

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Osteosarkoma adalah keganasan tulang primer yang paling umum pada anak, berasal dari sel mesenkim primitif pembentuk tulang (penghasil osteoid). Keganasan ini dapat terjadi pada bentuk primer (tidak ada kelainan tulang yang mendasarinya) dan bentuk sekunder (patologi yang mendasari yang telah mengalami degenerasi), yang mencakup sekitar 20% dari seluruh tumor tulang primer. Osteosarkoma paling sering terjadi pada anak-anak dan remaja berusia 10-20 tahun, dan jarang terjadi pada anak usia di bawah 5 tahun, hanya mencakup 2% pada kelompok usia ini. Tingkat kejadian osteosarkoma pada masa kanak-kanak dan remaja adalah 5,0 per juta orang per tahun untuk pria dan 5,1 per juta per tahun untuk perempuan (Ottaviani & Jaffe, 2009; Prater & Mckeon, 2023).

Osteosarkoma memiliki distribusi usia bimodal, dengan puncak awalnya terjadi pada kelompok usia 10 hingga 14 tahun, sesuai dengan percepatan pertumbuhan pubertas. Kelompok ini mewakili sebagian besar osteosarkoma primer. Pada rentang usia 0 hingga 14 tahun, angka kejadian osteosarkoma pada semua ras dan jenis kelamin adalah empat kasus per tahun per juta orang (3,5 hingga 4,6). Jumlah ini meningkat menjadi lima kasus per tahun per juta orang (4,6 hingga 5,6) untuk rentang usia 0 hingga 19 tahun. Puncak berikutnya yang dapat diamati adalah pada orang dewasa berusia lebih dari 65 tahun, di mana hal ini lebih mungkin merupakan keganasan sekunder akibat degenerasi ganas penyakit Paget, infark tulang, dan lain-lain. Usia pasien ditemukan berkorelasi dengan kelangsungan hidup, kelangsungan hidup yang paling buruk terjadi pada individu yang lebih tua. Tingkat kelangsungan hidup 5 tahun secara keseluruhan adalah sekitar 68%, tanpa memandang jenis kelamin (Ottaviani & Jaffe, 2009).

Dalam klasifikasi WHO 2020, osteosarkoma telah diklasifikasikan lagi menjadi 6 subtype, yaitu osteosarkoma sentral low-grade, osteosarkoma NOS (Not otherwise specified/tidak ditentukan), parosteal, periosteal, high-grade surface, dan osteosarkoma sekunder. Osteosarkoma sering terjadi di bagian metafisis tulang panjang, seperti bagian distal femur, proximal tibia, dan proximal humerus (Choi & Ro, 2021; Sjakti et al., 2022).

Saat ini, diagnosis menggunakan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) adalah standar emas untuk pencitraan diagnostik osteosarkoma, serta merupakan modalitas pencitraan yang baru dan canggih seperti *Diffusion Weighted Imaging*

(DWI) dan *Apparent Diffusion Coefficient* (ADC) untuk meningkatkan akurasi dan spesifisitas diagnostik. DWI merupakan metode pencitraan fungsional yang mengukur gerakan Brownian pada molekul air di dalam jaringan. Molekul air ekstraseluler memiliki gerakan yang relatif tanpa hambatan dibandingkan dengan molekul air intraseluler. Pembatasan mobilitas molekul air lebih besar pada jaringan yang memiliki selularitas tinggi (tumor). Oleh karena itu, DWI dapat membantu dalam membedakan jaringan normal dan patologis. Literatur saat ini menunjukkan bahwa pencitraan DWI dapat memberikan informasi penting dalam menilai osteosarkoma, yang memberikan analisis kuantitatif melalui ADC: nilai ADC yang rendah pada area yang memiliki selularitas tinggi dan nilai ADC yang tinggi pada area dengan selularitas yang rendah (Kundu, 2014; Malek et al., 2017).

Studi yang dilakukan Malek S, et al. 2017 pada 17 pasien yang sangat dicurigai osteosarkoma menggunakan MRI 3T, didapatkan nilai minimum ADC osteosarkoma (0.88 ± 0.28) yang menegaskan pembatasan (*restriction*) yang signifikan dari tumor. 14 (82%) dari 17 pasien memiliki nilai $ADC \leq 1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, dengan sensitivitas 58.8%, spesifisitas 83.3% , dan akurasi 69% (Malek et al., 2017).

Studi yang dilakukan Zeitoun R, et al. 2018 pada 31 pasien osteosarkoma mendapatkan hasil mean ADC berkisar antara $0.74 - 1.50 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Nilai mean ADC paling rendah ditemukan pada osteosarkoma konvensional osteoblastik, dan yang tertinggi pada osteosarkoma telangiektasis. Osteosarkoma konvensional kondroblastik memiliki nilai mean ADC lebih tinggi dibandingkan dengan subtipe osteosarkoma konvensional lainnya (Zeitoun et al., 2018).

Setiawati R, et al. 2023 melakukan studi pada 43 pasien osteosarkoma, dengan hasil mendapatkan mean ADC dari osteosarkoma adalah $1.035 \times 10^{-3} \pm 0.31 \text{ mm}^2/\text{s}$, dengan nilai tertinggi ditemukan pada subtipe osteosarkoma konvensional kondroblastik yaitu $1.470 \times 10^{-3} \pm 0.32 \text{ mm}^2/\text{s}$, diikuti oleh subtipe fibroblastik $1.003 \times 10^{-3} \pm 0.25 \text{ mm}^2/\text{s}$, dan subtipe osteoblastik $0.994 \times 10^{-3} \pm 0.24 \text{ mm}^2/\text{s}$ (Setiawati et al., 2023).

Bone Reporting and Data System (Bone-RADS) yang disponsori oleh ACR (*American College of Radiology*), yang terdiri dari para ahli di bidang pencitraan onkologi muskuloskeletal dan onkologi ortopedi, menyajikan sistem scoring Bone-RADS yang baru untuk membantu dalam penentuan risiko dan memberikan anjuran penanganan yang sesuai dengan risiko. Lesi tulang dapat dikelompokkan risikonya menjadi risiko keganasan yang sangat rendah, rendah, menengah, atau

tinggi. Gambaran radiografi yang dapat memprediksi risiko yang ditinjau meliputi margin, pola reaksi periosteal, kedalaman erosi endosteal, fraktur patologis, dan massa jaringan lunak ekstra-osseus. Untuk menerapkan sistem penilaian Bone-RADS pada lesi tulang yang berpotensi neoplastik, fitur radiografi yang memprediksi risiko masing-masing diberi nilai poin yang kemudian dijumlahkan untuk menghasilkan total poin sehingga dapat diterjemahkan dengan skor Bone-RADS (1-4) dengan penetapan risiko yang sesuai (Caracciolo et al., 2023).

Berdasarkan hal tersebut peneliti tertarik untuk mengetahui korelasi *diffusion weighted imaging – apparent diffusion coefficient* (DWI-ADC) pada pemeriksaan MRI dan *radiographic Bone-RADS* terhadap gambaran sub tipe histopatologi osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini antara lain :

1. Bagaimana korelasi *diffusion weighted imaging – apparent diffusion coefficient* (DWI-ADC) pada pemeriksaan MRI terhadap gambaran sub tipe histopatologi osteosarkoma?
2. Bagaimana korelasi *radiographic Bone-RADS* terhadap gambaran sub tipe histopatologi osteosarkoma?
3. Bagaimana nilai diagnostik parameter penilaian *diffusion weighted imaging – apparent diffusion coefficient* (DWI-ADC) pada pemeriksaan MRI dan *radiographic Bone-RADS* terhadap gambaran sub tipe histopatologi osteosarkoma?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi *diffusion weighted imaging – apparent diffusion coefficient* (DWI-ADC) pada pemeriksaan MRI dan *radiographic Bone-RADS* terhadap gambaran sub tipe histopatologi osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui demografi pasien osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
2. Mengetahui hasil *diffusion weighted imaging – apparent diffusion coefficient* (DWI-ADC) pada pemeriksaan MRI pasien osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

3. Mengetahui hasil *radiographic bone-RADS* pasien osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
4. Mengetahui korelasi *diffusion weighted imaging – apparent diffusion coefficient* (DWI-ADC) pada pemeriksaan MRI dan *radiographic Bone-RADS* terhadap gambaran sub tipe histopatologi osteosarkoma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
5. Mengetahui sebaran sub tipe osteosarkoma berdasarkan pemeriksaan histopatologi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

1.4 Hipotesis Penelitian

Terdapat korelasi *diffusion weighted imaging – apparent diffusion coefficient* (DWI-ADC) pada pemeriksaan MRI dan *radiographic Bone-RADS* terhadap gambaran histopatologi sub tipe osteosarkoma.

Hipotesis H1 :

1. Terdapat korelasi *diffusion weighted imaging – apparent diffusion coefficient* (DWI-ADC) pada pemeriksaan MRI terhadap gambaran histopatologi sub tipe osteosarkoma
2. Terdapat korelasi *radiographic Bone-RADS* terhadap gambaran histopatologi sub tipe osteosarkoma
3. Penilaian parameter *diffusion weighted imaging – apparent diffusion coefficient* (DWI-ADC) pada pemeriksaan MRI dan *radiographic Bone-RADS* dapat menjadi prediktor gambaran sub tipe histopatologi osteosarkoma

Hipotesis H0 :

1. Tidak terdapat korelasi *diffusion weighted imaging – apparent diffusion coefficient* (DWI-ADC) pada pemeriksaan MRI terhadap gambaran histopatologi sub tipe osteosarkoma
2. Tidak terdapat korelasi *radiographic Bone-RADS* terhadap gambaran histopatologi sub tipe osteosarkoma
3. Penilaian parameter *diffusion weighted imaging – apparent diffusion coefficient* (DWI-ADC) pada pemeriksaan MRI dan *radiographic Bone-RADS* tidak dapat menjadi prediktor gambaran sub tipe histopatologi osteosarkoma

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritik

Memberikan informasi ilmiah tentang gambaran histopatologi sub tipe osteosarkoma berdasarkan pemeriksaan *diffusion weighted imaging – apparent diffusion coefficient* (DWI-ADC) menggunakan MRI dan radiographic Bone-RADS.

1.5.2 Manfaat Metodologi

Memberikan informasi tentang menentukan gambaran histopatologi sub tipe osteosarkoma berdasarkan pemeriksaan *diffusion weighted imaging – apparent diffusion coefficient* (DWI-ADC) menggunakan MRI dan radiographic Bone-RADS, sehingga diharapkan dapat menjadi bahan acuan dalam penelitian berikutnya.

1.5.3 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan yang bermanfaat dalam mengetahui gambaran histopatologi sub tipe osteosarkoma serta korelasinya dengan hasil pemeriksaan *diffusion weighted imaging – apparent diffusion coefficient* (DWI-ADC) menggunakan MRI dan radiographic Bone-RADS. Selain itu, prediksi penilaian Bone-RADS pada tumor tulang primer terkhususnya osteosarkoma diharapkan dapat membantu ahli radiologi yang bertugas di tempat yang belum memiliki fasilitas pemeriksaan MRI.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tulang

Secara umum, tulang dikategorikan menjadi empat yaitu tulang panjang, tulang pendek, tulang pipih, dan tulang ireguler. Tulang panjang meliputi clavícula, humerus, radius, ulna, metacarpal, femur, tibia, fibula, metatarsal, dan phalanx. Tulang pendek meliputi tulang carpal dan tarsal, patella, dan sesamoid. Tulang pipih meliputi cranium, mandibula, scapula, sternum dan costae. Tulang ireguler meliputi vertebrae, sacrum, coccyx, dan hyoid (Clarke, 2008).

Tulang panjang tersusun atas bagian shaft yang berongga atau diafisis, metafisis yang melebar dan berbentuk kerucut (*cone-shaped*) di bawah lempeng pertumbuhan (*growth plates*), dan epifisis yang membulat di atas growth plates. Diafisis terutama terdiri dari tulang cortical yang padat, sedangkan metafisis dan epifisis terdiri dari tulang jaring-jaring trabekular yang dikelilingi oleh lapisan tulang cortical padat yang relative tipis (Clarke, 2008).

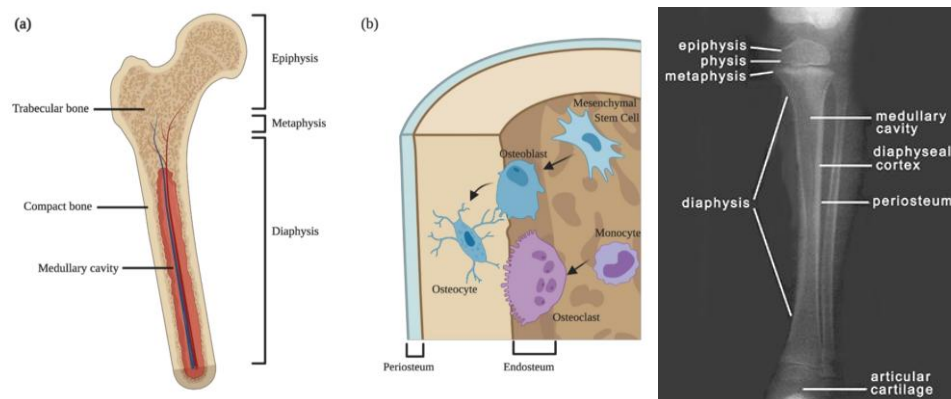
Tulang manusia terdiri dari 80% tulang cortical dan 20% tulang trabecular, dengan rasio yang berbeda pada masing-masing tulang. Pada vertebrae terdiri dari tulang cortical dan trabecular dengan rasio 25 : 75, caput femur 50 : 50, dan diafisis radius memiliki rasio 95 : 5. Tulang cortical merupakan bagian yang padat dan kokoh serta mengelilingi ruang sumsum/*marrow space*, sedangkan tulang trabecular merupakan bagian yang menyerupai sarang lebah (*honeycomb-like*) dan batang-batang yang diselingi dalam kompartemen sumsum tulang. Tulang cortical dan tulang trabekular tersusun atas osteon (Clarke, 2008).

Tulang cortical memiliki permukaan terluar periosteal dan permukaan terdalam endosteal. Aktivitas permukaan periosteal penting untuk pertumbuhan dan proses penyembuhan fraktur. Pembentukan tulang biasanya melebihi resorpsi tulang pada permukaan periosteal, sehingga tulang biasanya bertambah besar seiring dengan bertambahnya usia. Permukaan endosteal memiliki luas total sekitar 0.5 m², dengan aktivitas remodeling yang lebih tinggi daripada permukaan periosteal, kemungkinan sebagai akibat dari regangan biomekanik yang lebih besar atau paparan sitokin yang lebih besar dari kompartemen sumsum tulang yang berdekatan (Clarke, 2008).

Periosteum merupakan jaringan ikat fibrosa yang mengelilingi permukaan cortical luar tulang, kecuali pada persendian dimana tulang dilapisi oleh kartilago articular, yang mengandung vascular, serabut saraf, osteoblast dan osteoclast.

