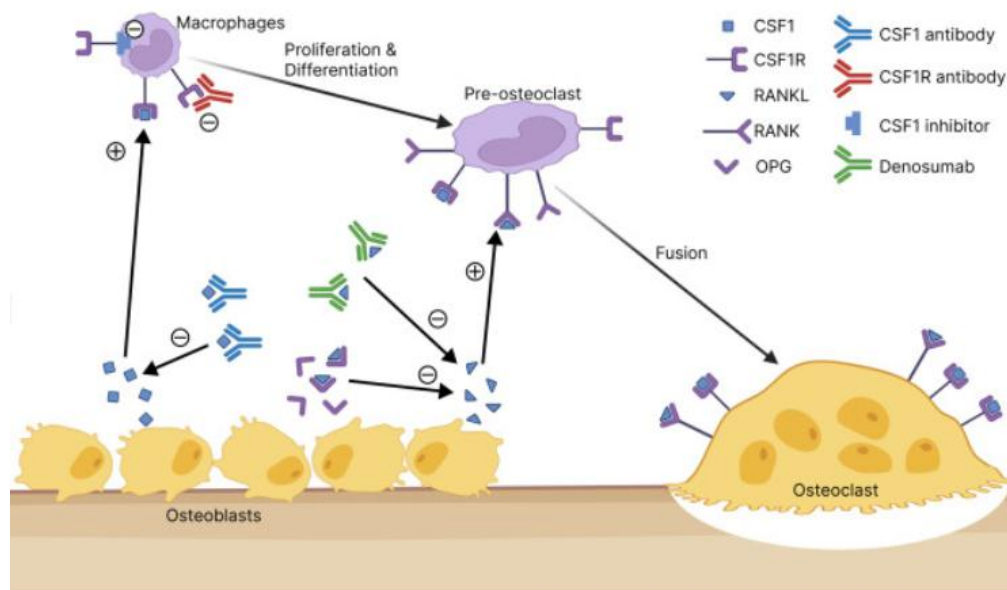
1.2.1 GIANT CELL TUMOR OF BONE (GCTB)

Giant Cell Tumor of Bone (GCTB) adalah neoplasma tulang jinak yang bersifat agresif lokal, memiliki tingkat rekurensi tinggi, dan pada sebagian kasus dapat bermetastasis. GCTB merupakan tumor tulang yang relatif jarang, mencakup sekitar 5% dari seluruh tumor tulang primer dan 20% dari tumor tulang jinak. Prevalensi tinggi secara tidak biasa dilaporkan di beberapa wilayah seperti India bagian selatan dan Tiongkok, dengan angka mencapai 20% dari seluruh tumor tulang primer. Di Indonesia, penelitian di RSUP Sanglah Denpasar (2013–2015) bahkan menunjukkan bahwa GCTB menyumbang 53,3% kasus tumor tulang jinak (I Gede Nata Desrianta, 2020; Chakarun et al., 2013). Secara epidemiologis, GCTB paling sering muncul pada usia dewasa muda, dengan puncak pada dekade ketiga kehidupan. Sekitar 80% kasus terjadi pada usia 20–50 tahun, jarang ditemukan pada anak-anak (<3% sebelum usia 14 tahun), dan sekitar 13% kasus dilaporkan pada usia >50 tahun. Distribusi berdasarkan jenis kelamin bervariasi, namun sebagian besar penelitian menunjukkan insidensi sedikit lebih tinggi pada perempuan (Jha & Chaudhary, 2023; Chakarun et al., 2013).

Lokasi predileksi GCTB adalah tulang panjang, yang mencakup 75–90% kasus, terutama di sekitar lutut (50–65%). Lokasi tersering meliputi femur distal dan tibia proksimal (50–65%), diikuti oleh radius distal (10–12%), humerus proksimal (4–8%), sakrum (4–9%), dan corpus vertebra (3–6%). Keterlibatan rangka aksial sering menimbulkan komplikasi lokal yang berat dan pada beberapa kasus dianggap tidak dapat direseksi (Jha & Chaudhary, 2023; Chakarun et al., 2013).

Etiologi pasti GCTB belum sepenuhnya diketahui, namun sebagian besar kasus (lebih dari 90%) menunjukkan mutasi gen H3F3A (varian G34W atau G34L). Mutasi ini spesifik pada sel stroma mononuklear yang menyerupai osteoblas imatur, sehingga sel stroma bersifat neoplastik dan berperan sentral dalam

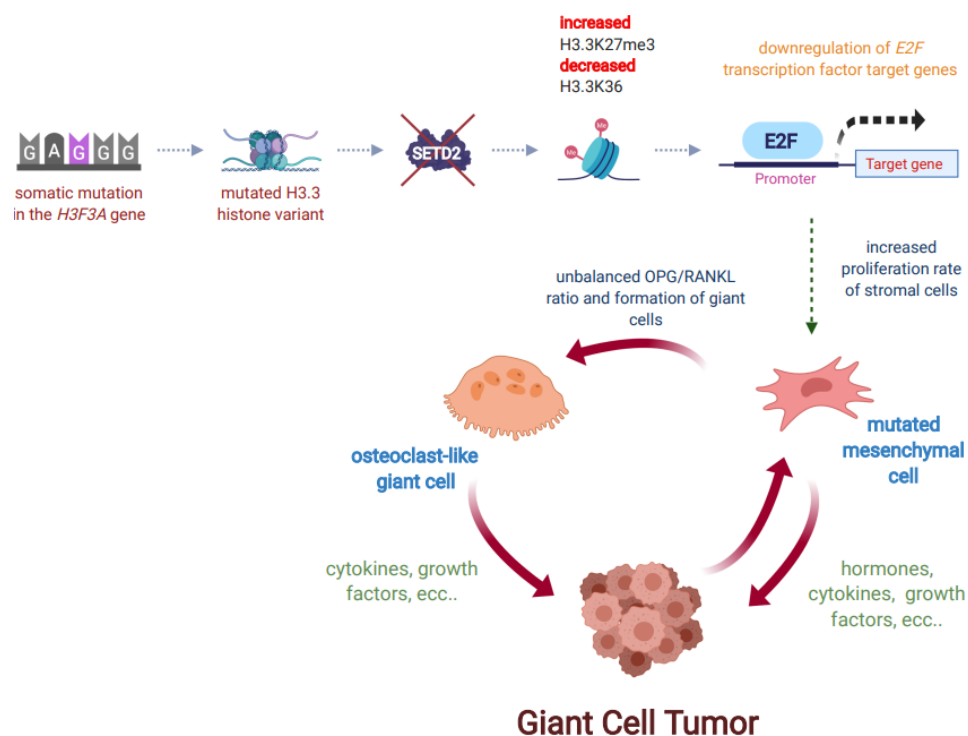
patogenesis GCTB. Osteoblas menghasilkan *Colony Stimulating Factor 1* (CSF1) dan *Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand* (RANKL) dalam jumlah tinggi, di mana CSF1 merangsang proliferasi makrofag serta diferensiasinya menjadi prekursor osteoklas. Selanjutnya, RANKL berikatan dengan RANK, mengaktivasi NF- κ B yang memicu fusi dan maturasi prekursor menjadi osteoklas. Menariknya, paparan jangka panjang terhadap CSF1 saja juga dapat menstimulasi pembentukan osteoklas. Mekanisme ini diyakini berperan pada giant cell yang ditemukan pada GCTB.



Gambar 1. Proses pembentukan osteoklas diawali saat CSF1 yang disekresikan oleh sel stroma atau osteoblas mengaktivasi reseptor CSF1R pada makrofag. Sel-sel ini kemudian mengekspresikan RANK, yang setelah berinteraksi dengan RANKL, akan mengalami fusi dan maturasi menjadi osteoklas aktif. Proses ini dihambat oleh osteoprotegerin (OPG), yaitu reseptor umpan larut yang berfungsi menetralkan RANKL. Secara terapeutik, antibodi anti-CSF1 dan denosumab bekerja dengan mengikat CSF1 dan RANKL, sedangkan inhibitor CSF1 atau antibodi CSF1R menghambat aktivitas CSF1R, sehingga menekan pembentukan osteoklas (van der Linde RM et al., 2025).

Selanjutnya *giant cell* osteoklastik memediasi resorpsi tulang inang melalui cathepsin K dan matrix metalloproteinase-13 (MMP-13), sehingga menghasilkan osteolisis khas pada GCTB. Selain RANKL, sel stroma juga memproduksi osteoprotegerin (OPG) sebagai penghambat alami RANKL, meskipun tidak cukup untuk menekan proses osteolisis. Ekspresi RANKL sendiri dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti C/EBP β , CD40, CaSR, PTHrP, dan TACE, yang semuanya mendukung sifat agresif tumor. Patogenesis lebih lanjut melibatkan aktivasi jalur WNT/ β -catenin, TGF- β , serta disregulasi siklus sel yang ditandai dengan

overekspresi cyclin D1, cyclin B1, dan Ki-67. RANKL kini diakui sebagai target molekuler utama dalam terapi GCTB, sebagaimana dibuktikan dengan penggunaan denosumab. Di sisi lain, ekspresi PD-L1 pada sebagian kasus GCTB dikaitkan dengan risiko rekurensi lokal yang lebih tinggi. Temuan ini menimbulkan hipotesis bahwa *immune checkpoint inhibitor* anti-PD-L1 dapat menjadi terapi potensial, khususnya pada pasien GCTB rekuren pasca-terapi denosumab (Noh & Park, 2018; Hosseinzadeh, 2024).



