

Editorial

Limb Salvage Surgery untuk Meningkatkan Fungsi Ekstremitas dan Psikologis Pasien Osteosarkoma pada Era Jaminan Kesehatan Nasional*

Achmad F. Kamal

**Departemen Orthopaedi dan Traumatologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-
RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia**

Korespondensi: fauzi.kamal@ui.ac.id

Disetujui: 27 April 2020

DOI: 10.23886/ejki.8.11696.

Pendahuluan

Osteosarkoma adalah tumor ganas tulang primer nonhemopoetik yang paling sering ditemukan. Tumor berasal dari sel mesenkimal primitif yang ditandai dengan sel-sel *spindle* pleomorfik dan osteoid ganas. Sekitar 75-80% osteosarkoma merupakan jenis klasik yang dibagi tiga subtype yaitu osteoblastik (50%), kondroblastik (25%), dan fibroblastik (25%).¹

Menurut World Health Organization insidens osteosarkoma pada populasi adalah 4-5 per 1 juta penduduk per tahun.¹ Bila penduduk Indonesia saat ini (2019) 268 juta orang, maka terdapat 1.072–1.340 pasien baru pertahun. Insidens meningkat menjadi 8-11 kasus per 1 juta penduduk per tahun pada kelompok usia 15-19 tahun. Di RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo (RSUPNCM) terdapat 219 pasien (17 pasien/tahun) dalam waktu 13 tahun (1995-2007);² merupakan jumlah terbanyak keganasan tulang (70,6%) dengan distribusi terbesar pada dekade ke-2. Jumlah pasien meningkat dalam 20 tahun (1995-2014) menjadi 373 pasien (19 pasien per tahun).³

Insidens osteosarkoma pada laki-laki lebih tinggi dari perempuan (1,43:1) tetapi usia puncak insidens osteosarkoma pada perempuan lebih muda dibandingkan laki-laki (usia 12 vs 16 tahun). Osteosarkoma sering terdapat pada usia dekade ke-2 dan >60% pada usia <25 tahun; insidens meningkat kembali pada usia >60 tahun sehingga memiliki dua puncak distribusi. Puncak insidens osteosarkoma pada usia pubertas sehingga diduga berhubungan dengan perubahan hormonal. Insidens osteosarkoma lebih tinggi pada remaja dengan tinggi badan di atas rerata populasi. Faktor genetik dan riwayat osteosarkoma pada keluarga merupakan predisposisi.^{1,4}

Faktor Predisposisi

Li-Fraumeni syndrome (LFS) adalah faktor predisposisi sarkoma tersering pada anak; terjadi akibat mutasi *germline* pada gen TP53 di kromosom 17p13C. *Tumor suppressor gene* p53 berfungsi sebagai *guardian of the genome* yang menghentikan pertumbuhan siklus sel akibat kerusakan DNA. Gen TP53 berperan dalam *encoding* p53 sebagai faktor transkripsi utama yang meregulasi ekspresi gen yang *me-repair* DNA dan mengawali apoptosis bila kerusakan DNA tidak dapat diperbaiki.^{1,4-6} Diperkirakan 30% pasien LFS berkembang menjadi osteosarkoma.⁵

Retinoblastoma juga faktor predisposisi osteosarkoma. Protein pRB mengendalikan laju proliferasi sel, berikatan dengan faktor transkripsi E2F dan menghentikan laju proliferasi. Hilangnya fungsi protein pRB dan gen RB1 pada retinoblastoma herediter menyebabkan proliferasi sel tidak terkontrol serta peningkatan risiko retinoblastoma dan osteosarkoma.⁴⁻⁷

Rothmund-thomson syndrome disebabkan instabilitas genomik berupa mutasi gen RECQL4. Osteosarkoma tidak berhubungan langsung dengan mutasi gen RECQL4, namun sekitar 32% pasien *rothmund-thomson syndrome* dapat berkembang menjadi osteosarkoma. Gen *RECQ family* seperti pada *bloom syndrome* (RECQL2) dan *werner syndrome* (RECQL3) juga predisposisi keganasan.^{4,5,8} Sebanyak 3% kasus osteosarkoma sekunder disebabkan pajanan radiasi ionisasi. Risiko osteosarkoma sekunder meningkat pada pasien kanker yang mendapat *alkylating agent* regimen kemoterapi dan radioterapi.^{1,9}

Manifestasi Klinis

Gejala awal osteosarkoma adalah nyeri di sekitar persendian dan paling sering di metafisis tulang panjang (80-90%) seperti femur distal, tibia proksimal, dan humerus proksimal. Kadang-kadang osteosarkoma ditemukan di diafisis tulang panjang (9%) dan jarang ditemukan di tulang pipih. Nyeri (88% pasien) awalnya ringan dan intermiten namun selanjutnya bertambah hebat (41% pasien) dan menetap. Nyeri malam hari terdapat pada 34% pasien sehingga mengganggu waktu tidur. Nyeri malam hari yang semakin bertambah pada usia 10-20 tahun harus diwaspadai sebagai keganasan tulang terutama osteosarkoma atau sarkoma ewing.^{1,4,5}

Gejala lainnya adalah benjolan di ekstremitas yang membesar dengan cepat. Karena lokasi benjolan dekat persendian maka nyeri yang semakin bertambah mengakibatkan gerakan sendi menjadi terbatas. Pasien osteosarkoma biasanya mengistirahatkan sendi pada posisi fleksi sehingga menyebabkan *flexion deformity* dan pada kondisi berat menjadi *flexion contracture*. Nyeri progresif di sekitar persendian dan benjolan merupakan dua gejala utama osteosarkoma.

Sayangnya, ketika keluhan nyeri dan benjolan muncul pada stadium awal (**periode emas**), biasanya pasien dibawa ke pengobatan tradisional dan baru ke RSUPNCM setelah pengobatan tradisional gagal. Akibatnya pasien terlambat ke pusat layanan kesehatan dan tumor meluas ke jaringan lunak atau menyebar ke tempat jauh dan dapat terjadi fraktur patologis (5-10%).^{1,4,5} Gejala klasik keganasan seperti penurunan berat badan, malaise, dan demam biasanya pada osteosarkoma lanjut.