Periosteum melekat erat pada permukaan kortikal luar tulang oleh serat kolagen yang tebal, yang disebut serat Sharpey's (*Sharpey's fibres*), yang meluas ke jaringan tulang dibawahnya. Endosteum merupakan membran yang menutupi permukaan bagian dalam tulang cortical, tulang trabecular dan saluran pembuluh darah (Volkman's canals) yang ada dalam tulang. Endosteum bersentuhan dengan ruang sumsum tulang serta mengandung vascular, osteoblast dan osteoclast (Clarke, 2008).

Terdapat tiga jenis sel utama yang menjadi komponen tulang yaitu, osteoblast, osteosit, dan osteoclast. Osteoblast merupakan sel pembentuk tulang yang melapisi permukaan tulang yang sedang tumbuh atau remodeling, yang berhubungan erat dengan sel tulang lainnya. Sel-sel ini berasal dari sel punca mesenkimal (*mesenchymal stem cells/MS*C) yang berada di sumsum tulang dan jaringan ikat lainnya. Fungsi utama osteoblast yaitu sebagai sintesis, sekresi, dan deposit/menyimpan matriks ekstraseluler tulang. Untuk menghasilkan tulang baru, osteoblast akan mensekresikan osteocalcin dan melepaskan alkaline phosphatase dan pyrophosphatase, yang secara keseluruhan meningkatkan konsentrasi lokal kalsium dan fosfat dalam osteoid yang baru terbentuk. Setelah osteoid yang baru terbentuk menjadi termineralisasi, osteoblast akan terperangkap didalam matriks tulang dan menjadi osteosit. Osteosit merupakan sel tulang yang sudah mature dan tidak memiliki kemampuan untuk deposit matriks tulang yang baru, namun memiliki beberapa proyeksi seluler yang menjaga komunikasi dengan sel tulang lainnya dalam mengatur fisiologi tulang. Destruksi/penghancuran pada tulang dilakukan oleh osteoclast yang merupakan sel besar berinti banyak (*multinucleated cells*) yang berasal dari hematopoietic yang juga membuat makrofag dan monosit. Sel ini melepaskan enzim dan asam untuk melarutkan mineral dalam tulang dan mencernanya dalam proses yang disebut resorpsi (Oliveira et al., 2020).



Gambar 1. Struktur tulang dan komponen seluler. (a) Pembagian anatomis dan jenis tulang pada tulang panjang. (b) Komponen seluler tulang. Osteoblast berasal dari stem cell mesenkim dan membentuk tulang baru melalui deposit matriks ekstraseluler dan mineral. Ketika osteoblast terperangkap dalam tulang yang baru terbentuk maka akan menjadi osteosit. Degradasi tulang dilakukan oleh sel besar multinucleated, yaitu osteoclast, yang berasal dari myeloid. (c) Radioanatomi tulang panjang (Oliveira et al., 2020).

2.2 Osteosarkoma

2.2.1 Definisi

Osteosarkoma adalah keganasan tulang primer yang paling umum pada anak, berasal dari sel mesenkim primitif pembentuk tulang (penghasil osteoid). Demonstrasi osteoid yang secara langsung dibentuk oleh sel-sel malignant dalam histopatologi sangat penting untuk menegaskan diagnosis osteosarkoma. Penyakit ini terjadi pada bentuk primer (tidak ada kelainan tulang yang mendasarinya) dan bentuk sekunder (patologi yang mendasari yang telah mengalami degenerasi/konversi menjadi ganas) (Kundu, 2014; Prater & Mckee, 2023).

2.2.2 Epidemiologi

Osteosarkoma mencakup sekitar 20% dari seluruh tumor tulang primer dan memiliki distribusi usia bimodal. Puncak awalnya terjadi pada kelompok usia 10 hingga 14 tahun, sesuai dengan percepatan pertumbuhan pubertas. Kelompok ini mewakili sebagian besar osteosarkoma primer. Pada rentang usia 0 hingga 14 tahun, angka kejadian osteosarkoma pada semua ras dan jenis kelamin adalah empat kasus per tahun per juta orang. Jumlah ini meningkat menjadi lima kasus per tahun per juta orang untuk rentang usia 0 hingga 19 tahun (Ottaviani & Jaffe, 2009; Prater & Mckee, 2023).

Puncak berikutnya yang dapat diamati adalah pada orang dewasa berusia lebih dari 65 tahun, ketika munculnya osteosarkoma lebih cenderung mewakili kanker sekunder akibat degenerasi ganas penyakit Paget, infark tulang, dan lain-lain. Usia pasien ditemukan berkorelasi dengan kelangsungan hidup, kelangsungan hidup yang paling buruk terjadi pada individu yang lebih tua. Tingkat kelangsungan hidup 5 tahun secara keseluruhan adalah sekitar 68%, tanpa memandang jenis kelamin (Ottaviani & Jaffe, 2009).

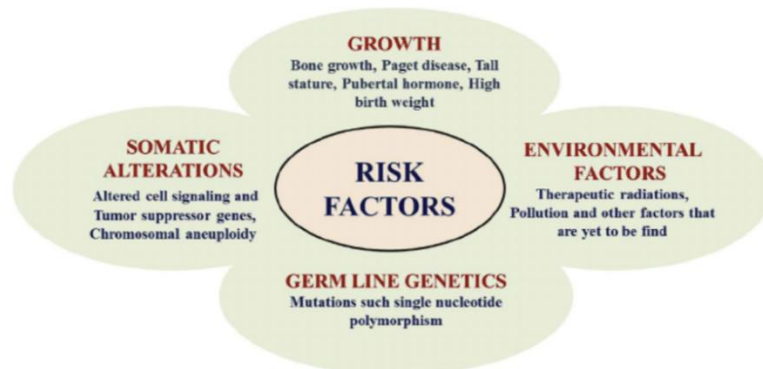
2.2.3 Etiologi

Meskipun kualitas hidup pasien yang terkena osteosarkoma telah meningkat secara signifikan selama beberapa dekade terakhir, etiologinya masih

belum jelas. Penelitian yang bertujuan untuk menentukan penyebab osteosarkoma secara klasik berfokus pada berbagai faktor, termasuk genetika, epidemiologi, dan lingkungan. Kariotipe yang sangat kompleks yang khas dari sitologi tumor osteosarkoma telah menciptakan tantangan mengenai karakterisasi menyeluruh dari mutasi kromosom berulang. Namun, penelitian telah mengidentifikasi beberapa kelainan genetik pada kasus osteosarkoma primer, yaitu retinoblastoma herediter, sindrom Li-Fraumeni, sindrom Rothmund-Thompsun, sindrom Bloom, dan sindrom Werner (Hameed & Mandelker, 2018; Prater & Mckeeon, 2023).

Penelitian telah mengidentifikasi hubungan dengan osteosarkoma sekunder pada pasien dengan penyakit Paget, luka bakar listrik, trauma, paparan berilium, paparan agen alkilasi, virus FBJ, osteochondromatosis, enchondromatosis, displasia fibrosa, prostetik ortopedi serta infark tulang dan infeksi. Selain itu, osteosarkoma dilaporkan berkorelasi dengan paparan radiasi pengion, radium, dan zat kontras kuno seperti thorotrast (Hameed & Mandelker, 2018; Prater & Mckeeon, 2023).

Selain itu, terdapat beberapa faktor risiko yang dikaitkan dengan osteosarkoma seperti pertumbuhan, perubahan somatik, genetika germline, dan faktor lingkungan. Semua faktor ini meningkatkan risiko pengembangan osteosarcoma (Siddiqui et al., 2019).

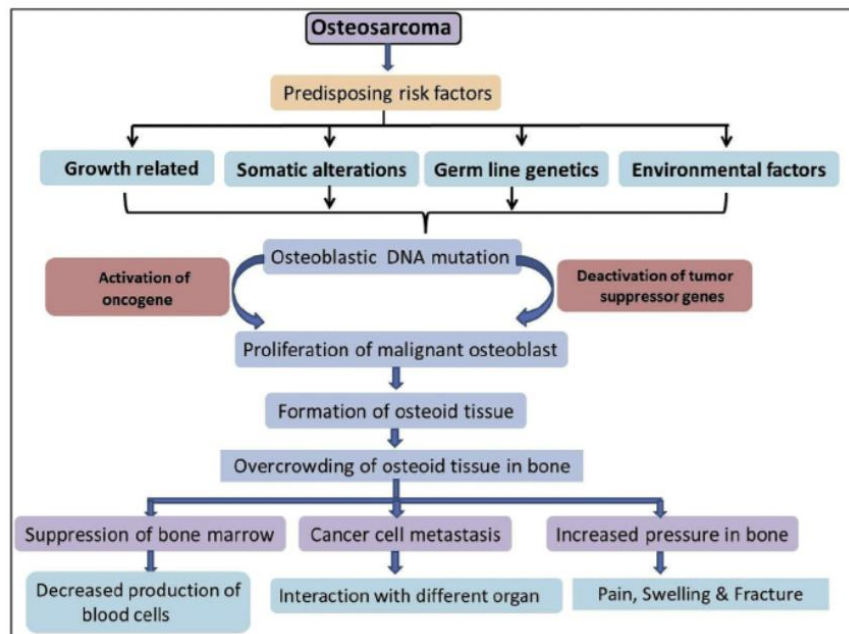


Gambar 2. Faktor risiko predisposisi osteosarkoma (Siddiqui et al., 2019)

2.2.4 Patofisiologi

Kepustakaan saat ini menyatakan bahwa osteosarkoma berasal dari sel mesenkim dan ciri histologisnya didasarkan pada produksi osteoid ganas. Inaktivasi jalur P53 merupakan peristiwa besar dalam genesis osteosarkoma. Begitu mutasi DNA terjadi, hal ini akan mengaktifkan onkogen yang menyebabkan deaktivasi gen supresor dan menghasilkan osteoblas ganas yang menyebabkan

proliferasi osteoblas abnormal. Hal ini menyebabkan terbentuknya jaringan osteoid ganas. Jaringan osteoid menghasilkan pertumbuhan tumor yang tidak terkendali yang menyebabkan pertumbuhan berlebih dari jaringan osteoid ganas yang menyebabkan supresi pada bone marrow. Penekanan pada bone marrow menyebabkan penurunan sel darah yang selanjutnya melemahkan sistem kekebalan tubuh dan membuat tubuh rentan terhadap infeksi yang parah dan tidak mampu memproduksi leukosit melawan patogen. Penurunan sel darah merah menyebabkan anemia, kelelahan, kelemahan, dan penurunan trombosit menyebabkan perdarahan. Pertumbuhan berlebih dan kepadatan sel-sel osteoid menghasilkan tekanan di dalam tulang yang bertanggung jawab atas rasa sakit dan patah tulang patologis (Siddiqui et al., 2019).



Gambar 3. Patofisiologi osteosarkoma (Siddiqui et al., 2019)

2.2.5 Manifestasi Klinis

Gejala osteosarkoma dapat muncul dalam jangka waktu yang cukup lama, terkadang berminggu-minggu hingga berbulan-bulan, sebelum akhirnya pasien merasakan keluhan. Pasien dengan osteosarkoma sering kali datang dengan keluhan yang tidak spesifik, termasuk rasa nyeri di area yang terkena. Temuan pemeriksaan fisik yang dapat menunjukkan adanya massa yang teraba, Gerakan sendi yang terbatas, nyeri saat menahan beban, atau panas/eritema lokal. Diperkirakan 5-10% pasien datang dengan fraktur patologis. Tanda-tanda klasik kanker seperti penurunan berat badan, malaise dan demam biasanya muncul

pada penyakit dengan stadium lanjut, dan bukan merupakan tanda yang sensitive pada anak-anak (Durfee et al., 2016)

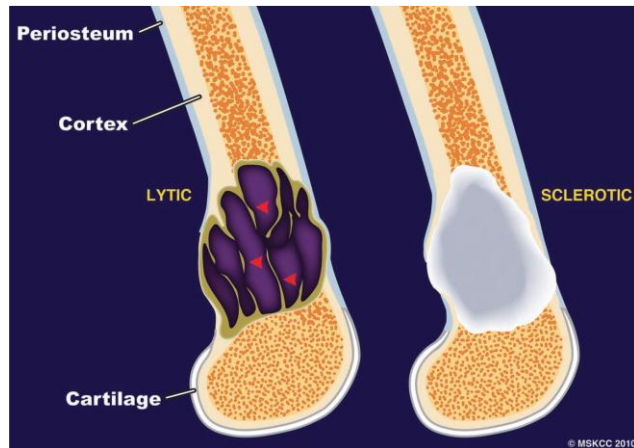
2.2.6 Klasifikasi

Dalam klasifikasi WHO 2020, osteosarkoma telah diklasifikasikan lagi menjadi 6 sub tipe, yaitu osteosarkoma sentral *low-grade*, osteosarkoma NOS (*Not otherwise specified*/tidak ditentukan), parosteal, periosteal, *high-grade surface*, dan osteosarkoma sekunder. Osteosarkoma konvensional, telangiectasis dan *small cell* dimasukkan ke dalam osteosarkoma NOS. Osteosarkoma sering terjadi di bagian metafisis tulang panjang, seperti bagian distal femur, proximal tibia, dan proximal humerus (Choi & Ro, 2021; Saran & Phulware, 2022; Sjakti et al., 2022).

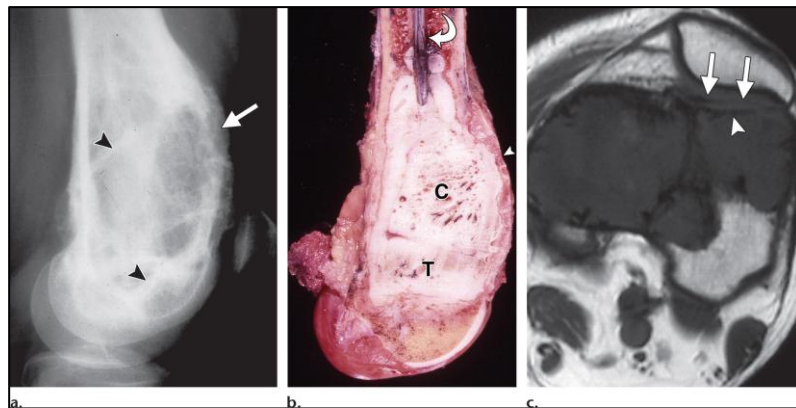
Osteosarkoma sentral low-grade

Osteosarkoma low-grade merupakan tumor penghasil tulang intramedulla yang menyumbang 1-2% dari semua kasus osteosarkoma. Tumor ini ditandai dengan gambaran malignant low-grade, dengan pertumbuhan tumor yang lambat dan prognosis yang relatif baik dibandingkan dengan jenis osteosarkoma lainnya. Osteosarkoma low-grade umumnya menyerang individu yang lebih tua pada dekade ketiga atau keempat kehidupan. Gambaran histologi tumor ini meliputi spikula tulang yang berbentuk ireguler yang dikelilingi oleh stroma sel spindle hiposeluler (Rothzerg et al., 2023).