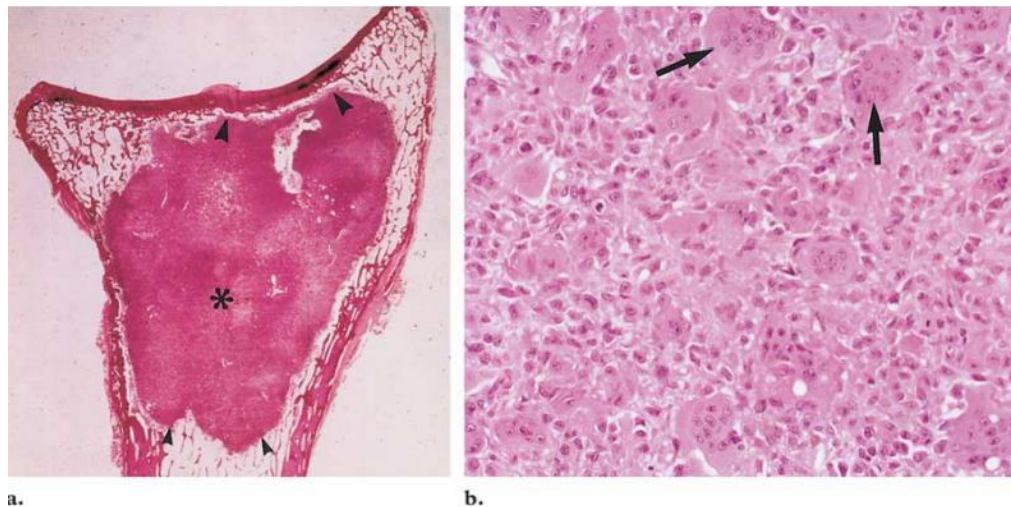
Gambar 2. Patomekanisme GCTB (Scotto di Carlo et al., 2020)

GCTB memiliki spektrum manifestasi klinis yang bervariasi, namun gejala tersering adalah nyeri, yang umumnya timbul akibat insufisiensi mekanis sebagai konsekuensi destruksi tulang. Pada lesi yang lebih luas, dapat muncul pembengkakan, deformitas, dan massa perisendi akibat keterlibatan jaringan lunak di sekitar tulang. Keterlibatan sendi sering menimbulkan keterbatasan rentang gerak, disertai efusi maupun sinovitis. Salah satu komplikasi yang sering ditemukan adalah fraktur patologis, yang terjadi pada sekitar 11–37% kasus, dengan angka sekitar 12% saat diagnosis awal. Keberadaan fraktur patologis dikaitkan dengan sifat biologis tumor yang lebih agresif, peningkatan risiko rekurensi lokal, serta potensi metastasis (Hosseinzadeh, 2024).

Menurut *World Health Organization (WHO) Classification of Soft Tissue and Bone Tumors 2020*, GCTB termasuk dalam kelompok *osteoclastic giant cell-rich tumor* dan dikategorikan sebagai tumor *intermediate malignant*. Kategori ini diberikan karena meskipun secara histologis bersifat jinak, GCTB menunjukkan perilaku agresif lokal dengan kecenderungan metastasis yang rendah. Transformasi ganas dilaporkan terjadi pada sekitar 5–10% kasus, dengan insidensi lebih sering pada laki-laki dibanding perempuan dengan rasio sekitar 3:1 (Rockberg et al., 2015; Murphey et al., 2001). Selain itu, metastasis dapat terjadi pada 1–9% kasus, sedangkan kekambuhan lokal dilaporkan pada 2–25% kasus. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa risiko metastasis meningkat pada tumor dengan pertumbuhan agresif dan kekambuhan berulang. Apabila GCTB mengenai kerangka aksial seperti tulang belakang atau pelvis, komplikasi lokal cenderung lebih berat, dan lesi sering kali dianggap tidak dapat direseksi secara bedah (Sobti A et al., 2016; Murphey M et al., 2001; Hosseinzadeh S, 2024).

Secara makroskopis, GCTB umumnya tampak sebagai massa berwarna merah kecokelatan yang lunak, berlobulasi dan rapuh dengan korteks menipis hingga dapat mengalami destruksi dan meluas ke jaringan lunak. Secara mikroskopis, GCTB tersusun atas tiga sel utama, yaitu *giant cell* multinuklei non-neoplastik dengan aktivitas osteoklastik yang tersebar di antara sel stroma neoplastik dan sel histiositik mononuclear. Sel stroma yang memiliki fenotipe prekursor osteoblast dianggap sebagai komponen neoplastik sejati, sedangkan dua jenis sel lainnya merupakan elemen reaktif non-neoplastik. Sel stroma neoplastik memiliki bentuk yang bervariasi, mulai dari bulat–oval hingga *spindle* dengan sitoplasma eosinofilik pucat dan inti berisi kromatin tersebar serta nukleolus kecil. Secara morfologi sel stroma neoplastik sulit dibedakan dari sel histiositik. *Giant cell* multinuklei memiliki sitoplasma eosinofilik bervakuola besar dan dapat mengandung lebih dari seratus inti. Sel ini diyakini terbentuk melalui fusi prekursor monosit yang direkrut oleh sel stroma neoplastik. *Giant cell* ini berperan penting dalam proses osteolisis destruktif yang menjadi ciri khas GCTB, termasuk kerusakan korteks tulang yang dapat menyebabkan fraktur patologis pada sekitar 30% kasus (Scotto di Carlo et al., 2020; Alexiev BA, 2021). Pada GCTB konvensional, aktivitas mitosis dapat mudah dan banyak dijumpai. Keberadaan mitosis atipikal harus menimbulkan kecurigaan terhadap transformasi ganas. Nekrosis umumnya terkait fraktur patologis, sedangkan perdarahan, perubahan aneurysmal, deposit

hemosiderin, dan fibrosis merupakan temuan histologis yang sering menyertai GCTB konvensional (Alexiev BA, 2021).



Gambar 3. Gambaran khas patologi GCTB konvensional: (a) Potongan koronal spesimen utuh dengan pewarnaan hematoksin-eosin (H-E) menunjukkan GCTB yang mengisi sumsum tulang distal radius (*) dan meluas hingga subchondral (anak panah besar). Lesi memiliki zona transisi sempit antara tepi tumor dan tulang trabekular normal (anak panah kecil). (b) Mikrofotografi pembesaran tinggi memperlihatkan adanya sel raksasa multinukleat (panah) dan sel mononuklear di antaranya (Murphey MD et al., 2001).

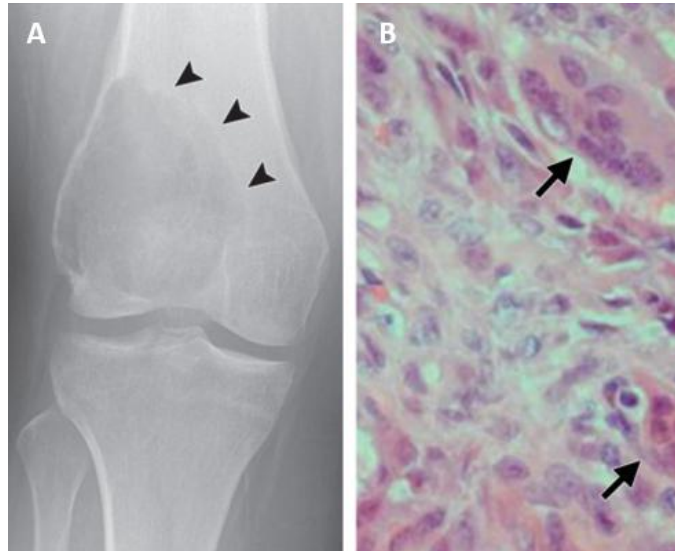
Pada beberapa kasus, GCTB dapat mengalami transformasi menjadi bentuk ganas (GCTB malignant), baik primer maupun sekunder. GCTB malignant primer ditandai dengan adanya nodul sel mononuklear dengan pleomorfisme tinggi di dalam GCTB konvensional sejak awal diagnosis, sedangkan GCTB malignant sekunder biasanya terjadi setelah terapi, seperti pasca kuretase atau radioterapi. Komponen ganas tidak memiliki karakteristik morfologi spesifik dan dapat menyerupai *undifferentiated* sarcoma maupun osteosarcoma dengan pola telangiektatik atau osteoblastik. Tinjauan literatur oleh Tahir et al. melaporkan bahwa pada GCTB malignant sekunder, morfologi yang paling sering ditemukan adalah osteosarcoma (58%), diikuti oleh fibrosarcoma (32%), dan *undifferentiated pleomorphic sarcoma* (10%) (Parmeggiani A et al., 2021; van Langevelde K et al., 2022; Hosseinzadeh, 2024).

Diagnosis pasti GCTB ditegakkan berdasarkan kombinasi antara gambaran radiologis dan karakteristik patologis yang khas. Kriteria diagnosis menurut WHO *Classification of Soft Tissue and Bone Tumors* edisi ke-5 (2020) adalah (1) Tumor tulang osteolitik berbatas tegas yang mengenai epifisis. (2) Umumnya terjadi pada individu dengan tulang yang sudah matur (*skeletally*

mature). (3) Histologi menunjukkan banyak *giant cell* osteoklastik non-neoplastik dan beberapa sel mononuklear neoplastik, biasanya tanpa kelainan bentuk (*atypia*) (WHO, 2020).

Radiografi konvensional, *Computed Tomography* (CT), dan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) dapat digunakan untuk menilai dan membantu dalam diagnosis GCTB. Meskipun radiografi konvensional dan CT bermanfaat untuk menilai komponen tulang tumor, MRI lebih cocok untuk mengevaluasi ekspansi intramedula dan jaringan lunak tumor (Jha & Chaudhary, 2023).

