

# OSTEOSARKOMA

Lily L. Loho

Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado  
Email: lily\_loho@yahoo.com

**Abstract:** Osteosarkoma is defined as a neoplasma in which the osteoid tissue is synthesized by malignant cells. It belongs to the most frequent nonhematopoietic skeletal malignancy with a bimodal age distribution. The causes are still unknown, however, a variety of agents and diseases are related to the development of this disease. Early signs and symptoms are not specific, mostly manifests as pain with or without palpable mass. Around 5-10% of cases undergone pathological fractures. Most osteosarcoma tumor develop in the distal part of femur in the metaphysis. Hematogen metastasis often occurs at the early stage of this disease mostly to lungs and bones. Radiological examination is important in early evaluation of osteosarcoma. Morphologically, there are several types of osteosarcoma. The most frequent type is osteosarcoma in the long bone metaphysis, primary, intramedullary, with high gradation of osteoblasts. Macroscopically, it manifests as a big, sandy, whitish grey tumor, which is often with bleeding areas and cysts; meanwhile, microscopically it varies. Malignant osteoblasts that produce osteoid matrix is the diagnostic tool. The prognosis of such cases depends on the tumor size, necrosis degree, dissemination to cortex and soft tissue, and metastasis. A teenager with a painful mass around the knee has to undergo further examination for early detection of osteosarcoma.

**Keywords:** osteosarcoma, osteoblast

**Abstrak:** Osteosarkoma didefinisikan sebagai suatu neoplasma dimana jaringan osteoid disintesis oleh sel ganas. Penyakit ini termasuk keganasan sistem skeletal nonhematopoetik yang tersering dengan distribusi usia bimodal. Penyebab osteosarkoma tidak diketahui, namun berbagai agen dan status penyakit dihubungkan dengan perkembangan penyakit ini. Gejala awal tidak spesifik yaitu nyeri dengan atau tanpa teraba massa. Sekitar 5-10% kasus mengalami fraktur patologik. Umumnya tumor tumbuh pada distal femur di bagian metafisis. Penyebaran hematogen sering terjadi pada awal penyakit, biasanya ke paru-paru dan tulang. Pemeriksaan radiologik berperan penting dalam evaluasi awal osteosarkoma. Secara morfologik terdapat beberapa jenis osteosarkoma, yang tersering ialah osteosarkoma pada metafisis tulang panjang, primer, intrameduler, dengan osteoblas bergradasi tinggi. Gambaran makroskopik yaitu tumor besar, berpasir, berwarna abu-abu keputihan, dan sering terdapat area perdarahan dan kiste sedangkan gambaran mikroskopik bervariasi. Osteoblas maligna yang memproduksi matriks osteoid merupakan gambaran diagnostik. Prognosis penyakit ini dipengaruhi oleh ukuran tumor, derajat nekrosis, penyebaran ke korteks dan jaringan lunak, serta adanya metastasis. Pada kasus usia belasan dengan massa yang nyeri di sekitar lutut perlu dilakukan pemeriksaan lanjut untuk deteksi dini osteosarkoma.

**Kata kunci:** osteosarkoma, osteoblas

Osteosarkoma merupakan keganasan sistem skeletal nonhematopoetik yang tersering ditemukan yaitu sekitar 20% dari tumor ganas primer tulang.<sup>1-3</sup> Osteo-

sarkoma didefinisikan sebagai suatu neoplasma dimana jaringan osteoid disintesis oleh sel-sel ganas.<sup>1</sup> Tidak terdapat batasan minimal dari jumlah

matriks tulang yang diperlukan untuk mengklasifikasikan suatu tumor sebagai osteosarkoma.<sup>2,3</sup>

Penyakit ini mempunyai corak variasi radiologik dan histologik yang luas. Sebagian tumor tumbuh pada permukaan tulang, sedangkan yang lain terbatas pada kavum meduler. Beberapa muncul dari tulang normal (*de novo osterosarcoma*), sedangkan yang lain timbul dari penyakit Paget atau setelah radiasi (osteosarkoma sekunder). Umumnya tumor ini merupakan lesi soliter, namun walaupun jarang pernah dilaporkan kasus dengan osteosarkoma multifokal.<sup>1</sup> Tumor ini dapat juga secara primer terjadi ekstraskeletal. Keadaan ini sangat jarang ditemukan dan yang dilaporkan kurang dari 50 kasus.<sup>4</sup>