Osteosarkoma low-grade umumnya terjadi pada canalis medulla di femur dan tibia dengan 30% berpusat pada diafisis. Gambaran radiografi tipe ini memiliki tampilan yang bervariasi dengan 32% berupa litik, 24% sklerotik, dan 14% memiliki pola campuran litik/sklerotik. Destruksi tulang litik paling umum terjadi dengan litik yang meluas dengan trabekulasi yang tidak lengkap dan kasar (61% kasus). Kerusakan kortikal dan perluasan jaringan lunak sering ditemukan pada pencitraan CT scan dan MRI. Reaksi periosteal dilaporkan bervariasi pada 22-50% kasus (Fox & Trotta, 2013).



Gambar 4. Ilustrasi osteosarkoma low-grade menunjukkan tumor sering muncul dari canalis medulla femur atau tibia dan memiliki pola keterlibatan tulang yang bervariasi. Destruksi ekspansil dan litik dengan trabekulasi septum (panah) merupakan pola yang paling umum (kiri); sclerosis homogen juga terlihat (kanan). Ciri-ciri agresif seperti destruksi tulang cortical atau medulla dan massa extraosseus menunjukkan sifat malignant, meskipun bersifat fokal dan tidak terlihat jelas (Yarmish et al., 2010)



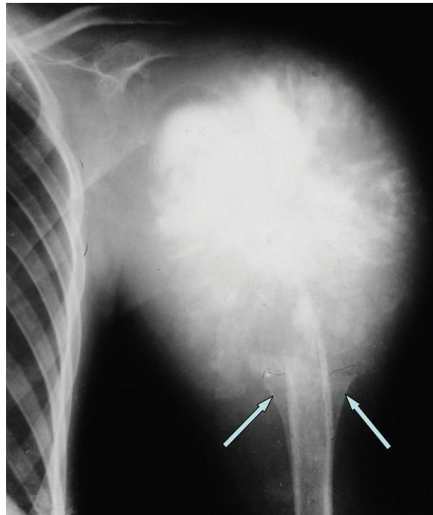
Gambar 5. Osteosarkoma low-grade pada seorang pria berusia 51 tahun. (a) Radiografi genu menunjukkan lesi litik yang meluas pada metafisis distal femur. Lesi mengandung multiple trabekula tebal yang ireguler (anak panah) dan menyebabkan destruksi cortical anterior yang halus (panah). (b) Foto spesimen bidang sagittal menunjukkan lesi intramedulla (T), yang menyebabkan ekspansi tulang dan penipisan cortex anterior yang ireguler dengan destruksi fokal (anak panah). Semen (C) terlihat di tengah lesi dan pin fiksasi (panah lengkung). (c) Gambar MRI T1WI axial menunjukkan perluasan tumor yang tidak jelas (panah) suatu ciri agresif yang memungkinkan diferensiasi dari lesi fibrosa junak. Tanda panah = cortex (Yarmish et al., 2010)

Osteosarkoma NOS (Not otherwise specified/tidak ditentukan)

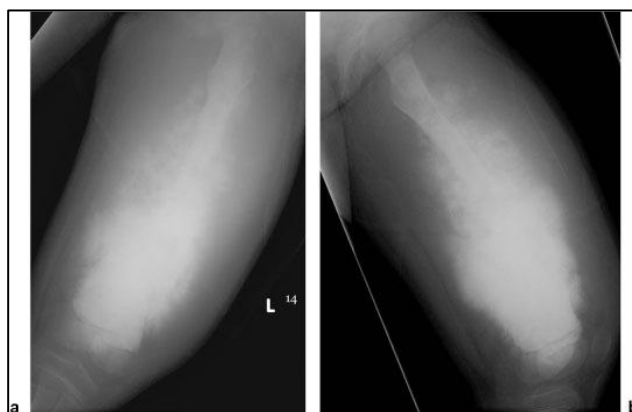
Osteosarkoma konvensional, telangiectasis dan *small cell* dimasukkan ke dalam osteosarcoma NOS. Osteosarkoma tipe konvensional dapat dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu osteoblastik, kondroblastik, dan fibroblastik, tergantung pada komponen sel yang dominan dan tidak ada perbedaan yang signifikan dalam hasil klinis diantara kelompok-kelompok ini. Tipe ini merupakan sub tipe yang paling umum dari osteosarkoma, yang mewakili 80%

dari semua kasus. Karakteristik tipe ini yaitu neoplasma mesenkim pembentuk tulang malignant *high-grade* yang menghasilkan osteoid, nekrosis tinggi, dan mitosis atipikal, meskipun produksi tulang atau osteoid oleh sel tumor di dalam tumor diperlukan untuk diagnosis (Misaghi et al., 2018; Rothzerg et al., 2023).

Pada tipe osteosarkoma konvensional, tampilan radiografi bervariasi berdasarkan komponen matrix yang dominan yaitu osteoblastik, kondroblastik, dan/atau fibroblastik. Subtipe osteoblastik hampir 90% mengandung opasitas seperti awan (*cloud-like*) yang bervariasi karena matriks osteoid dan 50% menunjukkan campuran osteolisis dan osteosklerosis. Tampilan radiografi yang lebih litik menunjukkan komposisi sel fibroblastik yang lebih besar atau kartilago yang tidak termineralisasi. Pada subtipe kondroblastik, menunjukkan septonodular dan peningkatan penyangatan pada rim yang mirip dengan kondrosarkoma (Fox & Trotta, 2013).

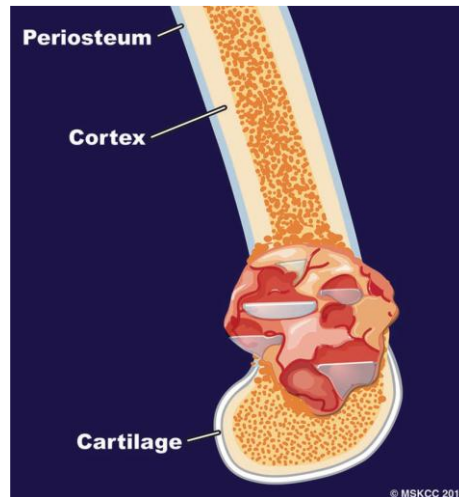


Gambar 6. Foto radiografi osteosarkoma konvensional humerus anteroposterior menunjukkan osteosarkoma pada proximal humerus dengan gambaran sunburst yang khas, pembentukan tulang baru pada jaringan lunak, dan *Codman's triangle* (tanda panah) (Kundu, 2014)



Gambar 7. Radiografi osteosarkoma konvensional osteoblastik pada seorang anak perempuan berusia 5 tahun yang datang dengan keluhan nyeri pada paha kiri selama 2 minggu dan riwayat bengkak selama 1 minggu. (a) radiografi anteroposterior dan (b) lateral femur menunjukkan area mineralisasi yang padat dan berpusat di femur distal dengan destruksi kortikal yang luas (Fox & Trotta, 2013)

Osteosarkoma telangiektasis menyumbang <4% dari semua kasus osteosarkoma. Secara histologis, tipe ini biasanya memiliki beberapa rongga kistik yang berisi darah yang dilapisi oleh septa yang terdiri dari giant cell multinucleate mirip osteoclast dan sel kanker anaplastik. Meskipun diyakini bahwa prognosis osteosarkoma telangiektasis lebih buruk daripada tipe konvensional, namun penelitian terbaru menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan antara kedua tipe tersebut. Pada sub tipe telangiektasis, 50% mengenai femur, diikuti oleh tibia dan humerus. Lebih dari 80% pasien memiliki penyakit ektrakompartemen dan 20% memiliki metastasis jauh, serta 40-60% memiliki fraktur patologis. Secara radiologis, tumor didominasi litik dengan sklerosis minimal. Zona transisi yang luas terdapat pada >80% kasus dengan pola pertumbuhan tumor yang agresif destruksi pada kortikal, remodeling tulang yang ekspansil asimetris, dan reaksi periosteal terdapat pada >70% kasus. Destruksi kortikal tipe moth-eaten atau permeatif dapat terlihat. Pada pencitraan cross-sectional, fluid-fluid level terdapat pada 50% kasus menggunakan CT dan 90% kasus menggunakan MRI. Septa pada aneurysmal bone cysts (ABCs) dan osteosarkoma telangiektasis menyangat, namun septa pada ABC lebih smooth dan biasanya memiliki ketebalan <3 mm, sedangkan septa pada osteosarkoma telangiektasis berbentuk nodular dengan ketebalan >2 cm dan kadang-kadang termineralisasi, massa jaringan lunak juga sering ditemukan. Mineralisasi kadang minimal dan paling baik diidentifikasi dengan menggunakan CT (Fox & Trotta, 2013; Misaghi et al., 2018; Yarmish et al., 2010).



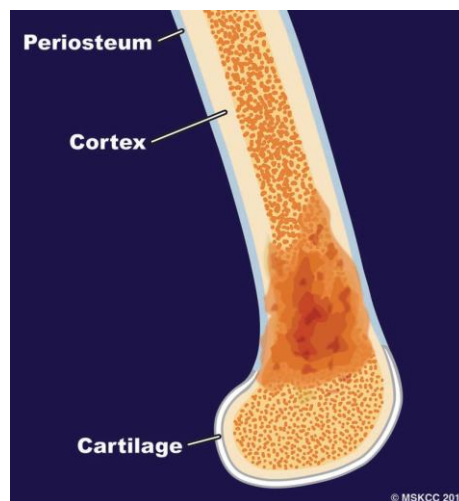
Gambar 8. Ilustrasi osteosarkoma telangiektasis menunjukkan tumor muncul dari metafisis tulang panjang dan bersifat expansil dan litik, serta mengandung multiple fluid-fluid level karena tingkat lapisan perdarahan (Yarmish et al., 2010)



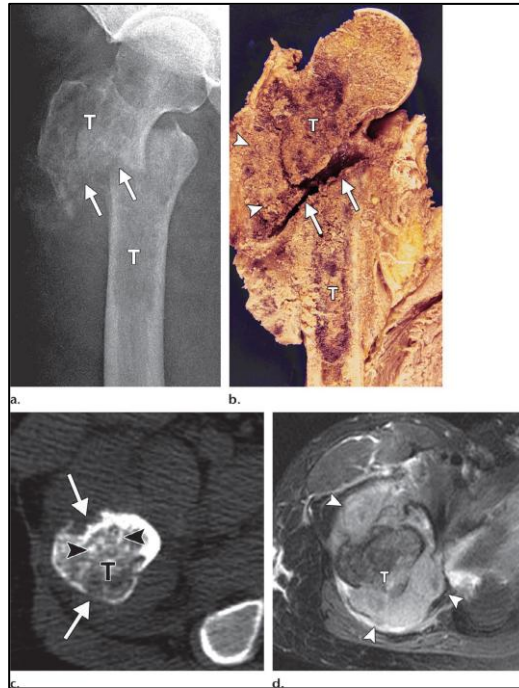
Gambar 9. Osteosarkoma telangiektasis pada tibia pada wanita berusia 83 tahun dengan nyeri dan bengkak pada lutut. (a) Radiografi anteroposterior genu menunjukkan lesi litik geografis dengan zona transisi yang luas yang berpusat pada metafisis namun meluas ke tulang subchondral proximal. Mineralisasi osteoid yang halus terlihat di bagian medial (panah). (b) gambar MRI T1WI coronal menunjukkan lesi heterogen dengan area hiperintens yang merupakan perdarahan dan massa jaringan lunak terkait (panah). (c) Gambar MRI T1WI axial post kontras menunjukkan penyangatan pada rim yang tebal (diantara anak panah) di sekitar ruang kistik (*) dan protrusio fokal ke dalam jaringan lunak pada sisi anteromedial (panah). (d) Gambar MRI T2WI fat-suppressed irisan axial menunjukkan protrusio jaringan lunak (panah solid), beberapa fluid-fluid level yang mewakili perdarahan (panah) dan area dengan intensitas hipointens di medial (panah terbuka) yang sesuai dengan mineralisasi matriks yang terlihat pada radiografi (Murphey et al., 2004)

Osteosarkoma small-cell adalah subtype langka dan menyumbang 1-2% kasus dari osteosarkoma, yang terdiri dari lembaran sel bulat yang

menghasilkan matriks osteoid, yang mirip dengan sarcoma Ewing. Subtipe ini merupakan keganasan yang sangat agresif yang terutama menyerang dewasa muda. Prognosis penyakit ini umumnya buruk, dengan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun yang dilaporkan sekitar 30%. Gambaran radiologi pada osteosarkoma small cell meliputi destruksi tulang litik permeatif, memiliki mineralisasi minimal, massa jaringan lunak, dan reaksi periosteal (>50% kasus). Kalsifikasi pada rongga intramedulla atau massa jaringan lunak ekstraosseus yang terkait pada radiografi atau CT scan sering ditemukan dan merupakan petunjuk diagnostik yang berguna bahwa lesi tersebut merupakan matriks osteoid yang menghasilkan osteosarkoma small-cell. Lokasi yang paling umum termasuk femur, humerus proximal, dan pelvis; biasanya pada area metafisis (Misaghi et al., 2018; Rothzerg et al., 2023).



