



TINJAUAN PUSTAKA — LITERATURE REVIEW

OSTEOSARKOMA DENGAN METASTASIS PADA SISTEM DIGESTIF

Tomy Dwi Refandy^{1*}, Rifdah Amalia¹, Arif Zuhan²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

² Staff Pengajar Bagian Bedah Digestif, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

*Korespondensi:
tomyrefandy19@gmail.com

Abstrak

Osteosarcoma adalah neoplasma tulang yang bersifat ganas (malignant). Radiasi ionik juga dikatakan sebagai penyebab langsung osteosarcoma, yaitu sebesar 3%. Pada umumnya gejala akan muncul setelah beberapa minggu atau bulan setelah adanya penyakit. Nyeri adalah gejala awal yang biasa terjadi, nyeri yang dirasakan bisa disertai dengan adanya massa bisa juga tidak teraba adanya massa, nyeri yang dirasakan dalam dan intens. Pengobatan osteosarcoma dapat dibagi menjadi dua, yaitu dengan kemoterapi atau pembedahan. Tujuan dari tinjauan ini adalah untuk mengetahui metastasis osteosarkoma pada sistem digestif. Penulisan dari tinjauan ini didapatkan dari berbagai sumber yang berasal dari jurnal ilmiah dan pedoman pemerintah. Pencarian sumber dilakukan di portal online publikasi jurnal seperti PubMed, Google Scholar dan MedScap dengan kata kunci (Osteosarcoma) AND (Metastasis Digestive System). Pada studi literatur ditemukan metastasis tersering terjadi pada paru. Namun, jika terdapat metastasis pada sistem digestif dapat meningkatkan mortalitas dan memiliki prognosis yang buruk.

PENDAHULUAN

Osteosarkoma merupakan neoplasma tulang yang bersifat ganas (malignant).¹ Osteosarkoma sama dengan sarkoma lainnya yang berasal dari mesenkim. Namun, sel tumor pada sarkoma sangat unik karena menghasilkan osteoid yang imatur. Istilah osteosarkoma pertama kali dijelaskan oleh ahli bedah Prancis bernama Alexis Boyer pada tahun 1805. Osteosarkoma paling sering menyerang kelompok usia anak-anak dibandingkan kelompok usia dewasa.² Insiden osteosarkoma dapat meningkat kembali pada usia diatas 60 tahun, sehingga penyakit ini memiliki distribusi yang bersifat bimodal. World Health Organization (WHO) menyebutkan insiden osteosarkoma sekitar 4-5 per 1.000.000 penduduk per tahun pada usia 15-19 tahun. Kejadian osteosarkoma pada laki-laki lebih sering dibandingkan pada perempuan dengan rasio 3:2. Hal ini bisa disebabkan oleh masa pertumbuhan tulang pria lebih lama dibandingkan perempuan.³ Sekitar 80% osteosarkoma bersifat metastasis atau mikro-metastasis saat didiagnosis pertama kali.²

Predileksi tersering osteosarkoma pada daerah lutut yaitu distal femur, proksimal tibia, serta proksimal humerus. Osteosarkoma muncul terutama pada daerah metafisis tulang panjang dengan rasio pertumbuhan yang cepat. Pasien dengan osteosarkoma akan mengeluhkan rasa nyeri pada lokasi pertumbuhan sel abnormal yang bersifat progresif serta penurunan berat badan. Dokter dapat menemukan massa pada ekstremitas yang membesar dengan cepat, nyeri pada penekanan dan venektasi, edema jaringan lunak, keterbatasan gerak, anemia serta dapat terjadi fraktur patologis. Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan berupa radiografi konvensional, Computed Tomography (CT) scan, Magnetic Resonance Imaging (MRI) serta biopsy. Penegakan diagnosis osteosarkoma diikuti dengan penentuan stadium.³ Modalitas pengobatan osteosarkoma adalah kemoterapi neoadjuvant yang diikuti dengan pembedahan. Kemoterapi dan pembedahan yang semakin berkembang mampu menekan angka amputasi pada pasien osteosarkoma hingga 70%.²



METODE PENELITIAN

Dalam penulisan tinjauan pustaka ini, penulis melakukan studi literatur dengan melakukan pencarian sumber di portal online publikasi jurnal seperti PubMed, Google Scholar dan MedScap dengan menggunakan kata kunci (Osteosarcoma) AND (Metastasis Digestive System).