Osteosarkoma merupakan keganasan tulang yang sangat cepat pertumbuhannya sehingga keterlambatan ke RS sering berakibat fatal yang berakhir pada amputasi atau metastasis ke organ lain. Di RSUPNCM, faktor-faktor yang menyebabkan pasien terlambat datang adalah: 1. Sosio-ekonomi rendah; 2. Tingkat pendidikan pasien dan keluarga rendah sehingga tidak tepat dalam mengambil keputusan untuk berobat atau menjalani kemoterapi; 3. Tingkat kepercayaan pada pengobatan tradisional masih tinggi; 4. pusat layanan kesehatan sulit dijangkau; 5. Panjangnya jenjang administrasi rujukan pasien (khususnya peserta BPJS); 6. Petugas kesehatan terlambat mengenal gejala, tanda, dan gambaran radiografi osteosarkoma dan 7. Terbatasnya tim yang tergabung dalam onkologi orthopaedi (tumor muskuloskeletal).

Pada umumnya pasien datang dengan benjolan sangat besar dengan atau tanpa ulkus/perdarahan dan sesak napas akibat metastasis ke paru. Keluarga menginginkan pasien tidak diamputasi dan memperoleh pertolongan sampai sembuh sedangkan pilihan dokter adalah amputasi atau kemoterapi paliatif saja untuk memperbaiki kualitas hidup.

Permeriksaan

Pemeriksaan Laboratorium

Pasien dengan gejala dan tanda osteosarkoma perlu menjalani berbagai pemeriksaan klinis, laboratorium, radiologis dan pemeriksaan jaringan. Setelah lengkap, diagnosis dan rencana tata laksana pasien diputuskan melalui forum rutin *clinico-pathological conference* yang melibatkan spesialis orthopaedi onkologi, radiologi muskuloskeletal, patologi anatomi muskuloskeletal, hematologi onkologi dewasa dan anak, serta radioterapi.

Pemeriksaan laboratorium dilakukan untuk mengetahui keadaan umum pasien osteosarkoma sebagai dasar diagnosis walaupun tidak spesifik. Dilakukan pemeriksaan darah rutin (hemoglobin, leukosit, trombosit, gambaran darah tepi), dan pemeriksaan *C-reactive protein* (CRP),^{10,11} fosfatase alkali (ALP),^{4,5,10,12} laktat dehidrogenase (LDH),^{4,5,10,12} serta laju endap darah (LED) untuk evaluasi perjalanan osteosarkoma.

CRP adalah protein fase akut yang diproduksi oleh hepatosit; kadarnya dalam serum berkorelasi dengan inflamasi sistemik. Walaupun sensitif, peningkatan CRP adalah penanda inflamasi tidak spesifik terhadap osteosarkoma. Ekspresi CRP diinduksi oleh interleukin-6 (IL-6) dan ditingkatkan oleh IL-1 dan *tumor necrosis factor* (TNF). Nilai CRP (0,1-0,5 mg/mL) pada keadaan normal dapat meningkat hingga 100 kali lipat selama peradangan sistemik. CRP sebelum operasi adalah prediktor independen terhadap kesintasan pasien osteosarkoma. Nilai CRP yang tinggi adalah prediktor independen terhadap kesintasan yang buruk dan tingginya kemungkinan rekurensi. CRP dapat digunakan sebagai salah satu indikator/faktor prognosis osteosarkoma.^{10,11}

ALP serum adalah anggota kelompok enzim metaloprotein yang berfungsi memisahkan fosfatase dari grup ester fosfat organik. Peningkatan aktivitas ALP diikuti peningkatan aktivitas osteoblas tulang. ALP ditemukan di hati dan sejumlah kecil diproduksi oleh sel-sel yang melapisi usus, plasenta, dan ginjal. Untuk membedakannya

diperlukan pemeriksaan spesifik yaitu ALP tulang (isoenzim ALP-2), ALP hati (isoenzim ALP-1), atau ALP usus (isoenzim ALP-3).¹³

Nilai ALP serum merupakan total enzim fosfatase, bukan nilai spesifik isoenzim fosfatase tulang. Nilai ALP pada orang dewasa lebih rendah dibandingkan anak-anak. ALP sering digunakan sebagai penanda tumor tulang, baik tumor primer maupun sekunder (metastasis).^{5,14}

ALP merupakan indikator penting yang memengaruhi prognosis pasien osteosarkoma. Banyak peneliti yang menjadikan ALP (tulang) sebagai indikator prognostik pasien dengan tumor tulang dan untuk mengevaluasi respons terhadap kemoterapi. ALP juga digunakan sebagai salah satu penanda metastasis karsinoma ke tulang.^{5,12}

Nilai ALP normal sebelum terapi osteosarkoma berhubungan dengan angka kesintasan 5 tahun yang lebih baik (67% vs 54%). Nilai ALP (tulang) lebih tinggi pada pasien osteosarkoma dibandingkan tumor tulang jinak.¹⁵ Penurunan ALP tulang selama kemoterapi adalah indikator menurunnya aktivitas osteoblas dan mineralisasi tulang.¹⁶ Pada pasien osteosarkoma anak yang ditata laksana kemoterapi dan pembedahan terjadi penurunan ALP tulang dan prognosinya baik. Sebaliknya pada pasien osteosarkoma yang tidak memberikan respons terhadap kemoterapi dan pembedahan, nilai ALP tulang tidak menurun.^{4,5,10}

Nilai sensitivitas dan spesifisitas ALP di tumor tulang primer 53,2% dan 90,1% tetapi sangat spesifik pada diagnosis osteosarkoma. Pada pasien tumor solid tanpa gejala klinis dan nilai ALP total normal, *bone scan* tidak diperlukan.^{14,17} *Bone scan* dapat dilakukan pada pasien tumor solid tanpa gejala klinis dengan nilai ALP total atau ALP tulang abnormal yang menunjukkan ALP total dan ALP tulang dapat untuk skrining metastasis tulang sehingga *bone scan* dapat dikurangi. Peningkatan ALP tulang sering diikuti kenaikan progresifitas penyakit namun penurunan ALP tulang merupakan respons positif terhadap terapi.^{14,17}