Gambar 10. Ilustrasi osteosarkoma small cell menunjukkan tumor paling sering muncul dari metafisis tulang panjang dan bersifat permeatif dan litik, yang melibatkan canal medulla (Yarmish et al., 2010)

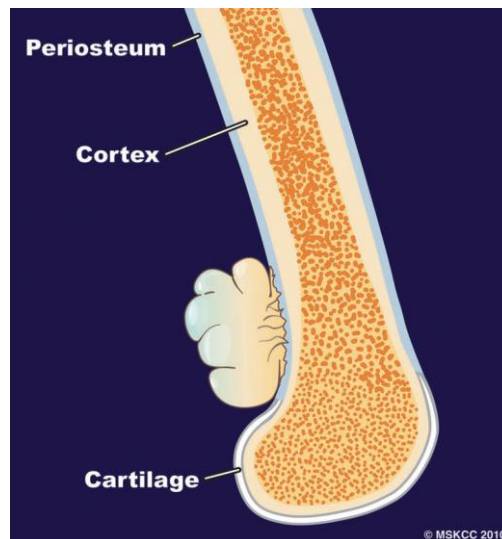


Gambar 11. Osteosarkoma small cell pada pria berusia 26 tahun. (a) Radiografi femur bagian proximal menunjukkan lesi litik yang memiliki batas yang tidak jelas (T) dengan fraktur patologis yang displaced (panah). (b) Foto spesimen bidang coronal menunjukkan lesi intramedulla (T) dan massa jaringan lunak extraosseus (anak panah) yang terkait dengan fraktur patologis (panah). (c) Gambar CT scan axial non kontras menunjukkan tumor dengan lesi litik permeatif (T) dengan kalsifikasi (anak panah) dan destruksi cortical (panah). Karena massa jaringan lunak bersifat isoatenuatif terhadap musculus, maka sulit dideteksi tanpa bahan kontras intravena. (d) Gambar MRI T2WI fat-suppressed axial menunjukkan massa jaringan lunak ekstraosseus circumferensial (anak panah) dan tumor intramedulla (T) (Yarmish et al., 2010)

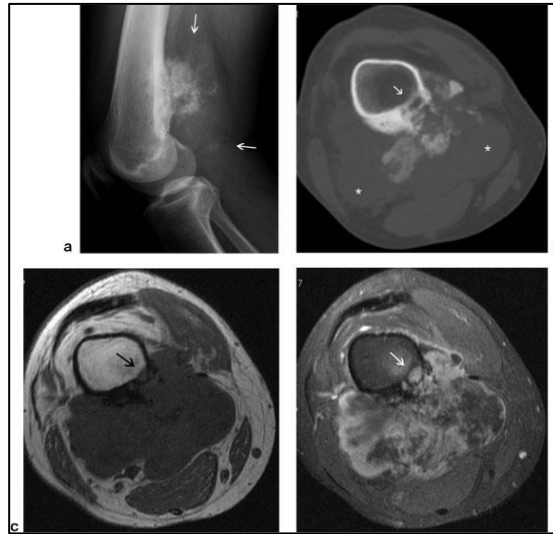
Osteosarkoma parosteal

Osteosarkoma parosteal mewakili 4-6% dari osteosarkoma, merupakan tumor tulang yang tumbuh lambat yang timbul dari permukaan tulang kortikal yang berasal dari periosteum, dan umumnya terjadi pada wanita muda, serta lebih sering terjadi pada aspek posterior distal femur. Secara histologis, tumor ini menunjukkan sel spindle atipikal di antara trabekula osseus yang tersusun secara teratur. Prognosis keseluruhan untuk tipe ini umumnya baik, dengan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun yang dilaporkan sekitar 90%. Namun risiko kekambuhan lokal dan metastasis jauh dapat terjadi. Osteosarkoma parosteal biasanya terjadi pada metafisis tulang panjang dan aspek posterior femur distal terjadi pada sekitar 62% kasus. Secara anatomis, osteosarkoma parosteal berasal dari lapisan luar fibrosa periosteum. Pada radiografi, tampilan klasik berupa massa lobulasi dan eksofitik dengan ossifikasi padat di bagian tengah yang berdekatan dengan tulang, sedangkan rongga medulla

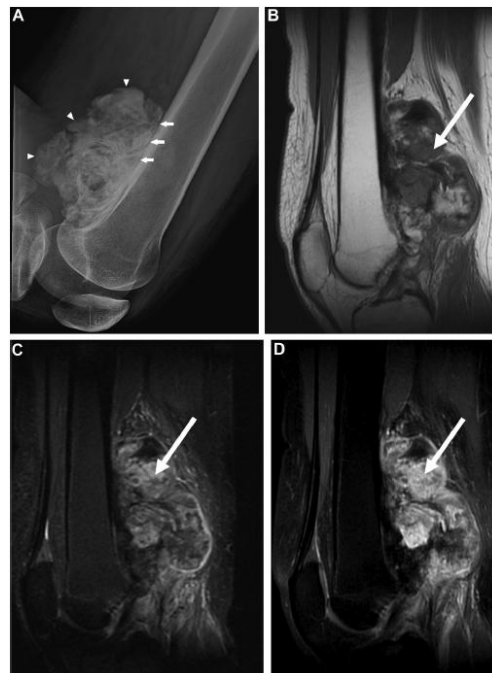
tidak terlihat. Tumor tampak terlihat seperti “ditempelkan” ke permukaan tulang yang broad-based, dengan garis lusen yang seperti memisahkan tumor dan cortex normal yang berdekatan yang juga dikenal sebagai *string sign*. Penebalan cortical dengan relative kurangnya reaksi periosteal yang agresif sering terlihat, karena perluasan focus dari bagian dalam tumor dan fusi dengan cortex. Ossifikasi biasanya terjadi pada bagian tengah tumor daripada bagian periferinya, yang membantu membedakan dengan myositis ossificans circumscripta yang memiliki ossifikasi pada periferinya. Pada pencitraan MRI, tumor yang mengalami ossifikasi sebagian besar memiliki intensitas sinyal yang rendah pada T1WI dan T2WI, mirip dengan tampilan cortex, karena kurangnya proton bergerak yang menghasilkan sinyal MRI. Ketika terdapat massa jaringan lunak yang tidak termineralisasi yang berukuran >1 cm atau lesi yang memiliki intensitas sinyal T2WI yang tinggi, kemungkinan tumor tersebut merupakan tumor high-grade (Fox & Trotta, 2013; Misaghi et al., 2018; Rothzerg et al., 2023; Yarmish et al., 2010).



Gambar 12. Ilustrasi osteosarkoma parosteal menunjukkan tumor biasanya berbentuk lobular dan muncul dari lapisan luar periosteum metafisis tulang Panjang (Yarmish et al., 2010)



Gambar 13. Seorang pria berusia 47 tahun dengan osteosarkoma parosteal (osteosarkoma high-grade) yang datang dengan Riwayat 2 bulan dengan massa nyeri yang membesar di distal posterior paha kanan. (a) Radiografi lateral genu menunjukkan massa yang berasal dari permukaan metafisis distal femur aspek posterior. Mineralisasi terutama terletak pada bagian tengah massa (panah putih). (b) Gambar CT scan non kontras irisan axial mengkonfirmasi asal massa sebagai permukaan posterior femur (panah putih) dan lebih jelas menunjukkan perluasan massa jaringan lunak (tanda Bintang) dengan mineralisasi pada centralnya. (c) Gambar MRI T1WI axial dan (d) T1WI post kontras fat-suppressed menunjukkan area mineralisasi sebagai penurunan sinyal pada kedua sequence dengan invasi minimal pada medulla (panah) (Fox & Trotta, 2013)

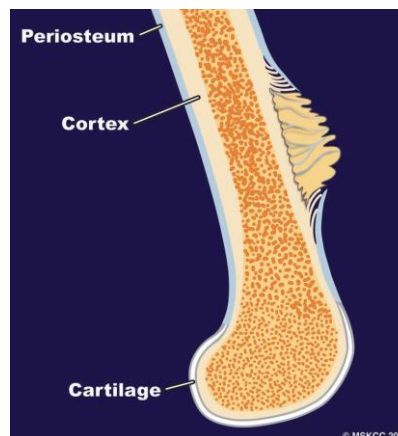


Gambar 14. Osteosarkoma parosteal pada seorang wanita berusia 33 tahun pada distal femur kiri. (A) Radiografi lateral menunjukkan massa ossifikasi klasik pada periosteum (anak panah) dengan adanya “string sign”, garis radiolusen yang memisahkan massa ossifikasi dengan cortex dibawahnya (panah). MRI irisan sagittal, massa menunjukkan sinyal heterogen dengan komponen solid yang dominant hipointens di T1WI (B), hiperintens di T2WI (C), dan penyangatan post kontras pada T1WI FS post kontras gadolinium (panah) (Lin et al., 2018)

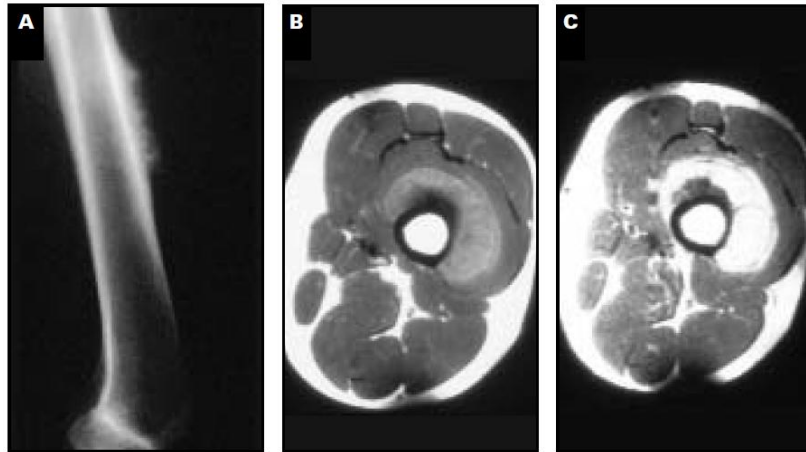
Osteosarkoma periosteal

Jenis osteosarkoma ini jarang terjadi, berasal dari lapisan dalam dari periosteum, mengandung stem cell mesenkim primitif penghasil osteoid di antara lobulus kartilago. Osteosarkoma periosteal ditandai dengan tumor dengan pertumbuhan lambat dan low-grade, yang biasanya kurang agresif dengan kecenderungan bermetastasis yang lebih rendah dibandingkan dengan subtype osteosarkoma lainnya. Prognosis subtype ini umumnya baik, dengan tingkat kelangsungan hidup keseluruhan 91% pada 5 tahun dengan penanganan pembedahan saja (Rothzerg et al., 2023).

Osteosarkoma periosteal memiliki lokasi yang khas di sepanjang diafisis tulang panjang, paling sering pada tibia. Subtipe ini berasal dari lapisan periosteum bagian dalam yang sedang beregenerasi. Temuan radiografi yang umum termasuk massa jaringan lunak dengan reaksi periosteal, biasanya lebih litik dibandingkan osteosarkoma parosteal yang menyebabkan erosi cortical dan penebalan cortical. Dapat terjadi perluasan intramedulla dari osteosarkoma periosteal namun masih dianggap jarang terjadi. Reaksi periosteal sering kali meluas secara perpendicular/tegak lurus dari cortex bagian dalam ke margin luar tumor. Matriks chondroid yang dominan dari tumor ini menghasilkan lesi yang memiliki atenuasi rendah pada pencitraan CT scan dan hiperintens pada MRI T2WI, dengan focus yang lebih kecil dengan intensitas sinyal rendah pada MRI yang merupakan matriks kalsifikasi atau reaksi periosteal hair-on-end. Edema bone marrow yang reaktif sering terjadi, tampak sebagai intensitas rendah pada T1WI dan tinggi pada T2WI atau STIR (Fox & Trotta, 2013; Yarmish et al., 2010).



Gambar 15. Ilustrasi osteosarkoma periosteal menunjukkan bahwa tumor paling sering muncul dari lapisan periosteum bagian dalam pada diafisis tulang panjang dan menunjukkan reaksi periosteal yang tegak lurus (Yarmish et al., 2010).

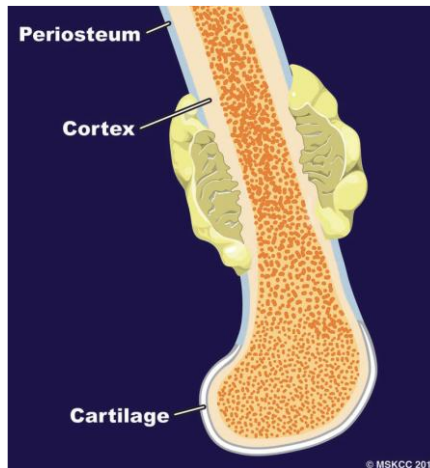


Gambar 16. Osteosarkoma periosteal. (A) radiografi lateral menunjukkan reaksi periosteal yang terlokalisasi, terputus, dan gambaran hair-on-end tanpa abnormalitas intramedulla. (B) Gambar MRI T1WI axial dan (C) T2WI yang sesuai menunjukkan hipointens yang cirumferential pada T1WI dan hiperintens pada T2WI; hal ini mengindikasikan jaringan yang mengandung air yang konsisten dengan tulang rawan (Klein & Siegal, 2006)

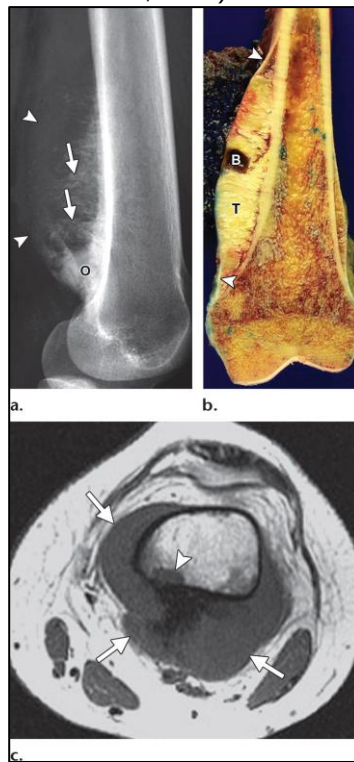
Osteosarkoma high-grade surface

Osteosarkoma high-grade surface adalah subtype osteosarkoma yang sangat langka, hanya mewakili <1% dari semua tumor. Biasanya berkembang pada permukaan tulang dari cortex luar. Tumor ini ditandai dengan tumor high-grade dengan pertumbuhan yang agresif dan kecenderungan untuk bermetastasis lebih awal (Rothzerg et al., 2023).

Pada subtype osteosarkoma high-grade surface paling umum terjadi di diafisis dan metafisis tulang panjang, dengan femur sebagai lokasi yang paling umum. Ukuran tumor biasanya besar, berkisar antara 4.5 hingga 22 cm. Pada radiografi, ossifikasi yang padat dan reaksi periosteal terlihat pada sebagian besar kasus, erosi dan penebalan cortical juga sering terlihat. Lesi tumor mengandung mineralisasi parsial dan tumor dapat meluas ke jaringan lunak disekitarnya. Tingkat invasi intramedulla bervariasi di antara beberapa studi yang dilaporkan yaitu 8-48% kasus (Misaghi et al., 2018; Yarmish et al., 2010).



Gambar 17. Ilustrasi osteosarkoma high-grade surface menunjukkan tumor berasal dari permukaan metafisis atau diafisis tulang panjang dan dapat membungkus/encase tulang secara melingkar (Yarmish et al., 2010).

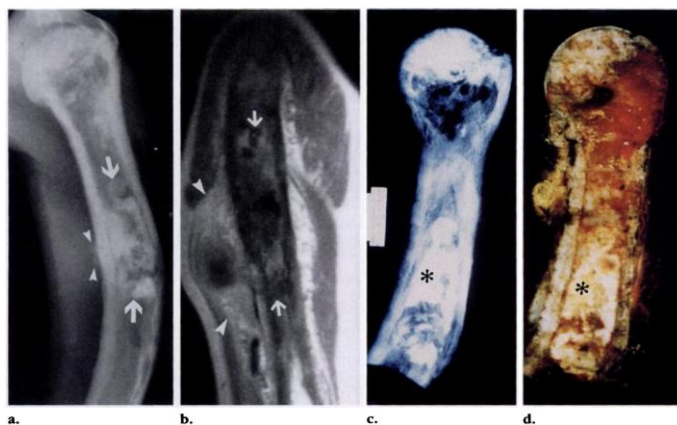


Gambar 18. Osteosarkoma high-grade surface pada Wanita berusia 19 tahun. (a) Radiografi menunjukkan ossifikasi (O) dan reaksi periosteal (panah) di dalam tumor (anak panah) di sepanjang permukaan femur bagian distal. (b) Foto specimen bidang coronal menunjukkan pengangkatan periosteum (anak panah) oleh tumor (T), (B) defek akibat biopsy. (c) MRI T1WI axial menunjukkan tumor (panah) mengelilingi femur secara circumferensial/melingkar dan menginvasi canal medulla secara fokal (kepala panah) (Yarmish et al., 2010).