## EPIDEMIOLOGI

Osteosarkoma telah dikenal sejak 200 tahun lalu. Insiden di Amerika Serikat 4-5/1 juta penduduk dengan jumlah kasus baru 1000-1500 per tahun,<sup>3</sup> serta tidak berhubungan secara bermakna dengan kelompok etnik atau ras.<sup>5</sup> Distribusi usia tumor ini bimodal. Kebanyakan terjadi pada usia muda, sering pada dekade ke dua dengan 60% pada usia <25 tahun, sedangkan puncak ke dua 13-30% pada usia >40 tahun. Kondisi predisposisi harus dipertimbangkan pada kasus dengan usia lebih tua. Secara keseluruhan laki-laki lebih banyak dari perempuan (1.6:1).<sup>3,5,6</sup>

## PATOGENESIS

Penyebab osteosarkoma tidak diketahui, namun berbagai agen dan status penyakit dihubungkan dengan perkembangan penyakit ini.<sup>2</sup> Osteosarkoma dipercaya berasal dari sel stem mesenkim atau sel osteoprogenitor yang mengalami gangguan dalam jalur diferensiasi osteoblas. Beberapa studi membuktikan bahwa osteosarkoma mempunyai *cancer stem cells*.<sup>7</sup> Penyebab yang paling diketahui berhubungan dengan penyakit ini ialah radiasi. Osteosarkoma setelah terapi radiasi merupakan komplikasi yang jarang dan

biasanya terjadi setelah 15 tahun kemudian (antara 3-55 tahun).<sup>2</sup> Sekitar 70% penyakit ini mempunyai abnormalitas genetik seperti penyimpangan struktur kompleks dan jumlah kromosom.<sup>8</sup>

Studi molekuler menunjukkan bahwa tumor ini biasanya mempunyai mutasi pada *tumor suppressor gen* dan onkogen termasuk Rb, TP53, INK4a, MDM2 dan CDK4. Rb dikenal sebagai regulator negatif yang kritis dalam siklus sel. Kasus dengan mutasi Rb mempunyai peningkatan risiko osteosarkoma 1000 kali dan mutasi ini terdapat pada 70% kasus osteosarkoma sporadik. TP53, berfungsi sebagai penjaga integritas genomik oleh promosi reparasi DNA dan apoptosis dari kerusakan sel yang ireversibel. Kasus sindrom Li-Fraumeni dengan mutasi gen TP53 mempunyai insiden tinggi tumor ini. Keadaan yang mengganggu fungsi TP53 biasanya ditemukan pada tumor sporadik. INK4a inaktif pada banyak osteosarkoma. Gen ini mengode dua tumor supresor, p16 (regulator negatif dari *cyclin-dependent kinase*) dan p14 (menambah fungsi p53). MDM2 dan CDK4 merupakan regulator siklus sel yang menghambat fungsi p53 dan RB, dan ekspresinya tampak berlebihan pada banyak osteosarkoma derajat rendah, sering melalui amplifikasi kromosom regio 12q13-q15. Insiden puncak penyakit ini terjadi pada dewasa dengan pertumbuhan yang cepat, sering pada regio *growth plate* tulang (pertumbuhan tulang yang paling cepat). Proliferasi yang meningkat pada sisi ini dapat merupakan predisposisi untuk mutasi yang mengatur perkembangan osteosarkoma.<sup>8</sup>

Penelitian Endo-Munoz et al. menemukan bahwa pada osteosarkoma terdapat peningkatan ekspresi ID1 dan penurunan ekspresi S100AB secara bermakna. ID1 adalah suatu inhibitor diferensiasi sel osteoklas sedangkan S100AB sangat terekspresi pada osteoklas. Hal ini berpotensi sebagai terapi target osteosarkoma. Didapatkan jumlah osteoklas yang menurun pada osteosarkoma. Keadaan ini dapat terlibat pada metastasis osteosarkoma, tetapi bagaimana

mekanisme osteosarkoma menginduksi penurunan osteoklas belum jelas.<sup>9</sup> Patogenesis osteosarkoma ekstraskeletal belum jelas, namun riwayat radiasi, trauma dan transformasi maligna dari miositis osifikans telah diusulkan.<sup>4</sup>

## MANIFESTASI KLINIK

Umumnya gejala klinik terjadi beberapa minggu sampai bulan setelah timbulnya penyakit ini. Gejala awal relatif tidak spesifik seperti nyeri dengan atau tanpa teraba massa. Nyeri biasanya dilukiskan sebagai nyeri yang dalam dan hebat,<sup>5</sup> yang dapat dikelirukan sebagai peradangan.<sup>10</sup>