Sel normal memenuhi kebutuhan energi melalui proses oksidasi aerobik sedangkan sel kanker memenuhi kebutuhan energinya yang sedemikian besar melalui proses glikolisis. Glukosa diubah menjadi piruvat dan teroksidasi menjadi nikotinamid adenin dinukleotida (NAD⁺). Selanjutnya, NAD⁺ dikonversi menjadi bentuk tereduksi nikotinamid adenin dinukleotid (NADH). Laktat dehidrogenase mengkatalisis reaksi reversibel piruvat menjadi laktat disertai produksi NAD⁺ dan mempertahankan produksi ATP serta keberlangsungan glikolisis.^{10,12}

Tingginya nilai LDH mencerminkan aktivitas kanker dan agresivitas tumor misalnya pada sarkoma ewing dan limfoma. Peningkatan nilai LDH menggambarkan prognosis buruk pada osteosarkoma. Nilai LDH yang tinggi berhubungan dengan rendahnya *event free survival*, namun penelitian lain melaporkan LDH bukan indikator prognostik osteosarkoma. LDH juga tidak dapat dijadikan sebagai indikator respons tidaknya kemoterapi neoajuvan pada osteosarkoma.^{10,12}

LED adalah indikator proses inflamasi dan kerusakan jaringan yang sensitif tetapi tidak spesifik. LED digunakan sebagai faktor prognostik osteosarkoma dan sarkoma ewing namun tidak dapat dijadikan indikator prognostik atau mengevaluasi luaran pada pasien osteosarkoma.¹⁵

Pemeriksaan Radiologi

Pendekatan diagnosis dan tatalaksana osteosarkoma dilakukan secara multidisiplin untuk mengurangi morbiditas, serta memperoleh luaran fungsional dan kesintasan yang lebih baik.³⁻⁵ Diagnosis akurat dan penentuan stadium osteosarkoma sangat perlu dalam merencanakan tata laksana yang sesuai serta memberikan edukasi kepada pasien dan keluarga.

Selesai pemeriksaan klinis dan laboratorium, dilakukan pemeriksaan radiologi dan jaringan. Pada pemeriksaan foto polos, gambaran osteosarkoma dapat berupa lesi osteoblastik (sklerotik) karena pembentukan osteoid ganas (osteosarkoma subtipe osteoblastik) lebih dominan atau lesi osteolitik karena proses destruksi tulang lebih dominan (osteosarkoma subtipe fibroblastik) atau kombinasi keduanya, bergantung mineralisasi matriks osteoid yang dihasilkan.^{1,4}

Osteosarkoma konvensional menunjukkan lesi di daerah metafisis tulang panjang dengan batas yang tidak tegas dan sering disertai pertumbuhan massa jaringan lunak (80-90% pasien). Proses pertumbuhan tumor yang cepat mengakibatkan terangkatnya periosteum dan deposisi tulang reaktif di bawah periosteum yang membentuk gambaran segitiga codman. *Sunburst appearance* terjadi akibat kombinasi tulang reaktif dan tulang neoplastik sepanjang pembuluh darah yang berjalan radier terhadap korteks tulang. Kedua reaksi periosteum segitiga codman dan *sunburst appearance* bukan merupakan tanda spesifik osteosarkoma.^{1,4,5}

Bone scan menggunakan isotop *technetium* (Tc^{99m}) dan *positron emission tomography* (PET) *scan*, dapat mendeteksi *skip lesion*, lesi

osteosarkoma multisentrik, dan lesi metastasis ke tulang lain. *Bone scan* sangat sensitif dalam mendeteksi aktivitas osteoblas yang menghasilkan pembentukan tulang baru, tetapi tidak spesifik untuk diagnosis osteosarkoma.^{4,5} *PET scan* dapat mendeteksi metastasis ke jaringan lunak, paru dan organ intra-abdomenserta mendeteksi aktivitas sel dengan metabolisme lebih tinggi, mengevaluasi respons histologi terhadap kemoterapi atau memprediksi *progression-free survival*.

Untuk melihat metastasis ke paru digunakan foto polos toraks dan *CT scan*. Saat ini *CT scan* toraks adalah modalitas diagnostik non-invasif yang paling sensitif dalam memastikan gambaran nodul metastasis ke paru yang berukuran $\leq 5\text{mm}$ (tidak terdeteksi dengan foto polos). *CT scan* juga berguna untuk memandu tindakan *core biopsy* di area pelvis dan tulang belakang.^{4,5,7}

Magnetic resonance imaging (MRI) digunakan untuk mengetahui perluasan osteosarkoma ke intramedular yang ditandai dengan *bone marrow replacement* dan jaringan lunak, perluasan ke dalam sendi, evaluasi keterlibatan struktur neurovaskular utama, serta mendeteksi *skip lesion*. MRI merupakan standar untuk menilai stadium keganasan, merencanakan biopsi dan menentukan prosedur LSS atau amputasi. MRI digunakan untuk menentukan diagnosis dan stadium osteosarkoma sebelum kemoterapi neoajuvan. Setelah kemoterapi MRI bermanfaat untuk memperkirakan respons kemoterapi menentukan jenis pembedahan dan level osteotomi.^{4,5}

Pemeriksaan Patologi Anatomi

Pasien dengan gambaran klinis dan radiologis tumor ganas muskuloskeletal perlu dibiopsi untuk memastikan diagnosis dan derajat keganasan. Perlu diperhatikan lokasi biopsi yang tepat, letak, dan orientasi insisi serta hemostasis yang baik. Sampel jaringan dapat diambil dengan jarum halus (*fine needle aspiration biopsy/FNAB*), *core needle biopsy* atau biopsi terbuka.