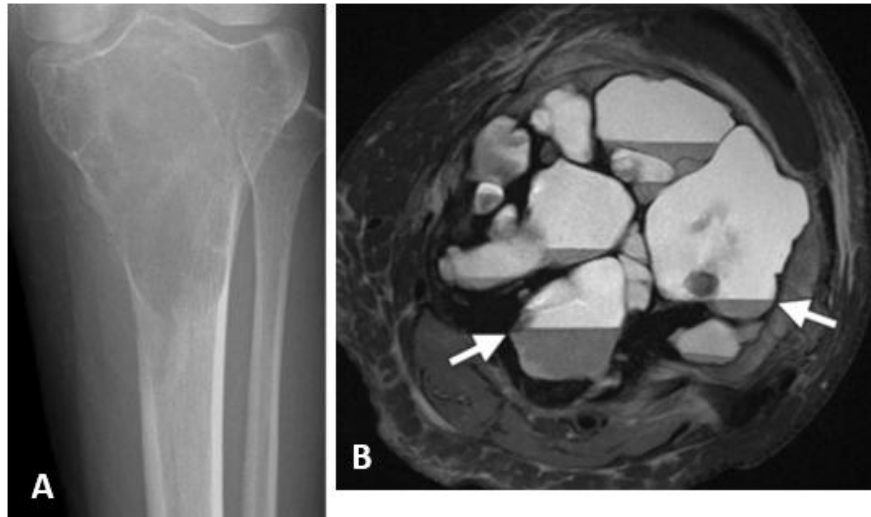
Gambaran khas radiografi GCTB adalah lesi litik eksentrik, expansil, berbatas tegas tanpa rim sklerotik, zona transisi sempit, tanpa matrix pada area sekitar lempeng epifisis yang telah menutup, meluas ke epifisis hingga dekat permukaan artikular (*subchondral*). GCTB juga dapat menunjukkan sifat agresif, termasuk ekspansi atau destruksi korteks disertai keterlibatan jaringan lunak. Pada MRI umumnya ditemukan massa dengan komponen solid dan area hemoragik di dalamnya, serta gambaran *fluid-fluid levels* yang konsisten dengan pembentukan *Aneurysmal Bone Cyst* (ABC) sekunder pada sekitar 14% kasus. Selain itu dapat pula ditemukan edema *bone marrow* dan perluasan ke jaringan lunak sekitar. Karakteristik sinyal menunjukkan lesi yang hipointens atau isointens terutama pada area solid di T1WI, heterogen dominan hiperintens dengan area hipointens (akibat endapan hemosiderin atau jaringan fibrosis) di T2WI, dan peningkatan kontras pada area solid setelah pemberian gadolinium intravena (Chakarun CJ et al., 2013; Murphey M et al., 2001).



Gambar 4. Gambaran khas GCTB. (A) Radiografi konvensional anteroposterior genu kanan menunjukkan lesi litik eksentrik, tanpa rim sklerotik di sisi medial (anak panah) pada femur distal yang meluas hingga subkondral. (B) Fotomikrograf (pewarnaan hematoksin-eosin) menunjukkan latar belakang sel stroma mononuklear serta adanya *giant cell* multinuklei (panah) (Chakarun CJ et al., 2013).



Gambar 5. GCTB pada daerah metaepifisis distal radius kanan dengan keterlibatan sendi radiokarpal (panah). Pada radiografi konvensional (a) tampak lesi osteolitik dengan penipisan korteks dan *endosteal scalloping* tanpa reaksi periosteal. (b) CT scan Irisan koronal menunjukkan beberapa area diskontinuitas korteks. Pada sekuens MRI STIR koronal (c) tampak lesi hiperintens homogen yang sesuai dengan gambaran karakteristik GCTB. (Parmeggiani A et al., 2021).



Gambar 6. GCTB dengan pembentukan ABC sekunder. (A) Radiografi konvensional anteroposterior genu kiri menunjukkan GCTB pada tibia proksimal yang telah terkonfirmasi secara patologi. (B) MRI STIR potongan axial menunjukkan *fluid-fluid levels* (panah), yang merupakan temuan khas pembentukan ABC sekunder (Chakarun CJ et al., 2013).



Gambar 7. Transformasi ganas dari GCTB. (A) Radiografi konvensional proyeksi lateral genu kanan pada pasien GCTB di tibia proksimal, yang telah diobati dengan kuretase dan pemasangan allograft. (B) Radiografi konvensional *follow up* 23 tahun kemudian menunjukkan osteolisis dan adanya massa jaringan lunak di bagian anterior (panah). (C) CT scan sagittal menunjukkan *bone loss* dan destruksi korteks di bagian anterior. (D) MRI sagittal T1 FatSat dengan kontras, menunjukkan keterlibatan komponen jaringan lunak yang luas. Analisis patologi mengkonfirmasi adanya sarkoma derajat tinggi (Chakarun CJ et al., 2013).

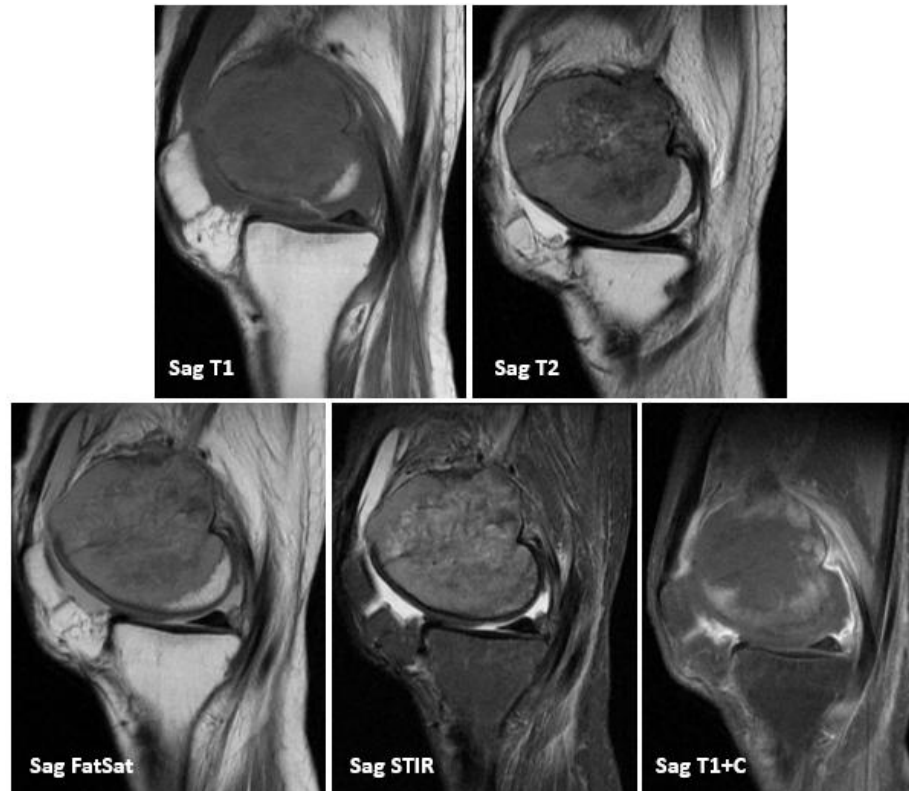
1.2.2 MAGNETIC RESONANCE IMAGING (MRI) KONVENSIONAL

Magnetic Resonance Imaging (MRI) merupakan modalitas pencitraan yang memanfaatkan sifat fisik proton hidrogen dalam molekul air dan lemak tubuh. Saat pasien berada dalam medan magnet kuat, proton akan sejajar dengan arah medan tersebut. Pemberian gelombang radiofrekuensi (RF *pulse*) menyebabkan proton menyerap energi dan berpindah dari posisi keseimbangan, kemudian melepaskan energi kembali saat relaksasi. Energi ini ditangkap sebagai sinyal yang diolah menjadi citra. Perbedaan waktu relaksasi longitudinal (T1) dan transversal (T2) antar jaringan menghasilkan variasi kontras yang memungkinkan identifikasi struktur normal maupun patologis (Fayad LM et al., 2012)

MRI memiliki peran penting dalam evaluasi lesi muskuloskeletal, terutama lesi tulang yang bersifat *indeterminate* atau menunjukkan karakter agresif. Modalitas ini mampu mengkarakterisasi berbagai komponen jaringan, termasuk kartilago, vaskular, lemak, cairan, dan hemosiderin, serta menilai perluasan lesi, keterlibatan kompartemen, dan hubungan dengan struktur neurovaskular di sekitarnya. Meskipun diagnosis pasti tidak selalu dapat ditegakkan, MRI tetap membantu mempersempit diagnosis banding, menjadikannya pilar utama dalam pendekatan multimodalitas radiologi modern (Nascimento et al., 2014).

Pada pemeriksaan tumor tulang, protokol MRI konvensional biasanya mencakup beberapa sekuens utama meliputi (Fayad LM et al., 2012; Farbaim KJ et al., 2014; Murphey MD et al., 2001) :

- T1-weighted : memberikan resolusi anatomi tinggi dengan sumsum tulang normal tampak hiperintens, sedangkan lesi meduler tampak iso- hingga hipointens terhadap sumsum tulang normal. Sekuens T1 penting untuk menilai batas kortikal dan ekstensi lesi ke rongga meduler.
- T2-weighted : sensitif terhadap cairan sehingga sangat berguna untuk mengidentifikasi komponen kistik, nekrosis, edema meduler atau jaringan lunak di sekitar lesi, serta fenomena seperti *fluid–fluid level*.
- *Short Tau Inversion Recovery* (STIR) atau *fat-suppressed* T2 : menekan sinyal lemak dan meningkatkan sensitivitas terhadap edema *bone marrow* dan infiltrasi meduler.
- T1-weighted kontras dengan *fat suppression* : digunakan untuk menilai pola *enhancement*, membedakan jaringan solid dari kistik atau nekrotik, menilai ekstensi jaringan lunak, serta hubungan dengan *neurovascular bundles*.