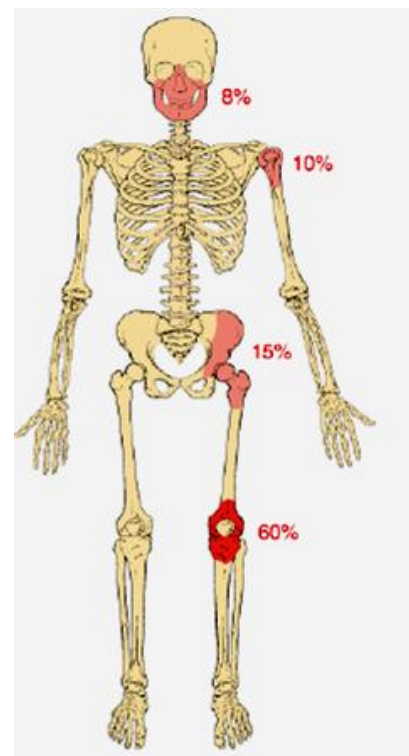
Pemeriksaan fisik mungkin terbatas pada massa nyeri, keras, pergerakan terganggu, fungsi normal menurun, edema, panas setempat, teleangiectasi, kulit di atas tumor hiperemi, hangat, edema, dan pelebaran vena.<sup>2</sup> Pembesaran tumor secara tiba-tiba umumnya akibat sekunder dari perdarahan dalam lesi. Fraktur patologik terjadi pada 5-10% kasus.<sup>2,5</sup>

Tumor ini dapat tumbuh pada tulang manapun, tetapi umumnya pada tulang panjang terutama distal femur, diikuti proksimal tibia dan proksimal humerus dimana *growth plate* paling proliferasif. Pada tulang panjang sering pada bagian metafisis (90%) kemudian diafisis (9%), dan jarang pada epifisis (Gambar 1).<sup>2,11</sup>

Osteosarkoma bertumbuh cepat dengan ekspansi lokal, *doubling time* sekitar 34 hari. Penyebaran hematogen paling sering terjadi pada awal penyakit dan biasanya ke paru-paru dan tulang sedangkan metastasis ke kelenjar limfe jarang. Penyebaran transartikuler juga jarang dan dapat terjadi pada sendi dengan mobilitas rendah. Pada stadium lanjut, berat badan umumnya menurun dan menjadi kaheksia.<sup>5</sup>

Penanganan osteosarkoma dilakukan melalui pendekatan dari banyak segi, termasuk kemoterapi dengan asumsi bahwa semua kasus mempunyai metastasis pada waktu didiagnosis dan kemudian diikuti dengan operasi. Paru-paru merupakan

tempat tersering dari metastasis tumor ini. Pada waktu didiagnosis sekitar 10-20% kasus telah terdapat metastasis paru. Dari kasus yang meninggal karena penyakit ini, 90% telah mempunyai metastasis paru, tulang, dan otak.<sup>8</sup> Terdapat laporan mengenai metastasis pada paru dan pleura yang terjadi 4 tahun setelah diamputasi osteosarkoma tibia. Dengan demikian, selain pemeriksaan paru untuk deteksi metastasis, perlu juga pemeriksaan torakostomi untuk menilai keadaan pleura.<sup>12</sup>