FNAB untuk mengevaluasi gambaran sel tumor, sedangkan *core biopsy* dan biopsi terbuka mengevaluasi histopatologi jaringan. FNAB lebih mudah, murah dan komplikasinya lebih rendah.¹ Ketepatan diagnosis FNAB 70-90% dalam membedakan tumor jinak atau ganas dan di RSUPNCM, FNAB memiliki akurasi 93%. *Core biopsy* dengan atau tanpa panduan *CT scan/USG* adalah prosedur terpilih untuk memastikan diagnosis tumor muskuloskeletal.¹⁸

Core biopsy dipilih karena kurang invasif, lebih tidak nyeri, lebih murah, dan tidak banyak mengontaminasi jaringan sekitarnya. Saat melakukan biopsi, perlu diperhatikan tusukan jarum harus di lokasi insisi ketika mengerjakan pembedahan definitif. Untuk memperoleh sampel jaringan yang representatif, jaringan diambil ke berbagai arah melalui insisi yang sama. *Core biopsy* sangat berguna terutama untuk pasien gemuk atau lokasi tumor sulit dicapai atau jaringan tumor dekat struktur neurovaskular. Kekurangan *core biopsy* adalah jaringan yang diperoleh volumenya minimal sehingga memengaruhi interpretasi diagnosis.^{4,19}

Bagi spesialis bedah umum atau spesialis orthopaedi yang tidak menjalani *fellowship training* onkologi orthopaedik, maka ketika mendapat konsultasi atau rujukan pasien dengan gambaran klinis radiologis sesuai osteosarkoma, harus segera merujuk ke RS rujukan. Bila terpaksa melakukan biopsi, pilih FNAB atau *core biopsy* setelah dikomunikasikan dengan dokter spesialis yang akan melakukan prosedur definitif. Saat merujuk pasien yang dilakukan FNAB atau biopsi lainnya, perlu disertakan sediaan blok parafin untuk penilaian lebih lanjut di RS rujukan.

Biopsi terbuka adalah baku emas pengambilan jaringan tumor muskuloskeletal dan hanya dilakukan bila jaringan dari *core biopsy* tidak adekuat atau ketika membutuhkan jaringan yang lebih besar untuk kepastian diagnosis, pemeriksaan imunohistokimia, sitogenetik, genetik molekular, dan *flow cytometry*. Biopsi terbuka merupakan prosedur diagnostik terakhir dan harus dilakukan dengan benar untuk mengurangi komplikasi yang memerlukan amputasi. Selain itu biopsi terbuka harus dilakukan oleh dokter spesialis yang akan melakukan pembedahan definitif dan kemoterapi neoajuvan dilakukan 3-4 minggu setelah diagnosis ditegakkan. Biopsi terbuka tidak boleh dilakukan oleh spesialis bedah umum atau orthopaedi yang belum menjalani *fellowship training* onkologi orthopaedik mengingat beratnya komplikasinya.

Penentuan Stadium Osteosarkoma

Penentuan stadium sangat penting untuk mendeteksi metastasis, menentukan kemoterapi dan pembedahan serta memperkirakan prognosis. MRI digunakan untuk menilai perluasan tumor, *bone scan* untuk mengetahui *skip metastasis* atau lesi multipel, *PET scan* untuk mengetahui penyebaran ke jaringan lunak/organ di rongga toraks dan abdomen, radiografi toraks, dan atau *CT scan* paru untuk menentukan metastasis.

Sebanyak 20% kasus metastasis paru dapat diidentifikasi dengan *CT scan*, sayangnya 60% metastasis masih berupa mikrometastasis yang belum terdeteksi pada pemeriksaan radiologi.

Stadium osteosarkoma paling banyak ditentukan dengan sistem klasifikasi *Musculoskeletal Tumor Society* (MSTS) dari Enneking dengan kombinasi tiga faktor yaitu *grading* dan ekstensi tumor, ada tidaknya metastasis serta AJCC untuk penentuan stadium kanker lainnya.^{4,5,20}

Hingga saat ini, belum ada *staging system* yang dapat menentukan faktor risiko rekurensi pada pasien keganasan tulang yang telah menjalani terapi definitif. Faktor risiko rekurensi lokal adalah batas reseksi tidak adekuat dan respons histologis yang buruk terhadap kemoterapi neoajuan. Rekurensi lokal memiliki risiko tinggi untuk menjadi metastasis. Tiga prediktor kuat metastasis adalah *high grade* histologis, besar tumor dan kedalaman lokasi tumor.^{21,22}

Tatalaksana Osteosarkoma

Banyak pasien osteosarkoma sudah mengalami metastasis saat diagnosis ditegakkan dan hanya bertahan hidup beberapa bulan. Prosedur amputasi saja hanya memiliki kesintasan 5 tahun 10-20% sehingga osteosarkoma memerlukan kemoterapi sistemik untuk mikrometastasis dan pembedahan untuk terapi tumor induk lokal di ekstremitas atau pelvis.

Prognosis osteosarkoma jangka panjang (>5 tahun) mengalami perbaikan dramatis dengan pembedahan, meningkat dari 10%-20% menjadi 75-80%, sedangkan kemoterapi tanpa pembedahan menyebabkan kambuhnya osteosarkoma. Oleh karena itu untuk mencapai prognosis yang lebih baik, pasien osteosarkoma harus menjalani paket terapi komplis yang terdiri atas pembedahan bebas tumor dan kemoterapi sistemik.^{4,5,22,23}

Tatalaksana osteosarkoma pada ekstremitas terdiri atas kemoterapi neoajuan, diikuti re-evaluasi stadium osteosarkoma, pembedahan dan kemoterapi ajuan. Sebelum pembedahan, harus dinilai respons kemoterapi melalui gambaran klinis, laboratoris, dan radiologis. Kemoterapi neoajuan (kemoterapi sebelum pembedahan) menjadi baku emas tatalaksana osteosarkoma yang direncanakan LSS. Kemoterapi neoajuan biasanya berlangsung 6-8 minggu.^{5,23,24}

Kemoterapi neoajuan dapat menghambat/menghilangkan mikrometastasis dan pertumbuhan lokal osteosarkoma, mengecilkan ukuran tumor serta menyebabkan kematian lesi satelit pada

pseudokapsul/zona reaktif. Manfaat penting lainnya adalah memungkinkan LSS, memudahkan reseksi tumor secara *en bloc*, serta mengevaluasi respons kemoterapi dengan menilai persentase sel tumor osteosarkoma yang nekrosis.^{5,22,25,26}

Di Indonesia, walaupun pasien diberikan kemoterapi neoajuan, prosedur pembedahan dapat berupa LSS atau amputasi. Penyebab amputasi adalah ukuran tumor sangat besar akibat pemijatan, kontaminasi biopsi terbuka, terlambat ke rumah sakit, respons terhadap kemoterapi kurang baik pada osteosarkoma sub-tipe kondroblastik, dan pemberian kemoterapi tidak sesuai jadwal. Pasien menghadapi masalah saat akan menjalani *bone scan* dan MRI setelah kemoterapi neoajuan. Pembedahan seharusnya dilakukan 3-4 minggu setelah kemoterapi siklus ke-3, namun karena panjangnya antrian, pelaksanaan menjadi setelah siklus ke-4, ke-5, bahkan ke-6. Akibatnya, tumor semakin besar sehingga tidak ideal lagi untuk LSS.