Osteosarkoma sekunder

Sekitar 5% osteosarkoma adalah sekunder, yang timbul dari lesi osseus jinak yang sudah ada sebelumnya. Dalam klasifikasi WHO 2020, osteosarkoma sekunder dibagi menjadi 6 subtype, yaitu osteosarkoma pada

penyakit tulang Paget, osteosarkoma yang diinduksi radiasi, osteosarkoma terkait infark, osteosarkoma terkait osteomyelitis kronik, osteosarkoma terkait implant, dan osteosarkoma sekunder akibat fibrous dysplasia. Hingga 90% diantaranya terjadi pada penyakit Paget dengan 5-20% terjadi pada area yang sebelumnya telah di radiasi. Prognosis osteosarkoma sekunder yang terjadi akibat penyakit Paget dan post radiasi lebih buruk daripada osteosarkoma konvensional. Tumor biasanya high-grade, menghasilkan sedikit atau tidak ada mineralisasi, dan muncul pada pasien yang lebih tua dengan usia rata-rata 64 tahun. Transformasi ganas pada Paget dapat melibatkan osseus dan beregenerasi menjadi osteosarkoma dengan fraktur patologis. Pelvis dan tulang Panjang merupakan Lokasi yang paling umum untuk kasus ini. Secara radiografi, degenerasi osteosarkoma pada Paget biasanya tampak sebagai lesi litik dan tidak memiliki reaksi periosteal. Pasien dengan osteosarkoma karena memiliki riwayat radiasi dan terpapar >1000cGy, memiliki lesi yang osteoblast dan muncul >10 tahun setelah perawatan radiasi. Pada MRI, osteosarkoma yang diinduksi post radiasi biasanya menunjukkan peningkatan intensitas sinyal di T2WI. Meskipun jarang, dysplasia fibrosa, fibroma desmoplastic dan giant cell tumor pada tulang telah dilaporkan bertransformasi menjadi osteosarcoma(Fox & Trotta, 2013; Saran & Phulware, 2022).



Gambar 19. Osteosarkoma sekunder pada humerus pada Wanita berusia 77 tahun dengan penyakit Paget yang sudah berlangsung lama dan nyeri yang baru dirasakan serta adanya massa jaringan lunak. (a) Radiografi anteroposterior menunjukkan sclerosis fokal pada medulla (panah) dan kalsifikasi halus pada komponen jaringan lunak (anak panah) menunjukkan mineralisasi osteoid. (b) Gambar MRI proton density irisan sagittal menunjukkan area intraosseus (panah) dan ekstraosseus (anak panah) yang besar dari transformasi ganas. (c) Radiografi dan (d) foto specimen yang dibedah secara coronal menunjukkan osteoid pada medulla dan jaringan lunak (*) pada osteosarcoma (Mark D. Murphey et al., n.d.)

2.1.1. Pencitraan Radiologi

Terdapat beberapa modalitas pencitraan yang dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis osteosarkoma, yaitu :

Radiografi Konvensional

Radiografi konvensional merupakan pemeriksaan pencitraan awal untuk pasien yang dicurigai dengan tumor tulang primer dan biasanya cukup untuk menegakkan diagnosis, namun modalitas pencitraan tambahan sangat penting dalam penentuan stadium dan perencanaan penanganan dan terapi pada kasus osteosarkoma. Gambaran radiologis yang khas yaitu gambaran sunburst, reaksi periosteal berupa penonjolan periosteal dengan membentuk *Codman's triangle*, pembentukan tulang baru pada jaringan lunak bersama dengan pola destruksi tulang yang permeatif dan ciri-ciri lainnya untuk jenis osteosarkoma tertentu (Fox & Trotta, 2013; Kundu, 2014).

Computed Tomography (CT) Scan

Modalitas CT Scan paling baik menunjukkan mineralisasi tumor, terutama jika minimal, dan dapat menunjukkan perluasan tumor ke dalam jaringan lunak. Perdarahan, nekrosis, dan komponen tumor yang tidak termineralisasi, chondroblastic atau fibroblastic akan muncul sebagai area dengan atenuasi rendah. CT scan juga lebih jelas dalam mendeteksi fraktur patologis. Pemeriksaan CT Scan juga merupakan modalitas terbaik untuk mendeteksi metastasis paru, yang menyumbang >80% dari semua metastasis osteosarkoma dan terdapat pada diagnosis awal pada 14% kasus. Jumlah nodul dan lobus paru yang lebih banyak terlibat berkorelasi dengan penurunan kelangsungan hidup pasien osteosarcoma (Fox & Trotta, 2013; Kundu, 2014).

Magnetic Resonance Imaging (MRI)

MRI merupakan modalitas yang paling akurat untuk menentukan batas-batas tumor di dalam dan di luar tulang. MRI harus mencakup seluruh tulang yang terlibat dengan satu sendi di atas dan di bawahnya sehingga tidak ada lesi yang terlewatkan pada tulang yang sama dan diseluruh sendi. MRI secara akurat dan tepat menggambarkan (1) luasnya tumor ke dalam jaringan lunak dan canal medulla, (2) keterlibatan sendi, (3) penjarangan lesi melalui dan/atau di sekitar growth plate, (4) lesi yang terlewatkan pada tulang yang sama dan melintasi sendi pada tulang lainnya, (5) proximity dan/atau *encasement* bundel neurovascular oleh tumor (Kundu, 2014).

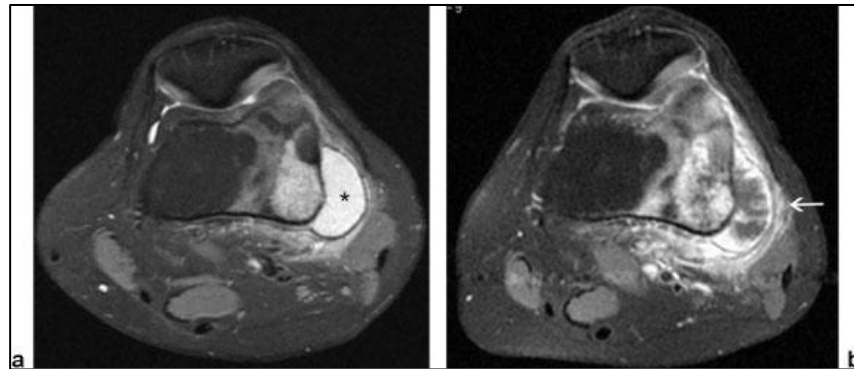
MRI digunakan untuk menentukan staging osteosarkoma dan harus dilakukan sebelum biopsi percutaneus karena dapat membantu mengidentifikasi area tumor yang masih viable dan matriks termineralisasi. Pencitraan pada bidang axial dan pada bidang yang paling baik menunjukkan long axis tumor (baik coronal maupun sagittal) harus dilakukan dengan menggunakan sequence T1WI, T2WI *fat-suppressed* (T2 FS) atau *short tau inversion recovery* (STIR), dan T1WI post kontras *fat-suppressed*. Pada MRI, sinyal T1WI hipo- atau isointense dan menyangat post kontras atau hiperintens pada T2WI menunjukkan keterlibatan sumsum. Gambar T1WI lebih akurat daripada STIR dalam memprediksi keterlibatan medulla dengan beberapa kasus dilaporkan bahwa T1WI dapat memprediksi perluasan osteosarkoma ke intrameduler hingga 2 mm (Kundu, 2014).

Baru-baru ini MRI juga dilakukan untuk menilai respons kemoterapi karena neo-angiogenesis yang menurun setelah kemoterapi, terjadi nekrosis, dan ukuran tumor yang mengecil dengan kapsulasi yang lebih baik. Hal ini dilakukan dengan melakukan MRI difusi dan penyangatan kontras. Karena temuan MRI yang tidak spesifik, maka hasil MRI harus selalu dikaitkan dengan radiografi konvensional pasien (Kundu, 2014).



Gambar 20. Seorang anak perempuan berusia 10 tahun dengan osteosarkoma konvensional yang mengalami nyeri lutut kanan, bengkak, dan penurunan berat badan. (a) Radiografi anteroposterior dan (b) lateral menunjukkan massa yang besar dengan mineralisasi intraosseus yang luas dan reaksi periosteal yang agresif yang khas yaitu pola sunburst (panah putus-putus) dan *Codman's triangle* (panah). (c) CT non kontras axial dan

(d) MRI T1 *Fat Suppression* post kontras dengan jelas menggambarkan reaksi periosteal sunburst di dalam massa jaringan lunak yang besar (tanda panah) (Fox & Trotta, 2013)



Gambar 21. Seorang wanita berusia 21 tahun dengan osteosarkoma chondroblastik high-grade yang datang dengan nyeri lutut kiri yang memburuk selama 3 bulan. (a) MRI STIR axial menunjukkan peningkatan heterogenitas dan penurunan sinyal pada condylus lateral femur dengan peningkatan sinyal yang difus pada bagian extraosseus tumor (tanda bintang). (b) T1WI FS post kontras menunjukkan penyangatan heterogen pada condylus lateral femur yang dilaporkan terkait dengan area komponen osseus dan chondroid. Komponen jaringan lunak extraosseus menunjukkan peningkatan penyangatan perifer (rim enhancement) dan septum (panah) (Fox & Trotta, 2013)

Imaging	Bone destruction	Periosteal reactions	Size of range	Soft tissue masses	Tumor bone	Codman triangles
X-rays	++	++++	++	++	++	++++
CT	++++	+	++++	+++	++++	++
MRI	++++	++	++++	++++	++++	++

Tabel 1. Perbandingan modalitas pencitraan pada osteosarkoma (Zhao et al., 2021)

2.2.7 Staging

Sistem staging yang umum untuk tumor tulang malignant adalah : sistem Enneking untuk menentukan staging tumor musculoskeletal malignant dan sistem *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* untuk menentukan staging sarcoma tulang. Sistem Enneking didasarkan pada tingkat histologis tumor, perluasan tumor dan ada tidaknya metastasis. Lesi low grade adalah stage-I, terdiferensiasi dengan baik, memiliki sedikit mitosis dan hanya menunjukkan atipia sitologi moderate dengan risiko metastasis yang rendah (< 25%). Lesi high grade adalah stage-II yang berdiferensiasi buruk, memiliki tingkat mitosis yang tinggi, dan rasio sel terhadap matrix yang tinggi. Atas dasar keterlibatan kompartemen anatomi, dibagi lagi menjadi A dan B. Stage-IA dan IIA berada dalam kompartemen yang terbatas jelas (intrakompartemen) dan lesi stage-IB dan IIB meluas di luar kompartemen asal (extrakompartemen). Stage-III adalah lesi dengan metastasis (kelenjar getah bening atau metastasis jauh) terlepas dari ukuran dan gradenya (Durfee et al., 2016; Kundu, 2014).

Stage	Grade	Site	Metastasis
IA	Low	Intracompartmental	None
IB	Low	Extracompartmental	None
IIA	High	Intracompartmental	None
IIB	High	Extracompartmental	None
III	Any	Any	Regional or distant metastasis

Tabel 2. Sistem Enneking untuk menentukan stadium tumor muskuloskeletal malignant (Kundu, 2014)

Sistem AJCC untuk sarcoma tulang didasarkan pada tingkat tumor, ukuran, lokasi dan metastasis. Tumor stage-I adalah tumor low grade dan stage-II adalah tumor high grade, yang dibagi lagi berdasarkan ukuran tumor. Stage I-A dan II-A berukuran 8 cm atau kurang pada pengukuran linier terbesarnya, stage I-B dan II-B berukuran lebih besar dari 8 cm. Tumor stage III memiliki “skip metastasis”, yang didefinisikan sebagai lesi putus-putus/*discontinued* pada tulang yang sama. Stage IV-A melibatkan metastasis paru, sedangkan stage IV-B melibatkan metastasis non pulmo. Stage IV dibagi lagi karena pasien dengan metastasis non pulmo dari osteosarkoma memiliki prognosis yang lebih buruk daripada yang hanya memiliki metastasis paru (Durfee et al., 2016; Kundu, 2014).

Stage	Grade	Size	Metastasis
I-A	Low	<8 cm	None
I-B	Low	>8 cm	None
II-A	High	<8 cm	None
II-B	High	>8 cm	None
III	Any	Any	Skip metastasis
IV-A	Any	Any	Pulmonary metastasis
IV-B	Any	Any	Nonpulmonary metastasis

Tabel 3. Sistem AJCC untuk staging sarcoma tulang (Kundu, 2014)

2.2.8 Prognosis

Tingkat kelangsungan hidup untuk pasien dengan osteosarkoma meningkat setelah diperkenalkannya kemoterapi. Saat ini, tingkat kelangsungan hidup 5 tahun untuk semua kelompok pasien dengan osteosarkoma high-grade adalah 60-66%, tetapi sangat bergantung pada staging saat diagnosis. Pasien dengan penyakit terlokalisasi memiliki tingkat kelangsungan hidup 5 tahun hingga 60-78%, namun menurun menjadi 20-30% pada pasien yang memiliki metastasis. Prediktor kelangsungan hidup yang buruk lainnya adalah peningkatan ukuran tumor, peningkatan serum alkali phosphatase, lokasi axial dan osteosarkoma sekunder. Usia yang lebih tua memiliki prognosis yang lebih buruk, dikaitkan dengan penurunan respons dan toleransi terhadap kemoterapi. Osteosarkoma

low-grade, termasuk parosteal dan periosteal, memiliki prognosis yang jauh lebih baik daripada tipe konvensional high-grade. Kelangsungan hidup 5 tahun dari tipe periosteal sekitar 83%, dan tipe parosteal dilaporkan sebesar 91%. Hal ini terutama disebabkan oleh rendahnya tingkat metastasis (Durfee et al., 2016).