Gambar 8. MRI Genu pada pasien GCTB berusia 25 tahun. Tampak lesi besar hipointens di T1WI dan T2WI, heterogen dominan hiperintens di FatSat dan STIR, tepi irreguler, eksofitik pada distal femur kanan. Setelah pemberian kontras, tampak penyangatan perifer yang jelas disertai *enhancement* pada sumsum tulang di sekitarnya. Tampak pula efusi suprapatellar (Mudgal P, 2014).

Interpretasi sinyal pada sekuens tersebut memberikan informasi kualitatif mengenai komposisi internal tumor. Lesi dengan intensitas rendah pada T1WI dan tinggi pada T2WI biasanya mencerminkan kandungan cairan, sedangkan area dengan intensitas tinggi pada kedua sekuens tersebut dapat menunjukkan lemak atau methemoglobin. Penggunaan agen kontras gadolinium meningkatkan sensitivitas MRI dengan memperjelas derajat vaskularisasi tumor serta hubungannya dengan struktur pembuluh darah sekitar (Murphey MD et al., 2001).

Beberapa karakteristik khas dapat ditunjukkan GCTB pada pemeriksaan MRI konvensional, seperti area hemoragik, *fluid–fluid levels* menyerupai perubahan sekunder *aneurysmal bone cyst (ABC-like changes)*, edema sumsum tulang, ekstensi ke jaringan lunak, serta komponen solid intratumoral. Kombinasi temuan ini menciptakan gambaran heterogen khas yang membantu membedakan GCTB dari lesi tulang lain. Dari segi karakteristik sinyal, komponen solid GCTB biasanya tampak hipo- hingga isointens pada T1WI dengan rim hipointens yang menandai batas lesi, sedangkan pada T2WI tampak heterogen dominan

hiperintens dengan area hipointens fokal akibat deposit hemosiderin atau fibrosis intralesi. Setelah pemberian kontras gadolinium, komponen solid menunjukkan *enhancement* nyata, sementara area kistik atau hemoragik tidak mengalami peningkatan sinyal yang signifikan (Murphey MD et al., 2001). Disrupsi kortikal dan keterlibatan jaringan lunak ekstraosseus pada MRI menandakan penyakit yang lebih ekstensif secara anatomi dan risiko rekurensi yang lebih tinggi (Purohit S et al., 2007; Parmeggiani A et al., 2021).

Kombinasi sekuens konvensional memberikan gambaran komprehensif mengenai anatomi, komposisi internal, perdarahan, serta keterlibatan jaringan lunak. Pada GCTB, protokol MRI konvensional menjadi dasar utama untuk menilai sifat tumor sebelum pemeriksaan lanjutan seperti *Dynamic Contrast-Enhanced* MRI (DCE-MRI), yang mampu memberikan informasi kuantitatif mengenai perfusi dan perilaku biologis tumor (Murphey MD et al., 2001).

a. Volume Tumor

Penilaian volume tumor pada MRI konvensional merupakan parameter kuantitatif penting karena mencerminkan beban tumor (*tumor burden*). Berbeda dengan pengukuran diameter tunggal, volume tumor memberikan estimasi tiga dimensi yang lebih representatif terhadap ukuran lesi dan heterogenitas komponennya.

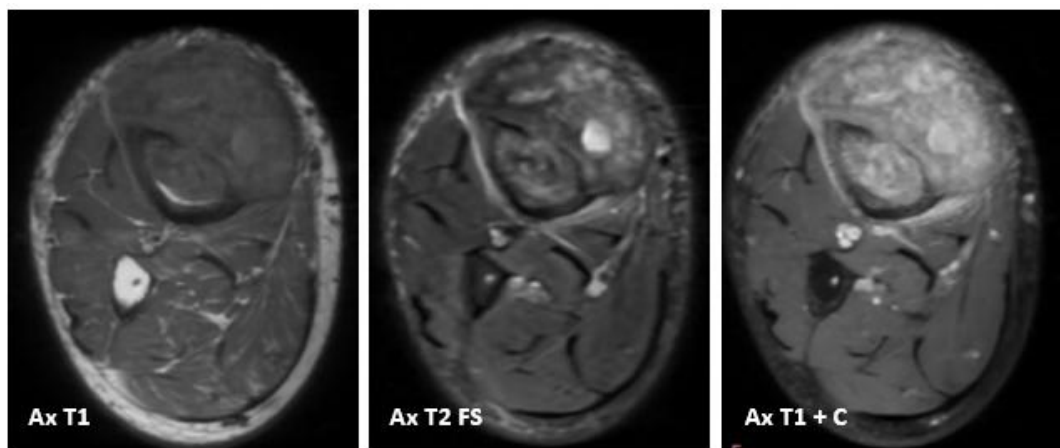
Pada MRI, volume tumor umumnya dihitung menggunakan pendekatan elipsoid ($\text{panjang} \times \text{lebar} \times \text{tinggi} \times 0,52$) atau melalui teknik segmentasi manual maupun semi-otomatis berbasis irisan sekuens T1-weighted atau T2-weighted. Pengukuran ini mencakup seluruh komponen lesi, baik solid maupun kistik, sehingga dapat dibandingkan dengan parameter histopatologi seperti kepadatan sel stromal, derajat nekrosis, aktivitas mitosis, serta proporsi komponen solid. Secara biologis, peningkatan volume tumor dapat mencerminkan proliferasi sel stromal neoplastik yang lebih aktif, peningkatan angiogenesis, dan potensi perilaku yang lebih agresif.

Beberapa penelitian pada tumor muskuloskeletal menunjukkan bahwa ukuran atau volume tumor yang lebih besar berkaitan dengan risiko rekurensi lokal dan kemungkinan transformasi ganas yang lebih tinggi (Liu et al., 2025). Meskipun demikian, pada GCTB, hubungan langsung antara volume tumor berdasarkan MRI konvensional dan derajat agresivitas histopatologi masih menunjukkan hasil yang bervariasi. Oleh karena itu, evaluasi volume tumor tetap relevan sebagai

parameter morfologis kuantitatif yang objektif, terutama bila dikombinasikan dengan penilaian karakteristik internal lesi dan parameter fungsional untuk meningkatkan akurasi prediksi terhadap luaran histopatologi.

b. Rasio Volume Komponen Solid

Rasio antara volume komponen solid dan volume tumor merupakan parameter kuantitatif penting untuk menilai karakteristik biologis lesi. Secara radiologis, GCTB umumnya menunjukkan gambaran heterogen yang terdiri atas komponen solid, kistik, dan hemoragik dengan proporsi bervariasi, mencerminkan aktivitas biologis dan vaskularisasi tumor. Secara histopatologis, komponen solid tersusun atas proliferasi padat sel stroma neoplastik dan *giant cell* multinuklei aktif, menggambarkan proliferasi seluler dan aktivitas osteoklastik yang berperan dalam destruksi tulang. Sedangkan area kistik atau nekrotik biasanya merupakan degenerasi sekunder atau perubahan menyerupai *secondary aneurysmal bone cyst* (Chakarun et al., 2013; Kou et al., 2024). Lesi dengan proporsi komponen solid yang besar cenderung bersifat lebih agresif, dengan vaskularisasi meningkat, kepadatan sel tinggi, aktivitas mitosis meningkat, serta risiko rekurensi lokal yang lebih besar (Xiao et al., 2022).



Gambar 9. Giant Cell Tumor of Bone (GCTB) pada diafisis os tibia. Pada MRI konvensional tampak massa dengan komponen solid yang menunjukkan *enhancement* pada T1 pascakontras. (RS Wahidin Sudirohusodo, 2024).

c. Ketebalan Septa

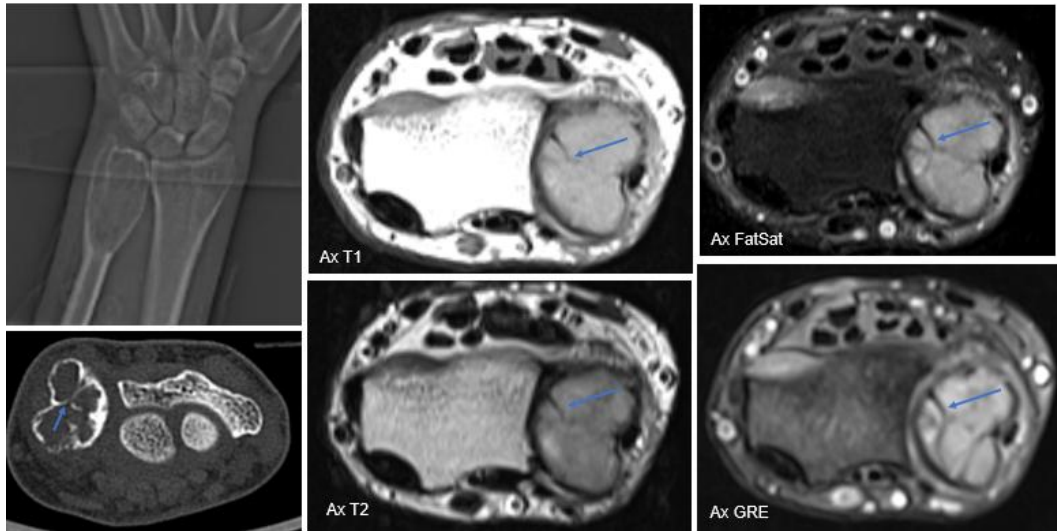
Salah satu temuan khas GCTB pada MRI konvensional adalah adanya septa intralesi, yaitu struktur jaringan fibrovaskular yang memisahkan komponen kistik atau hemoragik di dalam tumor. Secara histopatologis, septa terdiri atas

jaringan stroma fibroblastik dengan pembuluh darah kecil yang mencerminkan aktivitas seluler dan vaskularisasi intratumoral. Pada MRI, septa tampak sebagai garis hipointens pada sekuens T2 dan menunjukkan *enhancement* pasca kontras gadolinium akibat tingginya vaskularisasi (Murphey et al., 2001).