Perencanaan Pra-operatif

Perencanaan pra-operatif lebih sempurna dengan teknologi pencitraan (MRI, *CT scan*, *bone scan*, *PET scan*), sehingga 80-85% pasien osteosarkoma/tumor ganas tulang di negara maju dapat menjalani LSS.^{5,27,28} Di Indonesia, pasien osteosarkoma sebagian besar datang terlambat dengan ukuran tumor yang besar. Pada tahun 1995-2014, dari 132 pasien osteosarkoma hanya 37 pasien (28%) yang layak menjalani LSS.³ Selanjutnya, jumlah pasien osteosarkoma yang menjalani LSS terus meningkat dan pada tahun 2012-2017 pasien LSS sebanyak 35 orang.²⁹

LSS atau amputasi harus diputuskan berdasarkan pertimbangan matang dengan memerhatikan fungsi ekstremitas pascapembedahan, komplikasi, emosi pasien, dan perbedaan luaran dari setiap tumor ganas. Pada LSS perlu dipertimbangkan hal-hal berikut:³⁰

1. Reseksi tumor dapat dilakukan secara *en bloc*.
2. Potensi rekurensi dan kesintasan pasien osteosarkoma tidak lebih buruk dari amputasi.
3. Prosedur LSS tidak boleh menunda kemoterapi neoajuan. Keberhasilan kemoterapi pada osteosarkoma ditentukan oleh waktu pemberian dan dosis kemoterapi yang tepat.
4. Fungsi ekstremitas pasca LSS diharapkan lebih baik daripada pasca-amputasi. Fungsi ekstremitas pascarekonstruksi harus mencapai luaran fungsional yang baik, mengurangi morbiditas jangka panjang dan mengurangi/meminimalkan pembedahan tambahan.

5. Rekonstruksi pasca LSS tidak boleh menimbulkan komplikasi yang membutuhkan pembedahan berikutnya atau perawatan RS berulang.

Apabila syarat di atas tidak terpenuhi, maka prosedur yang dipilih adalah amputasi. Dengan kata lain, bila *prosthesis* memiliki fungsi lebih baik dari LSS, dapat dipertimbangkan amputasi.

Amputasi diindikasikan pada osteosarkoma yang melibatkan struktur neurovaskular utama, osteosarkoma dengan ekstensi ke jaringan lunak yang sangat luas, ulserasi dan infeksi tumor serta perdarahan masif. Indikasi amputasi lainnya adalah kontaminasi osteosarkoma ke jaringan lunak pada fraktur patologis atau setelah biopsi terbuka yang buruk dengan komplikasi pertumbuhan tumor yang luas lebih dari 1 kompartemen. Amputasi juga diindikasikan pada kegagalan LSS dan atau pada rekurensi lokal persisten.³¹ LSS disertai kemoterapi neoajuvan dan ajuvan memiliki angka rekurensi lokal yang tidak berbeda bermakna dibandingkan amputasi.³²

Limb Salvage Surgery

LSS adalah prosedur menghilangkan tumor di ekstremitas dan pelvis untuk menyelamatkan ekstremitas; paling sering dilakukan pada tumor tulang dan sarkoma jaringan lunak yang mengenai ekstremitas dan pelvis.³³⁻³⁵ Pada osteosarkoma, LSS sangat kompleks dan jauh lebih sulit dibandingkan amputasi. Prosedur LSS terdiri atas pengangkatan tumor tulang atau sarkoma jaringan lunak secara *en bloc* dan rekonstruksi defek tulang atau sendi dengan megaprotesis (endoprotesis),^{31,36} *biological reconstruction (massive bone graft* baik *auto* maupun *allograft*)^{37,38} atau kombinasi megaprotesis dan *biological reconstruction (bone graft)*.³⁹ LSS disebut juga *limb sparing surgery* untuk menghindari amputasi dengan mempertahankan fungsi ekstremitas secara optimal dan merupakan standar pembedahan keganasan tulang.³³

Pasien osteosarkoma yang datang ke RSUPNKM pada tahun 1995-2008, sebagian besar menolak pembedahan atau datang untuk menjalani amputasi sebagai pilihan utama. Dari 219 pasien osteosarkoma, pasien yang menjalani LSS adalah 33 (15,1%) orang, amputasi 79 (36,1%) orang, dan menolak pembedahan 107 (48,8%) orang.

Banyak faktor yang menyebabkan pasien osteosarkoma terlambat mencari pertolongan ke RSUPNKM khususnya dan RS rujukan pada umumnya, sehingga tidak ada pilihan selain

melakukan amputasi atau terapi paliatif saja karena pasien sudah pada stadium akhir. Keadaan tersebut masih dijumpai sampai sekarang, walaupun dengan jumlah pasien lebih sedikit.

Hampir semua pasien osteosarkoma dan keluarganya berkeberatan untuk menjalani amputasi, terutama pasien anak, remaja dan perempuan. Hal tersebut mudah dipahami, karena amputasi akan menimbulkan morbiditas serta masalah psikis yang sangat besar bagi pasien dan keluarga. Walaupun pada stadium yang lanjut, dengan atau komplikasi perdarahan lokal atau ulserasi, pasien, dan keluarganya sangat berharap ekstremitasnya dapat diselamatkan.