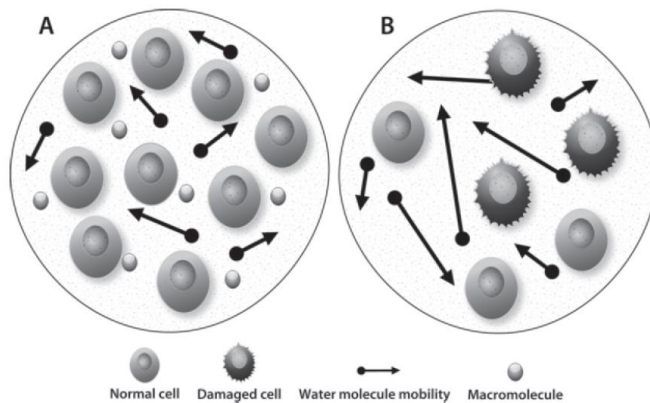
2.3 Diffusion Weighted Imaging – Apparent Diffusion Coefficient (DWI-ADC) MRI

Pencitraan resonansi magnetik (MRI) memainkan peran penting dalam karakterisasi lesi musculoskeletal, terutama dalam menentukan komposisi lesi, perluasan, keterlibatan kompartemen, dan hubungan ke viscera dan neurovaskular yang berdekatan. Pencitraan MRI konvensional bergantung terutama pada interpretasi kualitatif variasi dalam sifat relaksasi T1 dan T2 normal dan patologis jaringan. Namun, ada banyak tumpang tindih dalam karakteristik sinyal neoplasma (baik jinak dan ganas) dan lesi reaktif atau inflamasi non-neoplastik. Selain itu, seringkali sulit untuk membedakan tumor hiperintens dari edema peritumoral reaktif dengan fluid-sensitive sequence. Akibatnya, karakteristik penyangatan setelah pemberian bahan kontras adalah komponen kunci dari penilaian pencitraan MRI konvensional massa dalam hal membedakan tumor padat dari kista, menggambarkan batas massa, dan menentukan jumlah nekrosis tumor. Namun, penambahan bahan kontras memerlukan akses intravena, relatif dikontraindikasikan pada pasien hamil, dan mungkin dilarang oleh alergi terhadap bahan kontras atau karena fungsi ginjal yang buruk atau memburuk karena risiko fibrosis sistem nefrogenik (Subhawong et al., 2014).

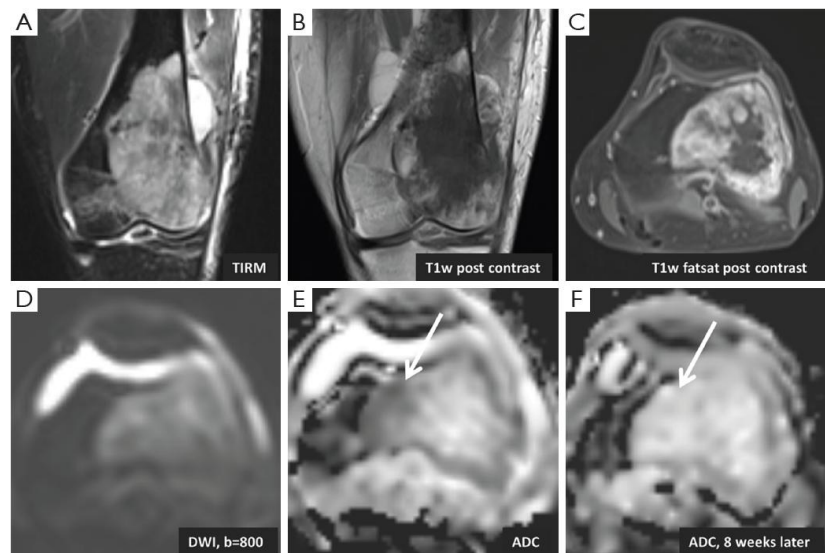
Sekitar 60%-70% tubuh terdiri dari air. Difusi adalah gerakan acak Brownian (*Brownian motion*) dari molekul-molekul yang digerakkan oleh energi panas. Pada media yang sangat homogen, difusi bersifat acak dan isotropic, yaitu probabilitas yang sama ke segala arah. Namun dalam lingkungan tubuh manusia yang kompleks, air terbagi antara sel dan kompartemen ekstraseluler. Molekul air pada ekstraseluler mengalami difusi yang relatif bebas, sedangkan molekul intraseluler menunjukkan difusi yang terbatas yang disebut “restricted diffusion”. Gerakan Brownian dipengaruhi oleh lingkungan jaringan lokal dan adanya penghalang. Jaringan tubuh manusia yang berbeda memiliki arsitektur seluler yang khas dan proporsi kompartemen intra dan ekstraseluler, dan karenanya memiliki sifat difusi yang khas. Proporsi relatif dari distribusi air diantara kompartemen-kompartemen ini dipengaruhi oleh proses patologis. Misalnya pada keganasan tingkat tinggi dan jaringan yang mengalami infark akut, proporsi

intraseluler meningkat sehingga difusi menjadi relatif lebih terbatas. Tumor umumnya memiliki sifat restricted diffusion dibandingkan jaringan sehat karena nucleus yang membesar dan peningkatan selularitas yang mengakibatkan penurunan volume ekstraseluler. Restricted diffusion menyebabkan peningkatan intensitas sinyal pada DWI dan penurunan intensitas sinyal pada peta ADC. DWI memberikan informasi kualitatif dan kuantitatif mengenai sifat difusi (Baliyan et al., 2016).

Diffusion-Weighted Imaging (DWI) adalah teknik pencitraan MRI tanpa menggunakan bahan kontras dengan berdasarkan lingkungan mikro jaringan yang mempengaruhi Gerakan Brownian air, juga merupakan satu-satunya metode pencitraan yang secara non-invasif dapat mengukur karakteristik difusi lokal molekul air secara in vivo, sehingga membantu dalam analisis karakteristik jaringan berdasarkan difusi air dalam jaringan. DWI dibuat dengan menerapkan gradient yang peka dengan difusi pada T2WI, dimana parameter gradient peka ditentukan oleh b-value. Dengan b-value 0, gambar muncul sebagai T2WI dan peningkatan progresif dalam b-value mulai menekan efek perfusi, dengan hanya jaringan yang sangat seluler yang tetap terang pada b-value yang tinggi. Sinyal hiperintens pada DWI sesuai dengan area dimana gerakan air terbatas dan tidak dapat keluar dari bidang gambar. Karena cairan ekstraseluler kurang terbatas dibandingkan dengan gerakan cairan intraseluler, maka semakin banyak cairan ekstraseluler akan mengakibatkan penurunan intensitas sinyal. Sebaliknya, peningkatan intensitas sinyal berkorelasi dengan peningkatan selularitas jaringan, karena gerakan cairan intraseluler terhambat oleh organel. Karena adanya dugaan korelasi antara selularitas dan agresivitas biologis, DWI memiliki potensi untuk membantu diferensiasi fitur histologis jinak dan ganas serta untuk meningkatkan evaluasi radiologis respons terapi pada pasien. Pada sistem musculoskeletal, DWI telah diaplikasikan untuk mengkarakterisasi neoplasma jaringan lunak primer, mendeteksi metastasis osseus, dan untuk menilai respon terapi (Bhojwani et al., 2015; Subhawong et al., 2014).



Gambar 22. Mekanisme difusi. (A) Ilustrasi lingkungan mikro dengan mobilitas molekul air yang terbatas (*restricted diffusion*) karena jumlah sel yang lebih banyak, membrane sel yang utuh, sel yang distended, ruang ekstraseluler yang berkurang, dan molekul yang besar. (B) Ilustrasi lingkungan mikro dengan mobilitas molekul air yang meningkat karena jumlah sel yang lebih sedikit, membrane sel yang rusak, ruang ekstraseluler yang membesar, dan tidak adanya molekul besar (Chavhan et al., 2014).

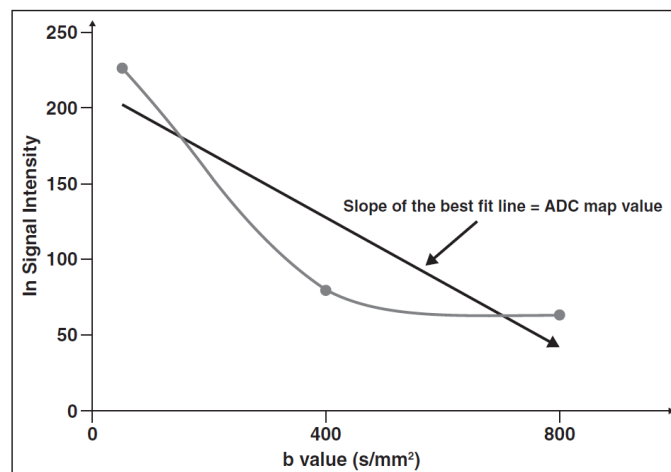


Gambar 23. Osteosarcoma pada seorang wanita berusia 24 tahun. (A-C) MRI konvensional menunjukkan massa solid osseus pada condyles lateral femur kiri dengan lesi hiperintens di T1WI, massa jaringan lunak ekstraosseus, dan penyangatan perifer post kontras. (D) DWI menunjukkan hiperintens pada massa dibandingkan dengan tulang normal pada condyles medial. Nilai ADC rendah pada perifer massa terutama sisi medial (E, panah putih). Setelah kemoterapi awal 8 minggu, nilai ADC dari sisi medial telah meningkat menunjukkan selularitas yang lebih rendah dan menunjukkan respon baik dari terapi (F, panah putih) (Bhojwani et al., 2015).

Sequence echo-planar spin-echo (EPI) merupakan sequence DWI yang paling sering digunakan dalam penggunaan klinis karena kemampuannya untuk memperoleh data dengan cepat dalam satu kerangka waktu. Secara singkat, terdapat 2 pulse gradient simetris diterapkan di sekitar 180° *refocusing pulse*. Pulse pertama men-*dephase* proton statis dan bergerak, dan pulse kedua hanya men-*rephase* putaran statis. Karena proton yang bergerak tidak difokuskan kembali, pelemahan sinyal terjadi pada jaringan dengan lebih banyak air yang

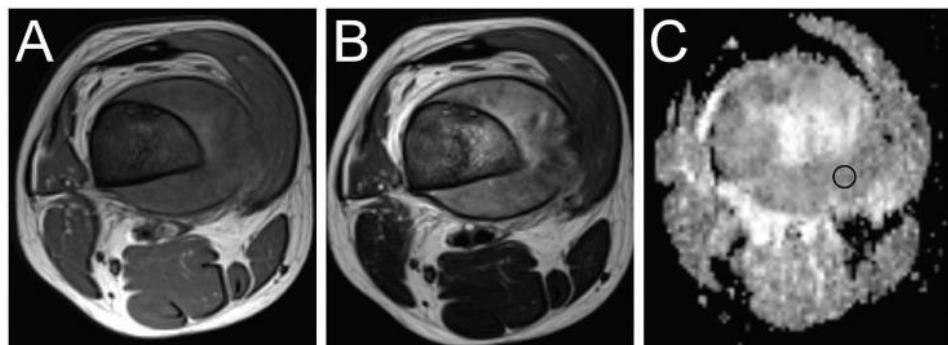
bebas sehingga difusi menjadi lebih cepat. Lebih jauh lagi, terdapat kehilangan sinyal secara eksponensial saat gradien difusi bertambah kuat. Pelemahan sinyal dari difusi bebas ini dikuantifikasi sebagai ADC. Apparent Diffusion Coefficient (ADC) adalah ukuran kuantitatif dari gerakan ini : nilai ADC yang rendah pada tumor mencerminkan area restricted diffusion karena banyaknya membrane sel, dan nilai ADC yang tinggi diamati pada area aseluler yang non restricted diffusion. Proton dalam lingkungan seluler yang lebih terbatas dan padat menunjukkan lebih sedikit kehilangan sinyal daripada proton yang bergerak bebas dan oleh karena itu memiliki nilai ADC yang relative lebih rendah. Tingkat pelemahan sinyal yang dihasilkan dari komponen perfusi lebih kuat pada kekuatan gradien yang lebih rendah (*b-values*). Sensitivitas difusi terkait dengan parameter tertentu, yaitu *b-value*, yang bervariasi berdasarkan amplitud gradient, durasi gradient dan waktu diantara dua gradient (Messina et al., 2020; Subhawong et al., 2014).

Nilai ADC (*ADC value*) mencerminkan seberapa besar penurunan intensitas sinyal yang terjadi dengan meningkatnya kekuatan gradien dalam ROI (*region of interest*) tertentu. ADC value didefinisikan sebagai kemiringan penurunan logaritmik dalam intensitas sinyal antara dua atau lebih *b-value*. ADC value dihasilkan berdasarkan pixel per pixel, dan nilai minimum, maximum dan mean yang dapat diukur, biasanya dinyatakan sebagai milimeter persegi per detik (mm^2/s). *b-value* merupakan parameter yang dipilih untuk kinerja DWI dan menjelaskan beberapa istilah gradient yang menggambarkan bagaimana difusi mempengaruhi intensitas sinyal (Subhawong et al., 2014).

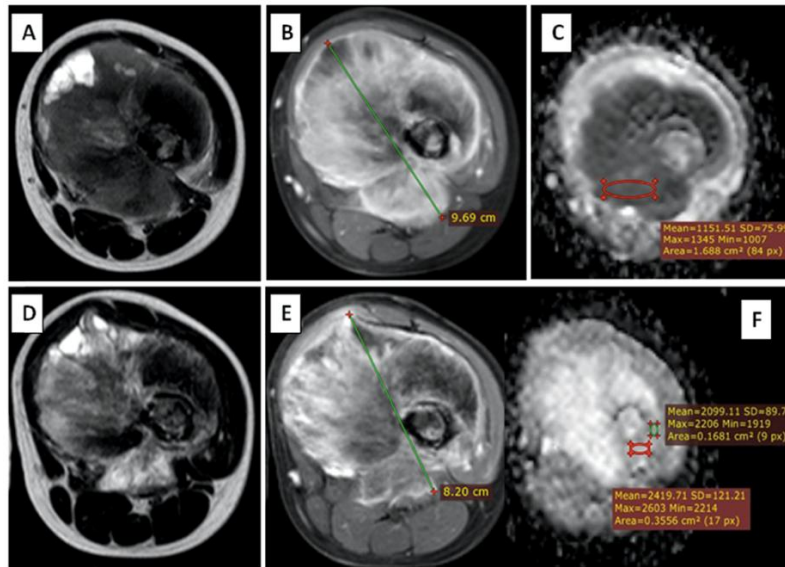


Gambar 24. Grafik menunjukkan nilai peta ADC yang dihitung dengan menyesuaikan regresi linier dari intensitas sinyal versus *b-value* yang berbeda pada DWI. Nilai ADC adalah negatif dari kemiringan garis yang dipasang. Nilai peta ADC umumnya lebih tinggi (kemiringannya lebih tajam) untuk tumor jinak daripada ganas (Subhawong et al., 2014).