Beberapa penelitian melaporkan bahwa ketebalan dan intensitas *enhancement* septa berkaitan dengan aktivitas biologis tumor. Chhabra et al. (2012) melaporkan bahwa septa tebal (≥ 2 mm) dengan *enhancement* kuat menandakan aktivitas fibroblastik dan angiogenik tinggi, sedangkan septa tipis dengan *enhancement* minimal lebih sering ditemukan pada lesi dengan aktivitas rendah atau perubahan degeneratif. Hasil serupa juga disampaikan oleh Kumar et al. (2017), yang menemukan bahwa septa menebal (> 3 mm) pada tumor adnexa lebih sering berhubungan dengan lesi ganas ($P < 0.0001$).

He et al. (2017) mengidentifikasi bahwa GCTB dengan pembentukan septa kompleks dan invasi jaringan lunak cenderung menunjukkan tipe histopatologi agresif serta peningkatan angka rekurensi lokal pasca kuretase. Temuan ini diperkuat oleh Chen et al. (2019), yang melaporkan bahwa septasi tebal dan heterogen merupakan indikator penting agresivitas GCTB.

Dengan demikian, septa menebal dengan *enhancement* kuat mencerminkan komponen solid dengan aktivitas biologis tinggi, sedangkan septa tipis dan minimal *enhancement* lebih sering muncul pada lesi kistik atau perubahan sekunder seperti *aneurysmal bone cyst*. Penilaian ketebalan septa melalui MRI konvensional berpotensi menjadi parameter non-invasif untuk menilai agresivitas lokal GCTB, terutama bila dikombinasikan dengan parameter lain seperti rasio volume komponen solid dan derajat keterlibatan jaringan lunak.



Gambar 10. GCTB pada distal os ulna. CT scan menunjukkan lesi litik ekspansil berbatas tegas, eksentrik pada epimetafisis distal os ulna dengan penipisan korteks tanpa matriks atau reaksi periosteal. Pada MRI, lesi tampak hipo-isointens pada T1 dan heterointens dominan hiperintens pada T2/PD-FS dengan septasi hipointens serta komponen solid dan kistik. Tidak tampak ekstensi jaringan lunak. Temuan ini konsisten dengan *Giant Cell Tumor of Bone* pada distal ulna (Goel I, 2025)

1.2.3 DYNAMIC CONTRAST-ENHANCED MRI (DCE-MRI)

MRI konvensional mampu memberikan gambaran anatomi dan morfologi yang komprehensif pada tumor tulang, termasuk luas lesi, keterlibatan jaringan lunak, serta hubungan dengan struktur neurovaskular. Namun, metode ini kurang mampu membedakan jaringan tumor aktif dari jaringan nonviabel seperti nekrosis atau jaringan parut. Untuk mengatasi keterbatasan tersebut, berbagai teknik pencitraan fungsional dikembangkan seperti *Dynamic Contrast-Enhanced MRI* (DCE-MRI), yang mampu menilai karakteristik vaskular tumor secara dinamis, termasuk perfusi, permeabilitas kapiler, dan volume ruang interstisial, sehingga memberikan informasi mengenai aktivitas biologis tumor yang tidak dapat diperoleh melalui pencitraan anatomi (Nascimento et al., 2014).

DCE-MRI merupakan teknik berbasis perfusi yang dilakukan secara serial setelah injeksi bolus intravena kontras gadolinium dengan analisis pola peningkatan sinyal pada jaringan tumor. Prinsip dasarnya adalah proses neoangiogenesis, yaitu pembentukan pembuluh darah baru dengan permeabilitas kapiler tinggi, aliran darah yang tidak teratur, serta struktur dinding pembuluh yang rapuh. Pola perubahan sinyal mencerminkan tingkat vaskularisasi dan viabilitas tumor (Sharma et al., 2022). Pemeriksaan dimulai dengan pengambilan citra dasar tanpa kontras, diikuti pengambilan citra berulang selama dan setelah kontras memasuki jaringan target, sehingga diperoleh informasi mengenai perfusi dan

status mikrovaskular jaringan (Gordon et al., 2014). Analisis DCE-MRI dapat dilakukan dengan tiga pendekatan utama, yaitu kualitatif, semikuantitatif, dan kuantitatif (Zhang et al., 2020).

a. Analisis Kualitatif

Analisis kualitatif DCE-MRI merupakan tahap awal interpretasi yang bertujuan menilai laju *wash-in* dan *wash-out* agen kontras pada suatu lesi melalui *Time-Intensity Curve* (TIC). Kurva ini menggambarkan karakteristik hemodinamik jaringan, seperti perfusi dan permeabilitas kapiler, yang dapat membantu membedakan lesi jinak dan ganas. Meskipun memiliki nilai diagnostik penting, konfirmasi melalui biopsi tetap diperlukan pada lesi dengan morfologi yang mencurigakan (Zhang et al., 2020; Cheng and Li, 2013).

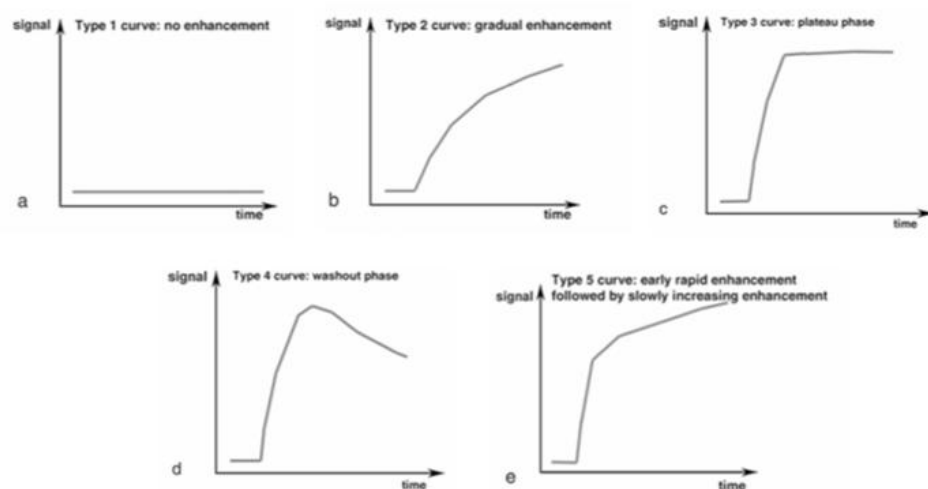
Berdasarkan pola perubahan intensitas sinyal terhadap waktu, TIC dibagi menjadi lima tipe utama, yaitu :

- 1) Tipe I — Tidak ada peningkatan sinyal signifikan
Setelah pemberian kontras, tidak terjadi peningkatan intensitas sinyal yang bermakna, menandakan perfusi rendah atau aliran darah minimal. Pola ini khas pada jaringan normal, lesi jinak, atau tumor dengan aktivitas biologis rendah (Cheng and Li, 2013).
- 2) Tipe II — Peningkatan bertahap (*gradual enhancement*)
Intensitas sinyal meningkat perlahan dan stabil setelah pemberian kontras, menggambarkan perfusi dan vaskularisasi yang baik. Pola ini dapat ditemukan pada lesi jinak maupun tumor ganas dengan suplai darah yang adekuat (Cheng and Li, 2013).
- 3) Tipe III — Peningkatan cepat diikuti fase plateau
Terjadi peningkatan sinyal tajam segera setelah pemberian kontras, mencapai puncak dalam waktu singkat, kemudian stabil tanpa penurunan signifikan. Pola ini menandakan vaskularisasi dan permeabilitas kapiler yang tinggi, sering terlihat pada tumor ganas seperti osteosarkoma (Inarejos Clemente et al., 2022).
- 4) Tipe IV — Peningkatan cepat diikuti fase *wash-out*
Intensitas sinyal meningkat cepat hingga puncak, lalu menurun tajam akibat keluarnya kontras secara cepat dari jaringan. Pola ini menandakan perfusi

tinggi dan permeabilitas vaskular meningkat yang sering dijumpai pada tumor ganas dengan pembuluh darah abnormal dan rapuh (Drapé, 2013).

5) Tipe V — Peningkatan cepat dengan *sustained delayed enhancement*

Terjadi peningkatan intensitas sinyal yang cepat di awal, kemudian terus bertambah perlahan tanpa penurunan. Pola ini menggambarkan retensi kontras dalam jaringan akibat komponen vaskular dan stroma tumor yang padat. Kurva tipe ini sering terlihat pada tumor tulang ganas atau lesi pasca-terapi (kemoterapi/radioterapi) yang mengalami perubahan struktur dan vaskularisasi (Varidha et al., 2020).



Gambar 11. Jenis pola TIC pada pemeriksaan DCE-MRI, 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 enhanced* (Varidha et al., 2020).

b. Analisis Semikuantitatif

Analisis semikuantitatif DCE-MRI digunakan untuk menilai karakteristik perfusi dan permeabilitas jaringan tanpa memerlukan pemodelan matematis yang kompleks. Beberapa parameter utama yang sering digunakan meliputi *Time to Peak* (TTP), *Maximum Concentration* (Max Conc), *Area under curve of the time-concentration curve* (AUC-TC), *Maximum rise slope* (MAX Slope), dan *Initial Area Under Gadolinium Curve* (IAUGC) (Zhang, Y. et al. 2020, Gordon Y et al., 2014).

- 1) *Time To Peak* (TTP) merupakan interval waktu dari injeksi kontras hingga tercapai intensitas sinyal maksimum pada TIC. Nilai TTP yang lebih singkat menandakan perfusi dan vaskularisasi tinggi.