**Gambar 1.** Distribusi osteosarkoma. Sumber: Rosenberg AF, 2010.<sup>11</sup>

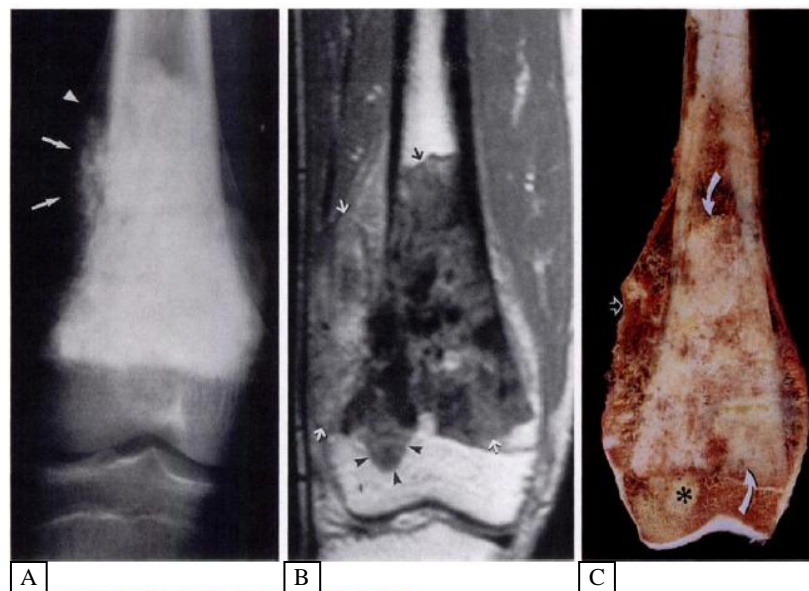
## GAMBARAN RADIOLOGIK

Pemeriksaan radiologik berperan penting dalam diagnosis awal suatu osteosarkoma. Pemeriksaan *CT scan* dilakukan untuk melihat derajat ekspansi intrameduler dan keterlibatan korteks serta jaringan lunak.<sup>5,10</sup>

Osteosarkoma mempunyai gambaran radiologik yang sangat bervariasi. Tumor

konvensional yang khas berupa tumor besar, destruktif, batas tidak jelas, serta campuran massa litik dan blastik yang melampaui korteks dan membentuk tumor jaringan lunak besar. Pada sebagian tumor seluruhnya litik seperti sering terlihat pada varian teleangiectasi, sedangkan lainnya dengan mineralisasi difus membentuk massa sklerotik padat. Bagian perifer dari lesi biasanya paling sedikit mengalami

mineralisasi dan komponen jaringan lunak mempunyai corak radiodensitas halus *cloud like*. Massa tumor merusak dan menembus korteks, serta secara mekanik mengangkat periosteum dan membentuk tulang reaktif disebut segitiga Codman (Gambar 2). Pemeriksaan radiologik memberikan informasi penting untuk rencana bedah reseksi tumor.<sup>2,3,13</sup>



**Gambar 2.** Osteosarkoma gradasi tinggi intrameduler. A, ►segi 3 Codman, →jaringan lunak; B, MRI, ►ekstensi transfisis, → keterlibatan jaringan lunak; C, Makroskopik, → tumor meduler, ► ekstensi jaringan lunak. Sumber: Murphey D, Robbin MR, Mc Rae GA, Flemming DJ, Temple HT, Kransdorf MK, 1997.<sup>13</sup>

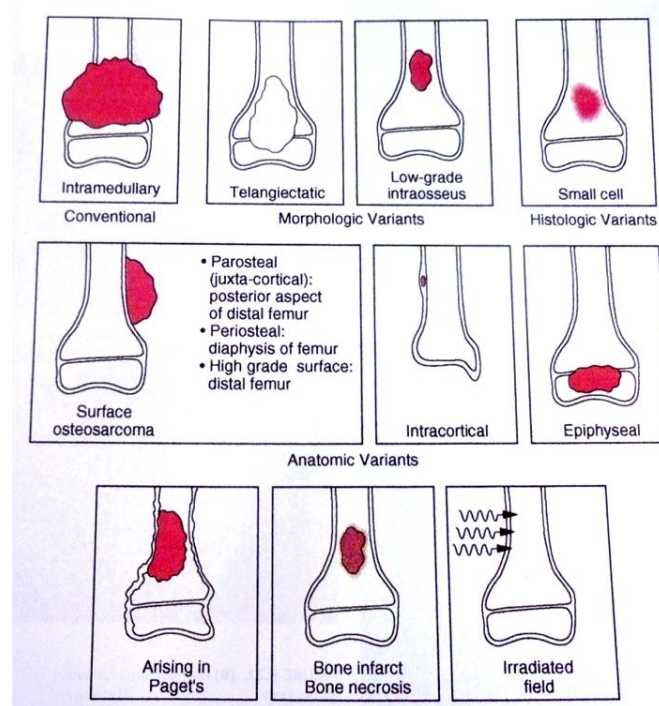
## MORFOLOGI

Terdapat beberapa jenis osteosarkoma yang dikelompokkan menurut (Gambar 3):

- Tempat asal (intrameduler, intra-kortikal, atau pada permukaan)
- Gradasi histologik (rendah, tinggi)
- Primer (pada tulang biasa) atau sekunder terhadap kelainan tulang (tumor jinak, penyakit Paget, infark tulang, radiasi)
- Gambaran histologik (osteoblas, kondroblas, fibroblas, teleangiectasi, sel kecil, sel datia)