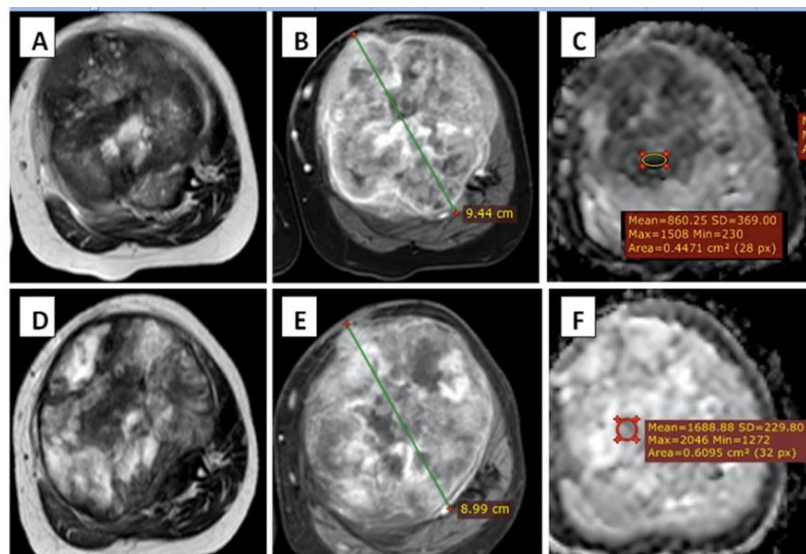
DWI dan ADC dapat dianalisis baik secara kualitatif maupun kuantitatif. Secara umum, air yang bebas menyebabkan intensitas sinyal yang lebih tinggi pada peta ADC daripada jaringan seluler. Hal ini terlihat secara kualitatif sebagai penurunan intensitas sinyal yang tinggi pada DWI dengan b-value yang lebih tinggi secara berturut-turut untuk jaringan yang mengandung lebih banyak air bebas. Penurunan intensitas sinyal yang tajam akan terlihat sebagai intensitas sinyal yang rendah pada peta ADC yang sesuai. Secara kuantitatif, tidak ada metode standar untuk mengukur nilai ADC dalam hal seberapa besar seharusnya ROI, area penempatan ROI pada lesi, atau standar mean, minimum atau maximum nilai ADC yang seharusnya dilaporkan. Nilai ADC minimum mungkin lebih akurat menunjukkan sifat lesi karena secara teoritis mencerminkan area dengan selularitas tertinggi, sedangkan bagian tumor yang nekrotik akan meningkatkan mean ADC dan pada lesi sehingga menyebabkan estimasi yang terlalu rendah pada jaringan yang masih baik. Studi yang dilakukan Subhawong, *et al* merekomendasikan penempatan ROI yang mencakup sebanyak mungkin lesi di area yang dianggap memiliki ADC paling rendah (dan mungkin sebagian besar jaringan seluler) dan pengukuran minimum dan mean nilai ADC. Nilai ADC pada osteosarkoma umumnya rendah, meskipun terdapat variabilitas tertentu terkait dengan karakteristik histopatologi yang berbeda, dengan komponen tumor seluler solid menunjukkan nilai ADC yang lebih rendah dibandingkan dengan bagian nekrotik (Messina et al., 2020; Subhawong et al., 2014).



Gambar 25. Osteosarkoma fibroblastic femur distal pada anak laki-laki berusia 15 tahun. Dengan menggunakan gambar (a) T1WI dan (b) T2WI axial sebagai referensi, ROI circular ditempatkan pada (c) peta ADC. Nilai mean ADC rendah pada $1.36 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (Wang et al., 2017)



Gambar 26. Anak perempuan 7 tahun dengan osteosarkoma di femur kiri. Gambar MRI (a-c) sebelum dan (d-f) setelah kemoterapi. (a) T2WI dan (b) T1WI axial post kontras menunjukkan lesi infiltratif intra medula femur kiri dengan massa jaringan lunak melingkar yang menimbulkan sinyal heterogen pada T2 dan penyangatan post kontras yang heterogen. (c) Peta ADC menunjukkan restricted diffusion dengan nilai mean ADC dari ROI yang paling restricted (mean, $1.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). (d) Follow up T2WI dan (e) T1-WI axial dengan kontras menunjukkan regresi ukuran minimal dengan penyangatan heterogen. (f) Peta ADC follow up menunjukkan peningkatan nilai ADC (mean, $2.30 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) yang menunjukkan respons terapi yang baik (Raafat et al., 2021).



Gambar 27. Laki-laki 22 tahun dengan osteosarkoma di tibia proximal kiri. Gambar MR (a-c) sebelum dan (d-f) setelah kemoterapi. (a) T2WI dan (b) T1WI axial post kontras menunjukkan lesi infiltratif intramedula tibia proximal kiri yang berhubungan dengan komponen jaringan lunak ekstra osseus. Intensitas sinyal T2 yang tinggi dan penyangatan post kontras yang heterogen dengan area nekrosis dan degenerasi kistik. (c) Peta ADC menunjukkan restricted diffusion lesi yang tidak merata dengan nilai mean ADC (mean, $0.86 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). (d) Follow up T2WI dan (e) T1WI axial post kontras menunjukkan sedikit regresi ukuran dengan penyangatan kontras yang lebih sedikit. (f) Peta ADC follow up menunjukkan peningkatan nilai ADC (mean, $1.68 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) yang menunjukkan respons terapi yang baik (Raafat et al., 2021).

2.4 Bone-RADS

Evaluasi potensi lesi tulang neoplastik bergantung pada pemeriksaan ketat terhadap beberapa fitur radiografi utama yang membantu memprediksi aktivitas biologis dan risiko keganasan. Fitur radiografi lainnya berkontribusi pada pertimbangan diferensial diagnostik, asal sel tumor, dan histopatologi. Fitur radiografi berbasis bukti yang dapat memprediksi risiko diberi nilai poin, yang dijumlahkan untuk menghasilkan total poin. Nilai poin individu untuk setiap fitur radiografi ditetapkan berdasarkan konsensus oleh pendapat ahli dari komite dan akan mendapatkan manfaat dari validasi di masa depan. Total poin dikonversi menjadi skor Bone-RADS (1-4) untuk menyatakan risiko dan membantu menentukan penatalaksanaan yang tepat. Sistem penilaian Bone-RADS mencakup empat tingkat risiko—sangat rendah, rendah, menengah, dan tinggi—dengan skor 1, 2, 3, dan 4 yang menunjukkan peningkatan risiko keganasan sekaligus memberikan anjuran pengelolaan yang selaras dengan risiko (Caracciolo et al., 2023).

Gambaran radiografi utama yang termasuk dalam sistem penilaian Bone-RADS yang dapat memprediksi risiko keganasan meliputi: (1) margin, atau zona transisi; (2) pola reaksi periosteal; (3) kedalaman erosi endosteal; (4) ada tidaknya fraktur patologis; dan (5) ada tidaknya massa jaringan lunak. Setelah penilaian risiko, fitur pencitraan tambahan seperti radiodensitas, matriks internal, dan lokasi dapat membantu memprediksi histopatologi (Caracciolo et al., 2023).

Margin	Periosteal Reaction	Endosteal Erosion	Pathological Fracture	Extra-Osseous Soft Tissue Mass	History of Primary Cancer
IA = 1	None = 0	Mild = 0	No = 0	No = 0	No = 0
IB = 3	Nonaggressive = 2	Moderate = 1	Yes = 2	Yes = 4	Yes = 2
II = 5	Aggressive = 4	Deep = 2			
IIIA-C = 7					

IA = geographic well-defined lesions with marginal sclerosis; IB = geographic well-defined lesions without marginal sclerosis; II = geographic lesions with ill-defined margins, originally designated IC by Lodwick, found to carry an intermediate risk of malignancy (approximately 50%); IIIA-C = lesions with changing margins (IIIA), nongeographic margins with moth-eaten or permeative osteolysis (IIIB), and radiographically occult lesions with invisible margins (IIIC) identified by other imaging modalities.

Tabel 4. Penilaian radiografi yang digunakan untuk memprediksi malignansi (Caracciolo et al., 2023)

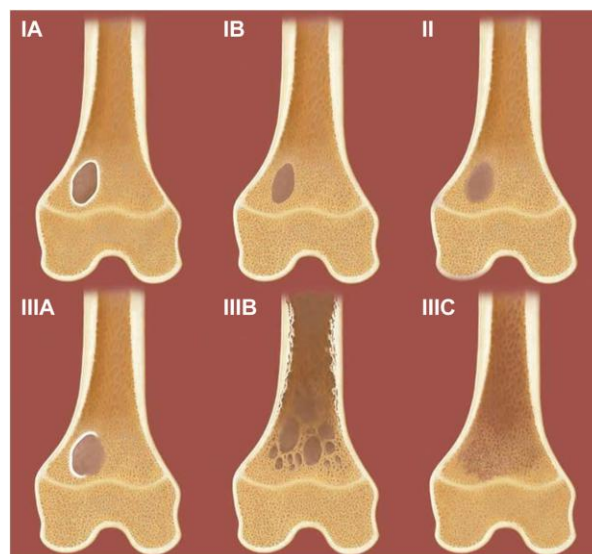
Point Total	Bone-RADS Score	Description
NA	0	Incompletely characterized
1-2	1	Very low risk—very likely benign
3-4	2	Low risk—probably benign
5-6	3	Intermediate risk—potentially malignant
7 or greater	4	High risk—highly suspicious for malignancy

Bone-RADS = Bone Reporting and Data System; NA = not applicable.

Tabel 5. Klasifikasi risiko keganasan (Caracciolo et al., 2023)

Margin

Margin lesi telah lama menjadi fitur penting dalam penilaian radiografi lesi tulang osteolitik, sebagai prediktor biologi dan laju pertumbuhan tumor. Lodwick *et al* mengusulkan sistem penilaian untuk lesi tulang osteolitik sebagai gambaran laju pertumbuhan tumor, dan bahkan risiko keganasan. Penetapan tingkat keganasan digunakan untuk menunjukkan lesi mana yang dapat di observasi secara aman dan mana yang harus dibiopsi. Pola osteolisis dan margin tumor membentuk dasar dari sistem penilaian Lodwick-Madewell, yang mengklasifikasikan lima grade, yaitu geografis dan berbatas tegas dengan margin sclerosis (IA) atau tanpa margin sclerosis (IB), geografis namun berbatas tidak tegas (IC), dan non geografis dengan moth-eaten (II) atau permeatif (III). Caracciolo *et al* mengusulkan sistem penilaian yang dimodifikasi diterapkan pada 183 lesi tulang osteolitik dengan berbagai macam diagnosis histopatologi jinak dan ganas. Sistem ini mengklasifikasikan lesi grade I sebagai lesi geografis yang berbatas tegas dengan margin sclerosis (IA) atau tanpa margin sclerosis (IB), mirip dengan klasifikasi asli Lodwick, dengan risiko keganasan yang rendah (< 10%). Lesi grade II sebagai lesi geografis yang berbatas tidak tegas, yang awalnya disebut IC oleh Lodwick, dengan risiko keganasan menengah (sekitar 50%). Lesi grade III ditemukan terdapat peningkatan risiko keganasan (> 80%) dan termasuk lesi dengan margin yang bervariasi (IIIA), margin non geografis dengan osteolisis moth-eaten atau permeatif (IIIB), dan lesi yang terlihat samar secara radiografi dengan margin yang tidak terlihat jelas (IIIC). Sistem penilaian ini digunakan dalam sistem scoring Bone-RADS (Caracciolo *et al.*, 2023).

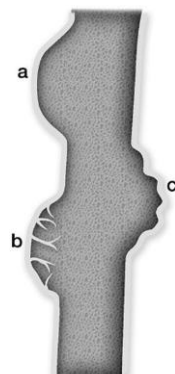


Gambar 28. Sistem pengelompokan dan manajemen risiko tumor tulang: pedoman konsensus dari Bone-RADS. Ilustrasi sistem penilaian Lodwick-Madewell yang

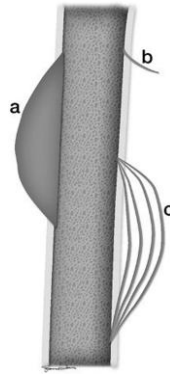
dimodifikasi untuk margin lesi tulang. IA = lesi geografis yang berbatas tegas dengan margin sclerosis; IB = lesi geografis yang berbatas tegas tanpa margin sclerosis; II = lesi geografis dengan batas tidak tegas, yang pada awalnya ditetapkan sebagai IC oleh Lodwick, yang ditemukan memiliki risiko keganasan menengah (sekitar 50%); IIIA = lesi dengan margin yang bervariasi; IIIB = margin non geografis dengan osteolisis moth-eaten atau permeatif; IIIC = lesi yang terlihat samar secara radiografi dan margin yang tidak terlihat jelas (Caracciolo et al., 2023)

- Reaksi periosteal

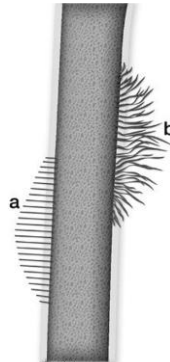
Reaksi periosteal terjadi sebagai akibat dari kekuatan mekanik eksternal atau intrinsik yang terjadi pada tulang cortical dan merupakan proses tulang merespon stress/tekanan, yang dikenal sebagai Hukum Wolff, yang menyatakan bahwa pola reaksi periosteal merupakan hasil dari durasi atau laju perubahan dan intensitas faktor pemicu. Neoplasma yang indolent dan tumbuh lambat memungkinkan remodeling cortical untuk mengimbangi pertumbuhan tumor sehingga menghasilkan reaksi periosteal yang halus, bergelombang, atau solid/padat. Neoplasma yang agresif dan ganas biasanya berkembang lebih cepat daripada respon tulang yang menjadi host, sehingga menghasilkan reaksi periosteal yang ireguler atau kompleks. Reaksi periosteal harus diklasifikasikan sebagai indolent/non agresif atau agresif, bukan jinak atau ganas. Sistem yang pertama kali dijelaskan pada tahun 1981 oleh Ragsdale *et al* untuk reaksi periosteal masih digunakan hingga saat ini. Ketika menginterpretasikan reaksi periosteal, cortex tulang harus dikategorikan sebagai remodeling atau terdapat reaksi periosteal. Remodeling cortical merupakan ciri khas lesi tulang yang indolent (tidak aktif). Ketika cortex asli masih ada, pola reaksi periosteal membantu memprediksi agresivitas lesi yang mendasarinya (Caracciolo et al., 2023).



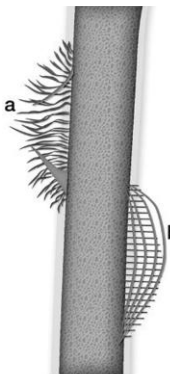
Gambar 29. Pola remodeling tulang yang non-agresif – cortex asli secara perlahan digantikan oleh lapisan cortex tipis, atau neocortex, karena resorpsi endosteal dan pembentukan tulang baru periosteal secara bertahap. (a) Lapisan cortical yang halus. (b) lapisan cortical yang bergerigi dan bersepta. (c) Lapisan cortical yang lobulated (Caracciolo et al., 2023).



Gambar 30. Pola reaksi periosteal dengan cortex asli yang masih intact. (a) Lapisan pembentukan tulang baru periosteal yang solid, khas dari lesi indolent. (b) Codman's angle, elevasi yang membentuk sudut lancip pada periosteum yang terganggu, khas dari tumor tulang agresif dengan adanya massa extra-osseus yang terangkat dan menembus permukaan periosteum. (c) Reaksi periosteal yang lamellar (berlapis-lapis) atau "onion skin", seringkali terlihat pada etiologi yang agresif, termasuk neoplasma ganas seperti Ewing sarcoma, namun juga etiologi jinak seperti osteomyelitis (Caracciolo et al., 2023).