- 2) *Maximum Concentration* (MAX Conc) menggambarkan puncak intensitas sinyal setelah pemberian kontras. Lesi yang lebih agresif umumnya menunjukkan nilai Max Conc yang lebih tinggi akibat peningkatan permeabilitas dan kepadatan vaskular.
- 3) *Area Under Curve of the Time-Concentration curve* (AUC-TC) adalah luas area di bawah TIC terhadap waktu pada periode tertentu. Parameter ini merefleksikan total akumulasi kontras dalam lesi selama periode pengamatan. Nilai AUC-TC dipengaruhi oleh tingkat vaskularisasi, permeabilitas kapiler, dan retensi kontras di jaringan.
- 4) *Maximum rise slope* (MAX Slope) menggambarkan kemiringan maksimum pada kurva peningkatan sinyal TIC, yang mencerminkan laju masuk kontras yang cepat ke dalam jaringan. *Slope* tinggi menandakan vaskularisasi dan permeabilitas kapiler tinggi. Nilai ini dapat dihitung menggunakan rumus berikut (Gordon et al., 2014; Varidha et al., 2020) :

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

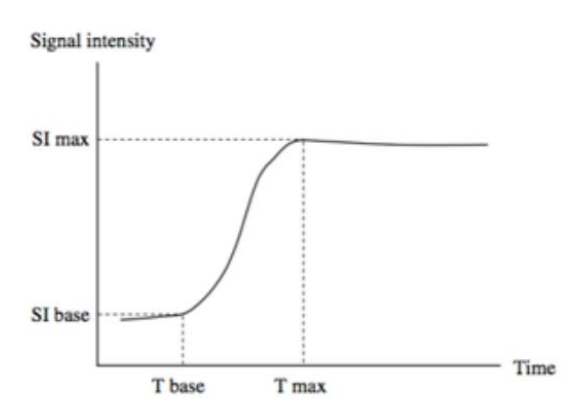
Keterangan :

SI_{max} : Intensitas signal pada titik T_{max}

SI_{base} : Intensitas signal sebelum penyuntikan kontras

T_{max} : Titik pertama dimana dua nilai %slope menjadi <10% per menit

T_{base} : Titik pertama sebelum penyuntikan kontras



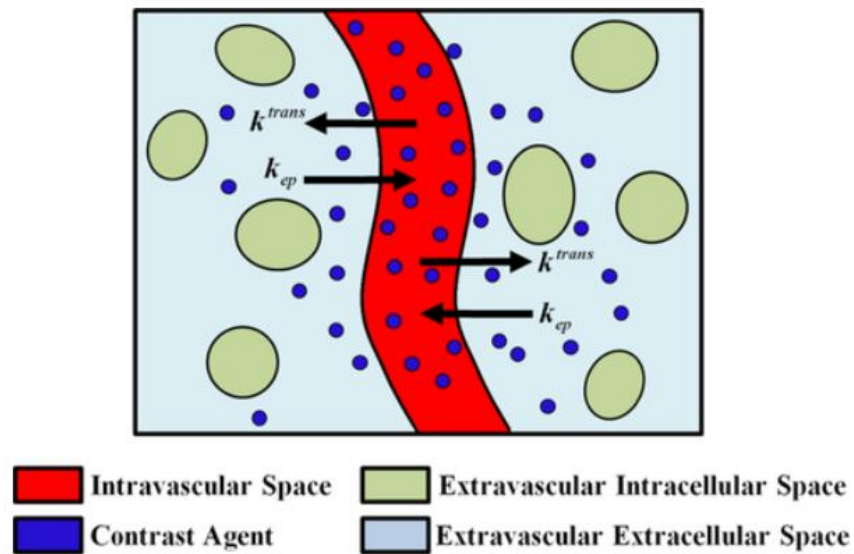
Gambar 12. Diagram Kurva Intensitas Waktu, yang menunjukkan SI base, SI max, T base dan T_{max} (Varidha et al., 2020).

- 5) *Initial Area Under the Gadolinium Curve* (IAUGC) menggambarkan luas area di bawah kurva konsentrasi gadolinium terhadap waktu pada fase awal setelah penyuntikan kontras (sekitar 60–90 detik pertama). Parameter ini menilai penyerapan kontras fase awal, yang berhubungan dengan kecepatan perfusi dan permeabilitas vaskular pada fase dini dan menggambarkan dinamika vaskularisasi dini tumor. Semakin tinggi nilai IAUGC, semakin cepat dan banyak kontras yang masuk ke dalam jaringan pada awal pemeriksaan.

c. Analisis Kuantitatif

Analisis kuantitatif DCE-MRI merupakan metode paling akurat untuk menilai perfusi jaringan karena menggunakan model matematis untuk menghitung parameter fisiologis secara langsung. Data pencitraan dikonversi menjadi *Time–Concentration Curve* (TCC), lalu dianalisis dengan model farmakokinetik Tofts atau extended Tofts model, yang membagi jaringan menjadi dua kompartemen utama yaitu kompartemen intravaskular (pembuluh darah) dan kompartemen ekstrasvaskular–ekstraselular (EES). Pertukaran agen kontras antara kedua kompartemen ini digambarkan melalui beberapa parameter utama sebagai berikut (Kåstad Høiskar et al., 2024, Gordon Y et al., 2014) :

- *K_{trans} (volume transfer constant)* : menunjukkan laju perpindahan agen kontras dari plasma ke kompartemen EES. Parameter ini mencerminkan perfusi dan permeabilitas kapiler yang menggambarkan seberapa cepat zat kontras masuk ke dalam jaringan.
- *K_{ep} (rate constant)* : menunjukkan laju kembalinya kontras dari EES ke plasma yang menggambarkan refluks kontras dan permeabilitas mikrovaskular.
- *V_e (extravascular extracellular volume fraction)* : fraksi volume jaringan yang ditempati kompartemen EES, yang menggambarkan volume cairan di ruang interstitial. Lesi dengan kepadatan sel tinggi cenderung memiliki nilai *V_e* rendah akibat sempitnya ruang antar sel, sedangkan tumor dengan nekrosis atau stroma longgar menunjukkan nilai *V_e* yang lebih tinggi.



Gambar 13. Ilustrasi skematik pada model Tofts menggambarkan pergerakan agen kontras antara kompartemen sentral (plasma) dan ruang ekstraseluler–ekstravaskular (EES) dengan laju k_{trans} dan k_{ep} (Khalifa et al., 2014).

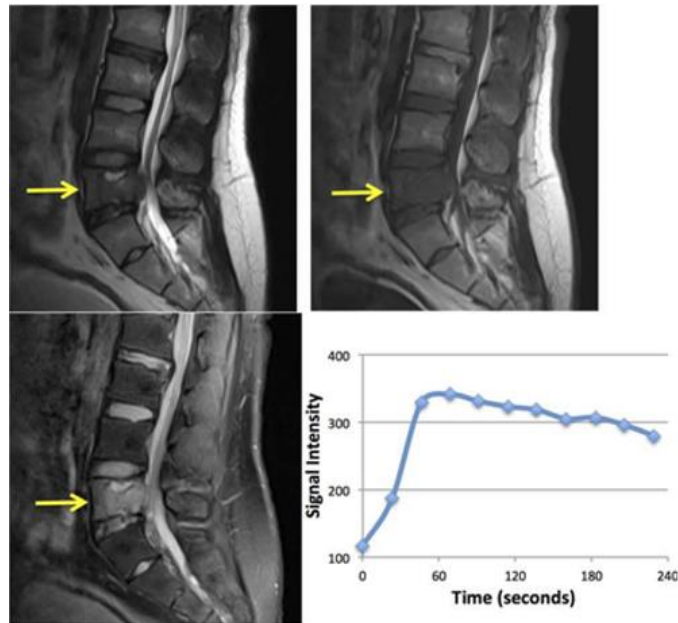
Penilaian parameter DCE-MRI dilakukan menggunakan perangkat lunak khusus pada workstation MRI. *Region of Interest* (ROI) ditempatkan secara manual pada area tumor yang padat dengan penyangatan jelas pada T1WI pasca-kontras. Jika tidak tampak penyangatan secara visual, ROI diletakkan pada bagian padat dengan sinyal abnormal pada T2WI maupun T1WI. Dua titik ROI dengan diameter 1–5cm² ditempatkan pada bagian solid tumor dan menghindari area nekrosis, kistik, perdarahan, atau kalsifikasi di setiap peta parameter. Kemudian diambil nilai rata-rata dari kedua nilai yang didapat (Gao A et al., 2024). Selain itu nilai DCE juga dapat diambil dengan cara menempatkan *free hand* ROI yang mengikuti seluruh area padat dari tumor yang terbesar (Zhao M., et al. 2017).