Jenis yang tersering ialah osteosarkoma pada metafisis tulang panjang, primer, intrameduler, osteoblas, dengan gradasi tinggi.<sup>8,14</sup>

Makroskopik, osteosarkoma merupakan tumor besar, berpasir, berwarna abu-abu keputihan dan sering mempunyai area perdarahan dan degenerasi kistik. Tumor ini sering merusak korteks sekitar dan membentuk massa jaringan lunak, yang dapat menyebar ke kanalis meduler, berpenetrasi ke lempeng epifisis, atau masuk ke dalam rongga sendi.<sup>2,8,14</sup>

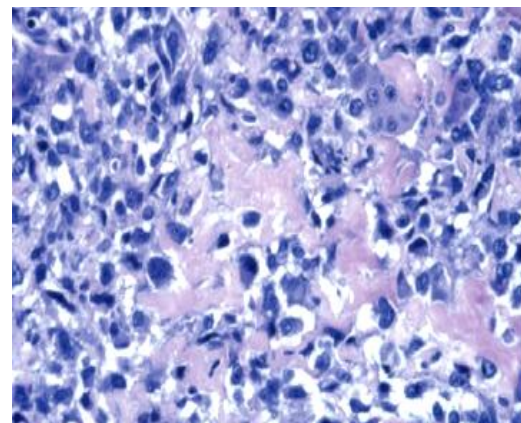


**Gambar 3.** Jenis-jenis osteosarkoma. Sumber: Vigorita VJ, 2008.<sup>14</sup>

Proliferasi jaringan mesenkim bersifat pluripotensial. Walau secara predomanan sel osteoblastik yang membentuk tulang, dapat juga ditemukan fokus jaringan fibrosa dan kartilago. Sering terdapat pseudokapsul yang membungkus jaringan tumor pada bagian tepi dan prognosis pada keadaan ini lebih baik.<sup>14</sup>

Mikroskopik, tampak sel-sel osteoblas maligna yang memproduksi matriks osteoid atau tulang. Hal ini merupakan gambaran yang diagnostik. Sel tumor bervariasi dalam jumlah, ukuran, bentuk dengan inti besar hiperkromatik. Sering ditemukan sel *bizzare*, mitosis dengan beberapa mitosis abnormal (tripolar). Pembentukan jaringan osteoid atau tulang oleh sel tumor merupakan gambaran diagnostik osteosarkoma.<sup>8</sup> Biasanya terdapat invasi vaskuler dan jaringan nekrosis.<sup>8,14</sup> Lesi bisa sangat hiperseluler dengan produksi sedikit jaringan osteoid atau tulang sampai kurang seluler dengan banyak matriks kalsifikasi. Jaringan osteoid terdiri dari kolagen tipe 1, kolagen tipe II pada fokus kondroit.<sup>14</sup> Jaringan ini tampak sebagai massa eosinofil, seperti kaca, kontur

ireguler dan dikelilingi oleh lingkaran osteoblas (Gambar 4).<sup>1,7</sup>



**Gambar 4.** Sel osteoblas pleomorfik dengan deposit osteoid warna merah muda. Sumber: Khurana JS, Mc Carthy EF, 2010.

Sel-sel osteoblas sering bercampur dengan fokus sel fibroblast dan kondroblast. Tergantung dari komponen yang predominan, osteosarkoma dibagi dalam osteoblastik, fibroblastik dan kondroblastik. Prognosis dari jenis-jenis ini

tampaknya tidak berbeda.<sup>7</sup> Sayangnya, osteosarkoma mempunyai profil imun yang luas dan kurang spesifik untuk diagnosis.<sup>2</sup>

## PROGNOSIS

Prognosis penyakit ini dipengaruhi oleh ukuran tumor, derajat nekrosis, penyebaran ke korteks dan penetrasi jaringan lunak serta penurunan berat badan > 10 pon. Dengan pemakaian kemoterapi baru dan operasi, 5 dan 10 *year survival year* meningkat.<sup>14</sup> Penurunan osteoklastogenesis dan aktivasi presentasi antigen lebih banyak ditemukan pada kasus kemoresisten.<sup>9</sup> Penelitian Shipley JA dkk dari 30 kasus osteosarkoma yang diterapi, setelah 30 bulan 1/3 penderita bebas penyakit, 6 penderita dengan metastasis rata-rata hidup 16 bulan dan 1/2 penderita meninggal. Adanya metastasis pada waktu diagnosis dan ukuran tumor > 10 cm dikaitkan dengan prognosis jelek. Perlu diingatkan bila penderita usia belasan dengan massa nyeri disekitar lutut perlu pemeriksaan lanjut.<sup>15</sup>

## SIMPULAN

Osteosarkoma merupakan suatu neoplasma dimana jaringan osteoid disintesis oleh sel ganas. Penyebabnya belum jelas diketahui, namun berbagai agen dan status penyakit dihubungkan dengan perkembangan penyakit ini.