Gambar 31. Pola reaksi periosteal yang agresif. (a) Reaksi periosteal yang spiculated parallel, atau "hair-on-end", sering terlihat pada osteosarkoma. (b) Reaksi periosteal spiculated divergent, atau "sunburst", juga merupakan ciri khas dari neoplasma agresif (Caracciolo et al., 2023).



Gambar 32. Pola reaksi periosteal yang complex atau campuran sering terlihat pada tumor dengan tingkat pertumbuhan yang bervariasi seperti yang terlihat pada transformasi malignant dari tumor tulang jinak yang sudah ada sebelumnya. (a) Reaksi periosteal spiculated divergent dengan Codman's angle. (b) Reaksi periosteal lamellar dan spiculated parallel (Caracciolo et al., 2023).

- Erosi endosteal

Tekanan endosteal dari lesi tulang medula sering menyebabkan erosi endosteal, atau endosteal scalloping. Derajat erosi diklasifikasikan sebagai

ringan, sedang, dan berat (grade 1, 2 dan 3) dan relatif terhadap ketebalan cortical. Grade 1 atau ringan dianggap kurang dari sepertiga ketebalan cortical, grade 2 atau sedang adalah antara satu hingga dua pertiga ketebalan cortical, dan grade 3 atau berat yaitu lebih besar dari dua pertiga ketebalan cortical atau gangguan cortical. Derajat atau kedalaman scalloping yang lebih besar menunjukkan peningkatan aktivitas biologis dan peningkatan risiko keganasan (Caracciolo et al., 2023).

- **Fraktur patologis**

Fraktur patologis dapat terjadi pada tumor tulang jinak dan ganas primer dan sekunder, namun risiko fraktur paling besar terjadi pada kondisi penyakit metastasis. Fraktur patologis memiliki implikasi klinis negatif yang signifikan, termasuk nyeri, berkurangnya fungsi anggota tubuh, dan penurunan kelangsungan hidup. Meskipun insiden fraktur patologis akibat keganasan tulang primer lebih rendah daripada penyakit metastasis, fraktur sering dikaitkan dengan keterlibatan tumor pada jaringan lunak sekitarnya, yang menyebabkan tingkat kekambuhan lokal yang lebih tinggi dan terkadang memerlukan amputasi, sehingga adanya fraktur patologis dianggap sebagai fitur berisiko tinggi untuk keganasan tulang (Caracciolo et al., 2023).

- **Massa jaringan lunak extra-osseus**

Identifikasi kerusakan cortical dengan massa jaringan lunak extra-osseus yang terkait adalah temuan yang sangat mengkhawatirkan yang harus meningkatkan kecurigaan yang tinggi terhadap keganasan. Keganasan tulang primer dan sekunder dapat menimbulkan massa jaringan lunak extra-osseus. Pada radiografi, kepadatan jaringan lunak, distorsi jaringan lemak, dan asimetris atau peningkatan densitas terhadap jaringan yang berdekatan dapat mengindikasikan adanya massa jaringan lunak (Caracciolo et al., 2023).

APLIKASI SISTEM SKOR BONE-RADS

Nilai poin yang didapatkan berdasarkan gambaran radiografi dimasukkan ke dalam fitur prediksi risiko dan dijumlahkan untuk menghasilkan total poin. Total poin diubah menjadi skor Bone-RADS 1 hingga 4 untuk menunjukkan peningkatan risiko keganasan dan memberikan rekomendasi penatalaksanaan (Caracciolo et al., 2023).

Add All Points to Determine Bone-RADS Score Level and Management		Bone-RADS Score	Risk Category	Description	Management
MARGINS IA = 1 IB = 3 II = 5 IIIA-C = 7		0	Incompletely Characterized Point Total = N/A	Risk cannot be adequately predicted Example: Lucent lesions of the axial skeleton such as scapula, spine, or pelvis	- Further workup is necessary - Additional radiographic views or cross-sectional imaging for further evaluation
PERIOSTEAL REACTION None = 0 Non-aggressive = 2 Aggressive = 4		1	Very Low Risk Point Total = 1–2	- Pathognomonic benign bone lesion - Classic "Do Not Touch" lesion Example: Non-ossifying fibroma, osteoid osteoma	- If asymptomatic, consider work up to be complete vs annual surveillance to ensure expected stability - If symptomatic or change in clinical presentation, consider advanced imaging and orthopedic oncology referral for treatment of benign tumor
ENDOSTEAL EROSION Mild = 0 Moderate = 1 Deep = 2		2	Low Risk Point Total = 3–4	- Asymptomatic geographic lytic lesion without suspicious periosteal reaction or deep endosteal erosion - Typical location and/or matrix of a common benign bone lesion Example: Enchondroma, giant cell tumor, aneurysmal bone cyst	- Short interval (3-6 month) surveillance to ensure stability - Consider advanced imaging to assess tumor composition and possibly biopsy to confirm benignity if needed - Consider orthopedic oncology referral for surveillance or treatment of benign tumor
PATHOLOGICAL FRACTURE If YES = 2		3	Intermediate Risk Point Total = 5–6	Geographic lytic lesion in a patient with primary malignancy elsewhere Example: Geographic, but ill-defined lytic lesion	- Orthopedic oncology referral for probable biopsy and treatment planning - Recommend advanced imaging such as CT, MRI, or bone scan for further characterization
SOFT TISSUE MASS If YES = 4		4	High Risk Point Total ≥ 7	- Malignant until proven otherwise - Geographic lytic lesion with aggressive periosteal reaction or soft tissue mass Example: Non-geographic osteolytic lesion	- Orthopedic oncology referral for recommended biopsy and treatment planning - Advanced imaging for tumor staging including additional sites of disease
TOTAL POINTS					

Tabel 6. Kategori Penilaian dan Sistem Penilaian Bone-RADS

Bone-RADS 0 : Karakteristik Tidak Lengkap

Lesi tulang yang tidak tervisualisasi dengan baik atau tidak terevaluasi secara lengkap sehingga memerlukan penilaian lebih lanjut sebelum penetapan risiko (Caracciolo et al., 2023).

Bone-RADS 1 : Risiko Sangat Rendah – Kemungkinan Besar Jinak

Kemungkinan besar lesi tulang jinak dengan gambaran khas tumor tulang jinak. Lesi tulang jinak yang patognomonik klasik mungkin tidak memerlukan observasi atau dapat diawasi setiap tahun untuk memastikan stabilitas yang diharapkan, kecuali jika terdapat perubahan gejala klinis seperti nyeri atau fraktur baru. Pada kasus lesi tulang jinak yang bergejala, rujukan onkologi ortopedi atau pencitraan cross-sectional dapat diindikasikan sebelum pengobatan tumor tulang jinak (Caracciolo et al., 2023).

Bone-RADS 2 : Risiko Rendah – Mungkin Jinak

Kemungkinan merupakan lesi tulang yang jinak tanpa gambaran radiografi yang agresif atau riwayat keganasan primer yang diketahui di tempat. Berbagai diagnosis mencakup kategori ini dan memerlukan pertimbangan cermat terhadap gambaran radiografi dan riwayat pasien. Dalam kasus asimtomatik, observasi jangka pendek (3-6 bulan) dapat dilakukan untuk memastikan stabilitas; perubahan radiografi akan mendorong evaluasi lebih lanjut untuk perubahan aktivitas biologis seperti transformasi malignant. Untuk tumor tulang jinak namun

bergejala atau agresif secara lokal disarankan untuk melakukan rujukan onkologi ortopedi untuk penanganan dengan tujuan kuratif. Pencitraan tingkat lanjut seperti CT, MRI, skintigrafi tulang, atau PET Scan dapat dilakukan untuk memberikan informasi tambahan mengenai morfologi tumor dan komposisi atau aktivitas fisiologisnya, yang dapat memberikan informasi yang lebih baik dalam rencana penatalaksanaan (Caracciolo et al., 2023).

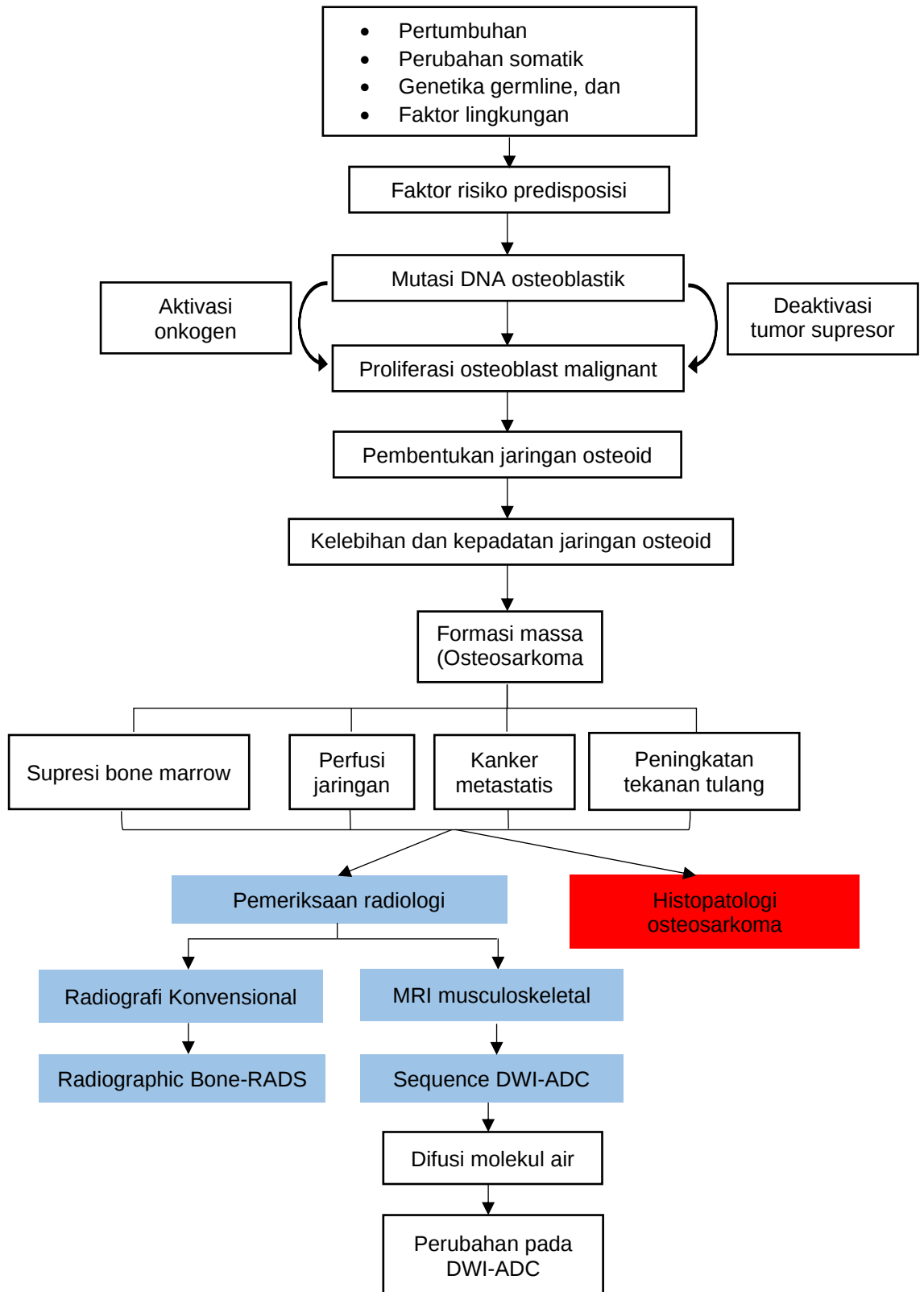
Bone-RADS 3 : Risiko Menengah – Berpotensi Ganas

Lesi tulang yang berpotensi ganas dengan satu atau lebih gambaran radiografi yang mencurigakan atau riwayat keganasan primer di tempat lain. Kategori ini mencakup lesi tulang yang tidak dapat dipastikan namun mengkhawatirkan kemungkinan terjadinya keganasan. Banyak yang memerlukan biopsi untuk menegaskan diagnosis pasti. Oleh karena itu, rujukan onkologi ortopedi direkomendasikan. Selain itu, pencitraan tingkat lanjut mungkin disarankan untuk evaluasi lebih lanjut dari tumor itu sendiri dan pengobatan atau perencanaan pembedahan. Direkomendasikan agar biopsi dilakukan dengan berkonsultasi dengan ahli onkologi ortopedi, yang akan memberikan pengobatan definitif jika dikonfirmasi adanya keganasan (Caracciolo et al., 2023).

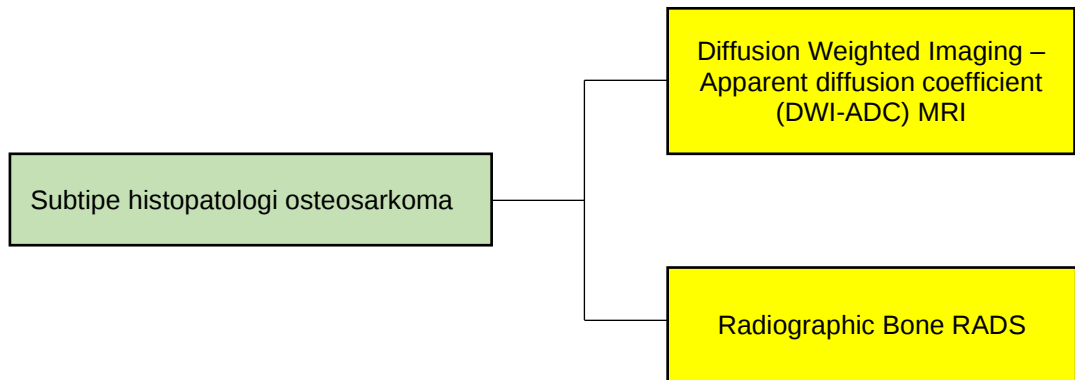
Bone-RADS 4 : Risiko Tinggi – Kecurigaan Tinggi Untuk Keganasan

Lesi tulang yang sangat mencurigakan dan dianggap ganas sampai terbukti sebaliknya. Lesi ini menunjukkan gambaran radiografi yang sangat mengkhawatirkan seperti osteolysis non geografis permeative atau moth-eaten, reaksi periosteal agresif, atau kerusakan cortical yang disertai massa jaringan lunak ekstra-osseus. Rujukan onkologi ortopedi direkomendasikan untuk penilaian klinis, pencitraan lanjutan sesuai indikasi klinis, biopsi konfirmasi, penentuan staging tumor, dan perencanaan penatalaksanaan (Caracciolo et al., 2023).

2.5 Kerangka Teori



2.6 Kerangka Konsep



Keterangan:

 = Variabel independent
 = Variabel dependent