Pada GCTB, peningkatan proliferasi sel stroma dan vaskularisasi menyebabkan nilai k_{trans} dan IAUGC tinggi, yang menandakan aktivitas biologis dan perilaku histologis yang lebih agresif (Zhou et al., 2014). Nilai TTP umumnya lebih singkat dan MAX Slope lebih curam, yang mencerminkan peningkatan perfusi dan angiogenesis. Menariknya, nilai TTP dapat memanjang setelah terapi, seiring dengan menurunnya vaskularisasi tumor (Lejoly et al., 2023). Secara kualitatif, kurva TIC menunjukkan pola tipe II atau III, yaitu *rapid wash-in* diikuti plateau atau *wash-out* cepat, mencerminkan vaskularisasi dan permeabilitas tinggi (Zhang et al., 2015). Kröber et al. dan Kawakami et al. melaporkan bahwa GCTB memiliki kandungan vaskular tinggi dengan pola TIC *wash-out* cepat serta nilai

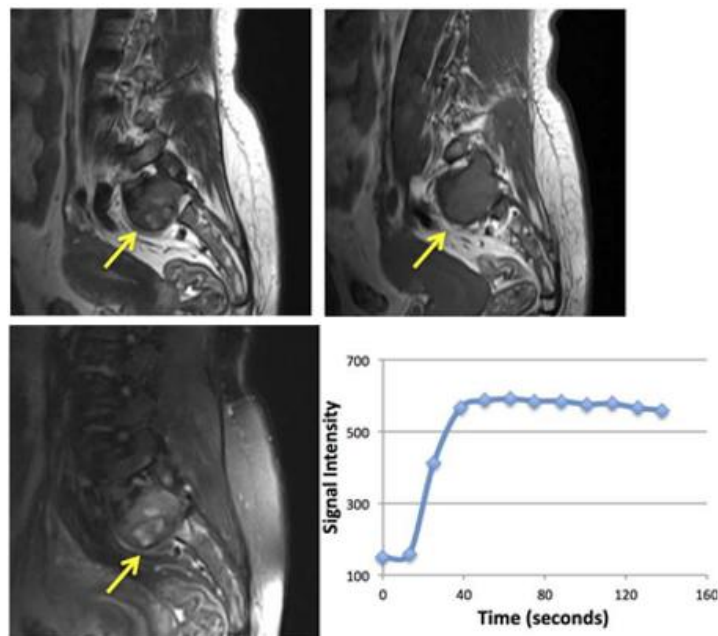
Ktrans dan Kep lebih tinggi dibanding jaringan normal, mencerminkan angiogenesis aktif dan agresivitas tumor (Chen et al., 2014; Lang et al., 2017; Li et al., 2024). Sharma et al. (2022) menemukan bahwa kombinasi beberapa parameter kuantitatif DCE-MRI dapat mencapai akurasi hingga 95,5% dalam membedakan lesi tulang jinak dan ganas. Namun nilai absolut parameter semikuantitatif yang spesifik untuk GCTB masih terbatas dalam literatur. Oleh karena itu, sebagian besar penelitian menekankan pada tren perubahan parameter sebagai indikator aktivitas biologis dan respons terapi tumor.

Selain untuk diagnosis, DCE-MRI juga berguna dalam memantau respons terapi. Sebelum terapi, lesi umumnya menunjukkan vaskularisasi tinggi dengan nilai Ktrans dan Kep tinggi, TTE singkat, serta perfusi heterogen akibat adanya area kistik atau nekrosis. Setelah terapi, misalnya dengan denosumab, biasanya terjadi penurunan Ktrans, Kep, dan *wash-in rate*, disertai perpanjangan TTE yang mencerminkan berkurangnya angiogenesis serta meningkatnya integritas vaskular. Penurunan IAUGC dan perubahan pola TIC menjadi tipe I juga mencerminkan tanda respons positif terhadap terapi (Guo et al., 2023).

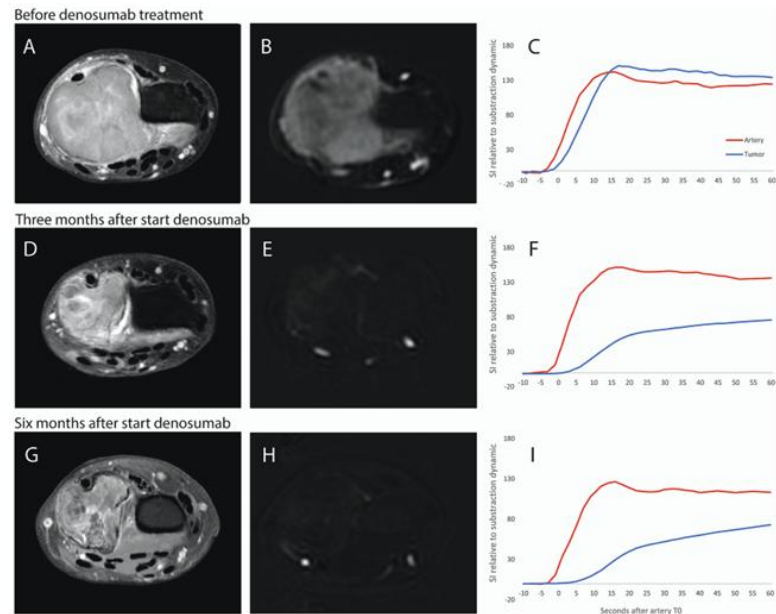
Dengan demikian, DCE-MRI tidak hanya melengkapi MRI konvensional, tetapi juga memberikan gambaran fungsional mengenai angiogenesis, proliferasi seluler, dan respons terhadap terapi. Integrasi parameter DCE-MRI (seperti Ktrans tinggi, IAUGC besar, dan pola TIC tipe III) dengan temuan morfologis (seperti volume tumor, rasio volume komponen solid, dan ketebalan septa), dapat meningkatkan akurasi prediksi agresivitas histopatologis dan membantu stratifikasi risiko pra-operatif secara komprehensif (Kang et al., 2013; Lang et al., 2017b).



Gambar 14. Seorang pria berusia 21 tahun dengan GCTB yang telah terkonfirmasi secara histopatologis. Urutan gambar dari kiri ke kanan menunjukkan sekuens T2WI, T1WI, T1WI post-kontras, serta kurva *time-signal intensity*. Tampak destruksi tulang dan kompresi pada korpus vertebra L5 dengan ekstensi massa tumor ke arah kanalis spinalis. Pada T1WI post-kontras, lesi menunjukkan *enhancement* heterogen. Analisis kurva *time-signal intensity* menunjukkan pola *wash-out* yang jelas, dengan nilai Ktrans sebesar 0,09/menit dan Kep sebesar 0,54/menit, konsisten dengan karakteristik lesi hipervaskular pada GCTB. (Lang et al., 2017).



Gambar 15. Seorang wanita berusia 45 tahun dengan GCTB yang telah terkonfirmasi secara histopatologis. Urutan gambar dari kiri ke kanan menunjukkan sekuens T2WI, T1WI, T1WI post-kontras, serta kurva *time-signal intensity*. Tampak massa jaringan lunak heterointens di sisi kanan korpus vertebra S1. Pada T1WI post-kontras, lesi menunjukkan *enhancement* heterogen. Analisis kurva *time-signal intensity* memperlihatkan pola *plateau*, dengan nilai Ktrans sebesar 0,14/menit, Kep sebesar 0,46/menit, yang mencerminkan permeabilitas vaskular sedang dan aktivitas angiogenik yang relatif stabil pada lesi GCTB tersebut (Lang et al., 2017).



Gambar 16. Seorang pasien dengan GCTB pada ulna distal menunjukkan respons terhadap terapi denosumab berdasarkan pemeriksaan DCE-MRI. Pada citra *baseline* (Gambar A–C) sebelum terapi, tampak *enhancement* tumor yang kuat dan cepat. Setelah 3 bulan terapi (Gambar D–F), terjadi penurunan intensitas dan keterlambatan *enhancement*, yang semakin nyata pada 6 bulan terapi (Gambar G–I). Analisis kurva TIC menunjukkan penurunan perfusi tumor dengan peningkatan *time-to-enhancement* dari 1 detik pada baseline menjadi 10 detik setelah 3 bulan dan 13 detik setelah 6 bulan terapi. Nilai *Wash-In Rate* (WIR), *Maximal Relative Enhancement* (MRE), dan *Area-Under-The-Curve* (AUC) menurun signifikan dalam tiga bulan pertama, kemudian relatif stabil hingga bulan keenam (WIR: $12,1 \rightarrow 3,8 \rightarrow 3,3 \text{ s}^{-1}$; MRE: $151,3 \rightarrow 87,5 \rightarrow 91,5$; AUC: $22,3 \times 10^3 \rightarrow 9,1 \times 10^3 \rightarrow 8,8 \times 10^3$), menggambarkan penurunan aktivitas vaskular dan perfusi tumor setelah terapi denosumab (Kalisvaart T et al., 2023).

Beberapa Penelitian Terkait Perbandingan Karakteristik MRI konvensional dan Parameter DCE-MRI Berdasarkan Tipe Histopatologi *Giant Cell Tumor Of Bone*.

Tabel 1. Beberapa penelitian terkait perbandingan karakteristik MRI konvensional dan parameter DCE-MRI berdasarkan tipe histopatologi *Giant Cell Tumor Of Bone*.

Referensi	Subjek	Metode Penelitian	Hasil
(Chen et al., 2014)	21 pasien didiagnosis sebagai GCTB	Kohort prospektif	Kurva <i>time-intensity</i> pada <i>Secondary Malignant GCTB</i> (SMGCTB) menunjukkan kenaikan yang sangat cepat di awal, diikuti oleh fase washout yang juga cepat dan terjadi lebih dini. Sebaliknya, pada GCTB dan <i>Recurrent Benign GCTB</i> (RBGCTB), kurva menunjukkan kenaikan curam di awal namun diikuti oleh fase washout yang lebih lambat. Tidak terdapat perbedaan signifikan pada indeks peningkatan fase pertama ($p > 0,05$), tetapi terdapat perbedaan signifikan pada fase kedua dan ketiga ($p < 0,05$).
(Guo et al., 2008)	21 pasien yang terdiagnosis GCTB yang dilihat berdasarkan rekam medis	<i>Cross sectional</i>	Pada pasien dengan GCTB menunjukan sembilan belas kasus menunjukkan kurva tipe I dengan hanya 2 kasus yang menunjukkan kurva tipe II. GCTB menunjukkan mayoritas pada kurva TIC tipe I pada pemeriksaan DCE MRI.
(Lang et al., 2017b)	13 pasien dengan kordoma dan 26 pasien dengan GCTB yang menjalani MRI sekuens T1, T2, dan DCE dengan MRI 3T	Kohort retrospektif	Nilai parameter farmakokinetik DCE-MRI, yaitu Ktrans dan Kep, pada kasus GCTB ditemukan lebih tinggi dibandingkan kordoma. Rata-rata nilai Ktrans adalah $0,13 \pm 0,65$ (1/menit) pada GCTB dan $0,06 \pm 0,04$ (1/menit) pada kordoma, sedangkan Kep bernilai $0,62 \pm 0,22$ (1/menit) pada GCTB dan $0,17 \pm 0,12$ (1/menit) pada kordoma. Dengan menggunakan nilai batas Kep = 0,43/menit, diperoleh sensitivitas 100%, spesifisitas 92%, dan akurasi 95% dalam membedakan kordoma dari GCTB. Selain itu, IAUGC menunjukkan korelasi kuat dengan Ktrans ($r = 0,94$), dan MAXSlope berkorelasi tinggi dengan Kep ($r = 0,95$).