Era Jaminan Kesehatan Masyarakat (Jamkesmas) Tahun 2008–2014

Pada tahun 2008–2014, pemerintah menggulirkan program Jamkesmas dengan memberikan perlindungan sosial dibidang kesehatan untuk menjamin masyarakat miskin dan tidak mampu dapat memperoleh kebutuhan dasar kesehatan yang layak. Dengan program tersebut jumlah pasien osteosarkoma yang berkunjung ke RSUPNKM mulai meningkat (dari 17 kasus baru per tahun menjadi 19 kasus per tahun) dan pasien datang dengan stadium yang lebih awal.

Jamkesmas merupakan eralar biasa bagi pasien osteosarkoma dan keluarga karena memperoleh kemudahan dalam menjalani pemeriksaan, kemoterapi, dan LSS. Pada tahun 2011, dilakukan tindakan revolusioner pertama kali di Indonesia, yaitu melakukan LSS dengan implan megaprotesis. Keberanian RSUPNKM dan pemerintah melalui Jamkesmas untuk mendukung LSS khususnya mega protesis membuat pasien tersenyum. RSUPNKM memberikan persetujuan setidaknya satu operasi LSS dengan megaprotesis per bulan bagi pasien Jamkesmas dan JKN BPJS tahun 2014-2016. Hal tersebut sangat mencengangkan karena harga implan megaprotesis sangat mahal yaitu 140-180 juta rupiah namun RSUPNKM berani membiayai secara rutin bagi pasien Jamkesmas dan JKN BPJS.

Perhatian dan dukungan yang luar biasa terhadap prosedur diagnostik dan penatalaksanaan osteosarkoma secara komprehensif diberikan oleh Menteri Kesehatan RI periode lalu Prof. Dr.dr. Nila F. Moeloek, SpM(K) dengan dikeluarkannya Keputusan Menteri Kesehatan RI Nomor Hk.01.07/Menkes/88/2019 Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Osteosarkoma.

Limb Salvage Surgery dengan Megaprostesis

Megaprostesis adalah implan terbuat dari logam yang didesain sebagai pengganti segmen tulang dan atau sendi pada defek tulang setelah reseksi *en bloc*. LSS dengan megaprostesis merupakan metode rekonstruksi pilihan di negara maju. Terdapat dua jenis megaprostesis yaitu modular dan *customized*. Dengan desain modular, spesialis bedah menyusun megaprostesis sesuai defek saat operasi berlangsung sedangkan *customized megaprostesis* didesain sebelum operasi dan disesuaikan dengan defek dan ukuran tulang saat pasien menjalani kemoterapi neoajuvan.^{5,40,41}

Keuntungan rekonstruksi dengan megaprostesis adalah pasien lebih cepat latihan berjalan dengan pembebanan berat badan dan menjalani rehabilitasi untuk mencapai fungsi ekstremitas optimal. Dalam 1-2 minggu pasca LSS dengan megaprostesis, dapat dilakukan latihan isometrik dan berjalan dengan pembebanan sebagian berat badan menggunakan kruk. Dalam waktu 4-6 minggu pasien sudah berjalan dengan pembebanan penuh berat badan sesuai toleransi pasien.^{36,41}

Prosedur LSS dengan megaprostesis memiliki kesintasan 5 tahun dan *disease-free survival rate* masing-masing 81% dan 73% untuk *high-grade sarcoma*.^{36,41} Di RSUPNCM prosedur LSS untuk osteosarkoma khususnya dan tumor tulang pada umumnya terus dikembangkan. Pada awal tahun 2012 dilakukan pembedahan tumor pelvis, tahun 2013 rekonstruksi *bone defect* dengan *free vascularised fibular graft* dan *free flap* secara bedah mikro, tahun 2016 *modified rotational plasty*,⁴² rekonstruksi *bone defect* dengan *modified arthrodesis with metallic implant and bone cement* dan tahun 2018 dilakukan rekonstruksi *bone defect* dengan *bone on poly*. Selain itu, secara multidisiplin telah berhasil isolasi dan kultur *cancer stem cell* osteosarkoma secara *in vitro* untuk pertimbangan tata laksana osteosarkoma pada masa mendatang.⁴³

Evaluasi luaran fungsional pada pasien sarkoma ekstremitas, lazimnya menggunakan skor *musculoskeletal tumor society* (MSTS). Skor MSTS meliputi penilaian nyeri, fungsi ekstremitas, *emotional acceptance*, penggunaan alat bantu, kemampuan berjalan, dan *gait* pada ekstremitas bawah, posisi tangan, *dexterity*, dan kemampuan mengangkat beban pada ekstremitas atas; setiap butir memiliki skala 0-5. Semakin besar skala MSTS, semakin baik fungsi ekstremitas dengan skor maksimal 30. Skor MSTS dengan kategori buruk <50%, kurang 50%-59%, cukup 60%-69%, baik 60%-74%, dan sangat baik bila ≥75% dari skor maksimal.

Prosedur LSS memberikan skor fungsional MSTs dengan skala cukup sampai baik sekali pada pasien osteosarkoma. Untuk ekstremitas bawah, prosedur rekonstruksi dengan megaprostesis merupakan metode LSS yang memberikan skor fungsional terbaik. LSS dengan megaprostesis mempunyai keterbatasan dan risiko komplikasi yaitu *aseptic loosening*, potensi infeksi, kaku sendi karena kurangnya rehabilitasi fisik pasca LSS, kegagalan mekanik dan *periprosthetic fracture*, *limb length discrepancy* pada anak-anak yang sedang pertumbuhan, serta harganya yang sangat mahal.^{44,45}

Penalaksanaan LSS pada pasien osteosarkoma di RSUPNCM era JKN tidak selalu berjalan mulus. Mulai tahun 2017, LSS menghadapi masalah yaitu keterbatasan pembiayaan JKN serta perlunya melakukan kendali mutu dan kendali biaya yang mengakibatkan LSS dengan megaprostesis sebagai pilihan ideal mulai menurun. Meskipun demikian, pada situasi itu, RSUPNCM tetap menyetujui pelaksanaan LSS dengan megaprostesis sesuai indikasi.