Gejala awal tidak spesifik seperti nyeri dengan atau tanpa teraba massa. Umumnya tumor tumbuh pada distal femur, pada bagian metafisis. Penyebaran hematogen sering terjadi pada awal penyakit dan biasanya ke paru dan tulang.

Pemeriksaan radiologik berperan penting dalam evaluasi awal osteosarkoma. Gambaran mikroskopik bervariasi dan sel osteoblas maligna yang memproduksi matriks osteoid merupakan gambaran diagnostik.

Prognosis penyakit ini dipengaruhi oleh ukuran tumor, derajat nekrosis, penyebaran ke korteks dan jaringan lunak, dan adanya metastasis.

## DAFTAR PUSTAKA

1. **Khurana JS, Mc Carthy.** Osteosarcoma. In: editor: Khurana JS, Mc Carthy EF, Zhang PJ, editors. *Essential in Bone and Soft Tissue Pathology*. Philadelphia: Springer, 2010; p. 106-17.
2. **Nielsen GP, Rosenberg AE.** Osteosarcoma. In: Folpe AE, Inwards CY, editors. *Bone and Soft Tissue Pathology*. Philadelphia: Saunder Elsevier, 2010; p. 320-29
3. **Nielsen GP, Layfield LJ, Rosenberg AE.** Osteosarcoma. In: Silverberg SG, De lellis RA, Frable WJ, Li Volsi VA, Wick MR, editors. *Silverberg Principle and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology Vol 1 (Fourth Edition)*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2006; p. 725-36.
4. **Narayanappa H, Kurian A.** Primary duodenal extraskeletal osteosarcoma-a case report. *Journal of Histology & Histopathology* ISSN 2055-091X. 2014;Volume 1 Article 9.
5. **Raymond AK, Ayala AG, Knuutila S.** Conventional Osteosarcoma. *WHO Classification of Tumours. Pathology & Genetics Tumour of Soft Tissue and Bone.* editor: Fletcher CDM, Unni KK, Merlens. FIARC Press Lyon 2002; 268-85
6. **Rosai J.** Osteosarcoma. *Rosai & Ackerman's Surgical Pathology Vol 2.* Edinburg: Elsevier Mosby, 2011; p. 2024-32.
7. **Siclari VA, Qin L.** Targeting the osteosarcoma cancer stem cell. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research.* 2010;5:78.
8. **Horvai A.** Osteosarcoma. In: Kumar V, Abbas A, Aster J, editors. *Robbins and Cotran Pathology Basis of Disease (Ninth Edition)*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2015; p. 1198-200.
9. **Endo-Munoz L, Cumming A, Somerville S, Dickinson I, Saunders NA.** Osteosarcoma is characterised by reduced expression of markers of osteoclastogenesis and antigen presentation compared with normal bone. *British Journal of Cancer.* 2010;103:73-81.
10. **Khorate MM, Goel S, Singh MP, Ahmed J.** Osteosarcoma of mandible: A case

- report and review of literature. *Journal of Cancer Science & Therapy*. 2010;2(4):122-5.
11. **Rosenberg AF.** Osteosarcoma. *Robbins and Cotran Pathology basis of Disease edisi 8* editor: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Saunder Elsevier Philadelphia 2010:1225
  12. **Saha D, Saha K, Banerjee A, Jash D.** Osteosarcoma relapse as pleural metastasis. *South Asia Journal Cancer*. 2013;2:56.
  13. **Murphey D, Robbin MR, Mc Rae GA, Flemming DJ, Temple HT, Kransdorf MK.** The many faces of osteosarcoma. *Archives of the AFIP Continuing Education* September-October 1997 vol 17;5
  14. **Vigorita VJ.** Osteosarcoma. *Orthopaedic Pathology (Second Edition)*. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott William & Wilkins, 2008.
  15. **Shipley JA.** Outcomes of osteosarcoma in a tertiary hospital. *SA Orthopaedic Journal*. 2012;11(1):18-22.