1.3 RUMUSAN MASALAH

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah : Apakah karakteristik MRI konvensional dan parameter *Dynamic Contrast-Enhanced MRI* (DCE-MRI) berbeda secara signifikan antara tipe histopatologi *Giant Cell Tumor of Bone* (GCTB)?

1.4 TUJUAN PENELITIAN

1.4.1 TUJUAN UMUM

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk menganalisis perbedaan karakteristik MRI konvensional dan parameter *Dynamic Contrast-Enhanced MRI* (DCE-MRI) antara tipe histopatologi *Giant Cell Tumor of Bone* (GCTB).

1.4.2 TUJUAN KHUSUS

1. Mengetahui karakteristik demografi pasien *Giant Cell Tumor of Bone* di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
2. Mengidentifikasi karakteristik MRI konvensional pada *Giant Cell Tumor Of Bone* berdasarkan tipe histopatologi.
3. Mengidentifikasi parameter *Dynamic Contrast-Enhanced MRI* (DCE-MRI) pada *Giant Cell Tumor Of Bone* berdasarkan tipe histopatologi.
4. Menganalisis perbedaan karakteristik MRI konvensional dan parameter *Dynamic Contrast-Enhanced MRI* (DCE-MRI) antara tipe histopatologi *Giant Cell Tumor Of Bone*.

1.5 HIPOTESIS PENELITIAN

Terdapat perbedaan karakteristik MRI konvensional dan/atau parameter *Dynamic Contrast-Enhanced MRI* (DCE-MRI) antara tipe histopatologi *Giant Cell Tumor of Bone* (GCTB).

1.6 MANFAAT PENELITIAN

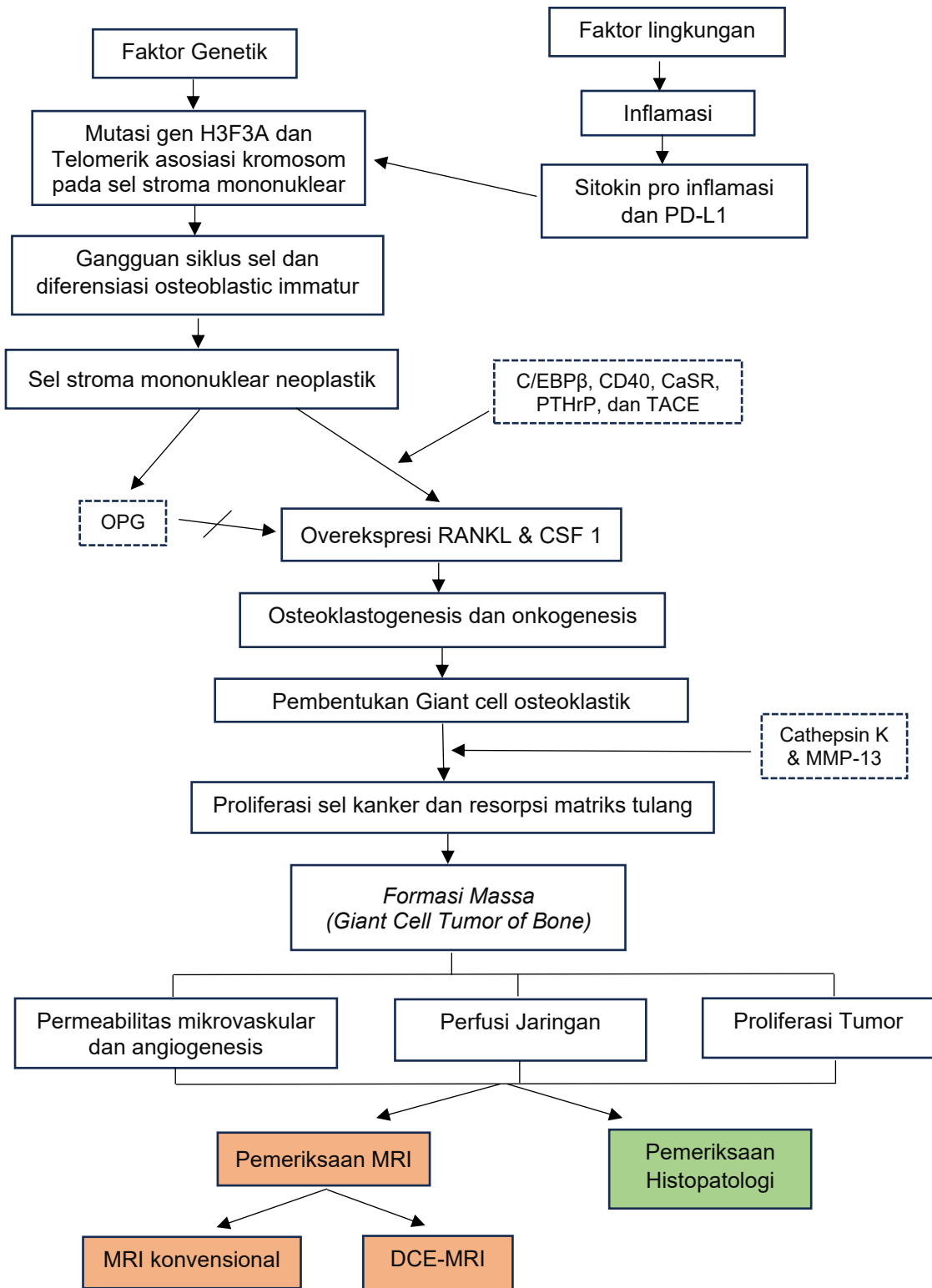
1. Penelitian ini diharapkan dapat memperkaya ilmu pengetahuan di bidang radiologi, khususnya terkait karakteristik MRI konvensional dan parameter *Dynamic Contrast-Enhanced MRI* (DCE-MRI) pada *Giant Cell Tumor of Bone* berdasarkan tipe histopatologi.

2. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi ilmiah yang mendukung pengembangan penelitian selanjutnya dalam karakterisasi GCTB menggunakan pencitraan MRI.
3. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi bagi klinisi dan radiolog dalam memahami perbedaan karakteristik pencitraan GCTB berdasarkan tipe histopatologi, sehingga meningkatkan ketepatan interpretasi MRI, mendukung penegakan diagnosis awal, serta membantu perencanaan tata laksana pasien secara optimal.
4. Hasil penelitian ini dapat dimanfaatkan sebagai bahan pembelajaran bagi mahasiswa kedokteran, residen radiologi, dan tenaga kesehatan dalam memahami aplikasi MRI konvensional dan DCE-MRI pada tumor tulang.
5. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar bagi studi lanjutan dengan desain yang lebih luas dan metode analisis yang lebih komprehensif, termasuk penilaian diagnostik berbasis parameter MRI.

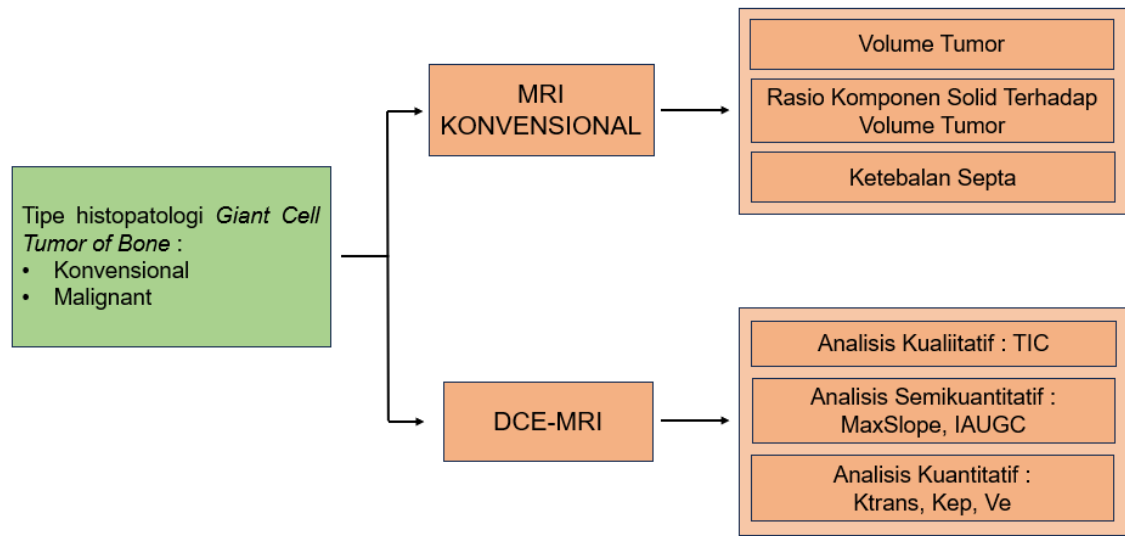
BAB II

KERANGKA PENELITIAN

2.1 KERANGKA TEORI



2.2 KERANGKA KONSEP



= Variabel bebas / *Independent*

= Variabel terikat / *Dependent*