Pentingnya Penegakan Diagnosis

Osteosarkoma yang tidak ditangani dengan baik berakibat fatal umumnya pasien meninggal akibat metastasis ke paru. Sebanyak 80-90% pasien osteosarkoma meninggal dengan metastasis ke paru karena pada saat diagnosis ditegakkan telah terdapat mikrometastasis subklinis. Oleh karena itu saat diagnosis ditegakkan, osteosarkoma harus dianggap penyakit sistemik. Pasien osteosarkoma diharapkan dapat terdiagnosis pada stadium lebih awal sehingga 85-90% pasien dapat menjalani kemoterapi dan LSS sesuai jadwal. Diharapkan pasien yang menjalani LSS memperoleh kesintasan >5 tahun 60-78% dengan fungsi ekstremitas, kondisi psikologis, dan kualitas hidup yang lebih baik.

Penegakan diagnosis osteosarkoma membutuhkan kompetensi dokter sesuai bidangnya, radiologi yang moderen, serta pendekatan multidisiplin yang erat dan terpadu. Pembekalan kompetensi yang memadai sangat diperlukan bagi calon dokter dan dokter spesialis khususnya yang tergabung dalam rumpun ilmu bedah untuk melakukan prinsip *do no harm* bagi pasien osteosarkoma. Diperlukan upaya untuk mencerdaskan masyarakat agar mencari pertolongan kesehatan yang benar dan menghindari penyebab progresivitas penyakit (seperti pemijatan) yang berakibat buruk bagi pasien.

Penutup

Rangkaian pemeriksaan diagnosis dan tata laksana osteosarkoma yang komprehensif memerlukan proses cepat dan pembiayaan besar, sehingga diperlukan kebijakan, keberanian rumah sakit dan JKN-BPJS yang langgeng untuk memberikan prioritas, memotong jenjang administrasi tertentu, dan mencari jalan keluar bagi pasien keganasan tulang lain.

*Pidato pada Upacara Pengukuhan sebagai Guru Besar di Bidang Ilmu Orthopaedi dan Traumatologi di Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 18 Januari 2020.

Daftar Pustaka

1. Raymond AK, Ayala AG, Knuutila S. Conventional osteosarcoma. Dalam: World Health Organization classification of tumors of soft tissue and bone. Edisi ke-1. Lyon: IARC Press. 2002.p.264-85.
2. Kamal AF, Ismail, Mi'raj F, Hutagalung EU. Outcomes of stage IIB osteosarcoma treated by LSS surgery using extracorporeally irradiated (ECI) autograft. *Med J Indonesia*. 2011;20:131-7.
3. Kamal AF, Widyawarman H, Husodo K, Hutagalung EU, Rajabto W. Clinical Outcome and Survival of Osteosarcoma Patients in Cipto Mangunkusumo Hospital: Limb Salvage Surgery versus Amputation. *Acta Med Indonesia*. 2016;48(3):175-83.
4. Durfee RA, Mohammed M, Luu HH. Review of osteosarcoma and current management. *Rheumatol Ther*. 2016; 3:221-43.
5. Geller DS, Gorlick R. Osteosarcoma: A Review of Diagnosis, Management, and Treatment Strategies. *Clin Advan Hematol Oncol*. 2010;8(10):705-18.
6. Ritter J, Bielack SS. Osteosarcoma. *Ann Oncol*. 2010;21:320-5.
7. Messerschmitt PJ, Garcia RM, Karim FW, Greenfield EM, Getty PJ. Osteosarcoma. *J Am Acad Orthop Surg*. 2009;17:515-27.
8. Martin J, Squire JA, Zielenska M. The Genetics of osteosarcoma. *Sarcoma*. 2012 Jan: 627254. doi:10.1155/2012/627254.
9. Hawkins MM, Wilson LMK, Burton HS, Potok MHN, Winter DL, Marsden HB, et al. Radiotherapy, Alkylating Agents, and Risk of Bone Cancer After Childhood Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1996; 88(5): 270-8.
10. Tan GJS, Gerrand CH, Rankin KS. Blood-borne biomarkers of osteosarcoma: A systematic review. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 August; e27462. doi.org/10.1002/pbc.27462.
11. Yi J, Wang D, Li Z, Hu J, Niu X, Liu X. C-Reactive Protein as a prognostic factor for human osteosarcoma: A Meta-Analysis and Literature Review. *PLOS ONE*. 2014 May; 9: e94632. doi:10.1371/journal.pone.0094632.t001.
12. Zumárraga JP, Baptista AM, de La Rosa LP, Caiero MP, de Camargo OP. Serum values of alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase in osteosarcoma. *Acta Ortop Bras*. 2016;24(3):142-6.
13. Saraç F, Saygılı F. Causes of high bone alkaline phosphatase. *Biotechnol Biotechnol Eq*. 2007;21(2):194-7.
14. Bacci G, Picci P, Orlandi M, Avella M, Manfrini M, Pignatti G, Dallari D, Manduchi R. Prognostic value of serum alkaline phosphatase in osteosarcoma. *Tumori*. 1987;73(4):331-6.
15. Kamal AF, Prasetyo RA. Association between laboratory markers and oncological outcomes in patients with osteosarcoma – A review of osteosarcoma treatment in Indonesia. *Formos J Surg*. 2019;51(3):111-7.
16. Wasilewski-Masker K, Kastle SC, Hudson MM, Esiashvili N, Mattano LA, Meacham LR. Bone mineral density deficits in survivors of childhood cancer: Long-term follow-up guidelines and review of the literature. *Pediatrics*. 2008 Mar;121(3):e705-13. doi: 10.1542/peds.2007-1396.
17. Schindler F, Lajolo PP, Pinczowski H, Fonseca FLA, Barbieri A, Massonetto LH, et al. Bone and total alkaline phosphatase for screening skeletal metastasis in patients with solid tumours. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2008;17(2):152-6.
18. Giarso P, Kamal AF, Siregar NC. Accuracy of core needle biopsy for musculoskeletal lesion in Cipto Mangunkusumo Hospital Jakarta. *eJKI*. 2016;4(1):8-14.
19. Bickels J, James J, Shoomekler B, Malawer M. Biopsy of musculoskeletal tumors. Dalam: Malawer M, Sugarbaker PH. Musculoskeletal cancer surgery treatment of carcinomas and Allied Disease. Edisi ke-2. Springer Netherlands. 2001.p.37-46.
20. Unni KK. Osteosarcoma. Dalam: Dahlin's bone tumors. Edisi ke-5. Philadelphia: Lippicott-Raven Publishers. 1996.p.122-43.
21. Klein MJ, Siegal GP. Osteosarcoma, anatomic, and histologic variants. *Am J Clin Pathol*. 2006;125:555-81.
22. Wittig JC, Bickels J, Priebat DA, Graney KKL, Malawer MM. Adjuvant therapy for malignant bone tumor. Dalam: Menendez LR ed. Orthopaedic knowledge update: musculo-skeletal tumors. AAOS. 2001:161-5.
23. Bacci G, Ferrari S, Lari S, Mercuri M, Donati D, Longhi A, et al. Osteosarcoma of the limb: amputation or limb salvage in patients treated by neoadjuvant chemotherapy. *J Bone Joint Surg (Br)*. 2002;84-B:88-92.
24. Aung LL, Tin AS, Quah TC, Pho RW. Osteogenic Sarcoma in Children and Young Adults. *Ann Acad Med Singapore*. 2014;43:305-13.
25. Tsuchiya H, Wan SL, Sakayama K, Yamamoto N, Nishida H, Tomita K. Reconstruction using an autograft containing tumour treated by liquid nitrogen. *J Bone Joint Surg (Br)*. 2005;87-B:218-25.

26. Kunz P, Bernd L. Methods of biological reconstruction for bone sarcoma: indications and limits. Dalam: Schlag PM, Senn B H, Gallen St, Kleihues P, Stiefel ZF, Groner LB, et al. Treatment soft tissue and bone sarcoma. Edisi ke-9. Berlin: Springer-Verlag; 2009.p.113-5.
27. Bacci G, Briccoli A, Rocca M, Ferrari S, Donati D, Longhi A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities with metastases at presentation: recent experience at the Rizzoli Institute in 57 patients treated with cisplatin, doxorubicin, and a high dose of methotrexate and ifosfamide. *Ann Oncol.* 2003;14:1126–34.
28. Aksnes LH, Bauer HC, Jebsen NL, Folleras G, Haugen GS, Hall KS. Limb-sparing surgery preserves more function than amputation: a scandinavian sarcoma group study of 118 patients. *J Bone Joint Surg (Br).* 2008;90-B:786-94.
29. Kamal AF, Rubiansyah P. Clinical outcome of various limb salvage surgeries in osteosarcoma around knee: Megaprosthesis, extracorporeal irradiation and resection arthrodesis. *Ann Med Surg.* 2019;42:14-8.
30. Simon MA. Causes of increased survival of patients with osteosarcoma: current controversies. *J Bone Joint Surg (Am).*1984;66:306-10.
31. Goryń T, Pieńkowski A, Szostakowski B, Zdzienicki M, Ługowski, Rutkowski P. Functional outcome of surgical treatment of adults with extremity osteosarcoma after megaprosthesis reconstruction—singlecenter experience. *J Orthop Surg Res.*2019; 14:346.doi.org/10.1186/s13018-019-1379-3.
32. Yin K, Liao Q, Zhong DA, Ding J, Niu B, Long Q, et al. Meta-analysis of limb salvage versus amputation for treating high-grade and localized osteosarcoma in patients with pathological fracture. *Exp Ther Med.* 2012;4:889-4.
33. Smith NK. Limb-sparing (limb-salvage) surgery in patients with primary bone cancer: a patient guide. Available from URL:http://www.parentagainstcancer.com/limb_sparing.htm.
34. Haggerty M, Laberge M. Limb salvage surgery. Available from: URL:<http://www.surgeryencyclopedia.com/La-Pa/Limb-Salvage.html>.
35. Futani H, Minamizaki T, Nishimoto Y, Abe S, Yabe H, Ueda T. Long-term follow-up after limb salvage in skeletally immature children with a primary malignant tumor of the distal end of the femur. *J Bone Joint Surg (Am).* 2007;88-A:596-603.
36. Myers GJC, Abudu AT, Carter SR, Tillman RM, Grimer RJ. Endoprosthetic replacement of the distal femur for bone tumours. *J Bone Joint Surg (Br).* 2007;89-B:521-6.
37. Uyttendaele D, De Schryver A, Claessens H, Roels H, Berkvens P, Mondelaers W. Limb conservation in primary bone tumours by resection, extracorporeal irradiation, and reimplantation. *J Bone Joint Surg (Br).* 1988;70-B:348-53.
38. Muscolo DL, Ayerza MA, Aponte-Tinao LA, Ranalletta M. Use of distal femoral osteoarticular allografts in limb salvage surgery. *J Bone Joint Surg (Am).* 2005;87:2449-55.
39. Chen WM, Chen TW, Huang CK, Chiang CC, Lo WH. Treatment of malignant bone tumours by extracorporeally irradiated autograft-prosthetic composite arthroplasty. *J Bone Joint Surg (Br).* 2002;84-B:1156-61.
40. Schachar NS. Reconstructive limb-sparing surgery following resection of aggressive tumors of the extremities and pelvis. *J Orthop Sci.* 1997;2:271-6.
41. Cannon SR. Massive prostheses for malignant bone tumours of the limbs. *J Bone Joint Surg (Br).* 1997;79-B:497-505.
42. Kamal AF, Putra A, Widodo W. Vascularized fibular graft as a surgical option for osteosarcoma of distal humerus: A case report. *Inter J Surg Case Reports.* 2017;13:280-4.
43. Kamal AF, Pranatha DY, Sugito W, Rahman F, Susanto E, Mariya S, Chen WM. Isolation, culture and characterization of cancer stem cells from primary osteosarcoma. *Open Stem Cell J.* 2018;5:1-13.
44. Abudu A, Grimer R, Tillman R, Carter S. The use of prostheses in skeletally immature patients. *Orthop Clin N Am.* 2006;37:75-84.
45. Tang X, Guo W, Yang R, Shun Tangs, Yang Yi. Custom-made prosthesis replacement for reconstruction of elbow after tumor resection. *J Shoulder Elbow Surg.* 2009;18:796-803.