DEFINISI

Osteosarkoma atau disebut juga osteogenik sarkoma merupakan salah satu bentuk neoplasma ganas primer pada tulang tersering kedua setelah mieloma multipel. Osteosarkoma berasal dari sel primitif (poorly differentiated cells) pada bagian metafisis tulang panjang atau perkembangannya berasal dari osteoblastik sel mesenkim primitif yang merupakan sel yang memproduksi tulang atau matriks osteoid.³

EPIDEMIOLOGI

Menurut WHO, prevalensi osteosarkoma pada semua populasi di dunia yaitu sekitar 4-5 per 1.000.000 penduduk. Diperkiraan angka tersebut akan meningkat menjadi 8-11 per 1.000.000 penduduk per tahun pada usia 15-19 tahun. Untuk data di Indonesia diambil pada Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo ditemukan 219 kasus (16.8 kasus/tahun) dalam kurun waktu 13 tahun (1995-2007) yang merupakan jumlah terbanyak dari seluruh kasus keganasan tulang yaitu sebesar 70,59% dengan distribusi terbanyak pada dekade ke-2.³

Osteosarkoma lebih sering terjadi pada pria dibandingkan wanita dengan perbandingan 3:2. Hal ini dapat disebabkan oleh masa pertumbuhan tulang pada pria lebih lama daripada wanita. Selain itu, tumor ini paling sering diderita oleh anak-anak usia dekade ke-2 kehidupan, ditemukan lebih dari 60% pada pasien kurang dari 25 tahun. Namun insiden osteosarkoma dapat meningkat kembali pada usia di atas 60 tahun, sehingga penyakit ini memiliki distribusi yang bersifat bimodal.³

Lokasi osteosarkoma yang paling umum yaitu pada metafisis tulang panjang, terutama femur distal sebesar 75%. Osteosarkoma juga mampu

bermetastasis jauh melalui hematogen dan limfogen. Lokasi yang paling umum untuk osteosarkoma bermetastasis adalah paru-paru sekitar 98%, tulang 37%, pleura 33%, jantung 20%, ginjal dan hati 17%, diafragma 15%, dan mediastinum 11%. Sedangkan metastasis pada daerah peritoneal atau sistem pencernaan sangat jarang terjadi.⁴ Pada penelitian lain ditemukan hanya 20 kasus yang didokumentasikan sebelumnya. Dari jumlah tersebut dilaporkan 5 ke lambung, 3 ke duodenum, 8 ke jejunum, dan 3 ke ileum.⁵

ETIOLOGI

Menurut Fuchs dan Pritchard (2002)³ osteosarkoma dapat disebabkan oleh beberapa faktor, diantaranya:

1. Senyawa kimia, yaitu senyawa antrasiklin dan senyawa pengalkilasi, beryllium dan methylcholanthrene yang dapat menyebabkan perubahan genetik.

2. Virus, diantaranya Rous sarcoma virus yang mengandung gen V-Src yang merupakan proto-onkogen dan virus FBJ yang mengandung proto-onkogen c- Fos yang dapat menyebabkan kurang responsif terhadap kemoterapi.

3. Radiasi, yang dihubungkan dengan sarkoma sekunder pada orang yang pernah mendapatkan radiasi untuk terapi kanker.

4. Faktor risiko lainnya, seperti:

a. Penyakit lain seperti Paget's disease, osteomielitis kronis, osteochondroma, poliostotik displasia fibrosis, dan eksostosis herediter multiple.

b. Genetik, pada Sindroma Li-Fraumeni, Retinoblastoma, Sindrom Werner, Routhmund-Thomson, dan Bloom.

c. Lokasi implan logam

PATOFISIOLOGI

Osteosarkoma disebabkan oleh beberapa faktor predisposisi, yaitu dapat disebabkan oleh mutasi genetik dan faktor lingkungan. Terjadi inaktivasi pada jalur P53 dan RB yang berperan dalam pertumbuhan osteosarkoma. Osteoblast memiliki fungsi membentuk struktur tulang. Pada osteosarkoma terjadi mutasi gen yang mengatur



osteoblast yaitu onkogen dan tumor suppressor genes. Mutasi tersebut mengakibatkan terjadi proliferasi osteoblast secara berlebihan yang mengarah keganasan. Sehingga menyebabkan pembentukan jaringan osteoid ganas pada tulang yang berakibat terjadi penekanan pada sumsum tulang. Hal tersebut menyebabkan terjadinya penurunan produksi sel darah merah yang dapat menurunkan sistem kekebalan tubuh dan tubuh menjadi rentan terhadap infeksi. Selain penekanan pada sumsum tulang, terjadi juga metastasis sel kanker dan peningkatan tekanan pada tulang yang menyebabkan nyeri, bengkak, dan fraktur pada tulang tersebut.⁶

MANIFESTASI KLINIS

Pada umumnya gejala akan terlihat setelah beberapa minggu atau bulan setelah adanya penyakit. Nyeri adalah gejala awal yang biasa terjadi, nyeri yang dirasakan bisa disertai dengan adanya massa bisa juga tidak teraba adanya massa, nyeri yang dirasakan dalam dan hebat. Pada pemeriksaan fisik terdapat adanya massa nyeri, terasa keras, pergerakan terganggu, menurunnya fungsi normal pada bagian yang dirasa nyeri, terdapat adanya edema, terasa panas pada daerah setempat, pada kulit yang didapatkan tumor hiperemi, dan terdapat pelebaran vena.⁷ Penyakit ini bisa terjadi pada tulang manapun, tetapi sering terjadi pada tulang panjang. Osteosarkoma juga dapat bermetastasis pada daerah perut, gejala utama yang terjadi adalah massa yang semakin membesar dengan perlahan-lahan disertai nyeri, selain itu ulserasi massa juga dapat ditemukan pada beberapa kasus. Tumor yang teraba rata-rata 9 cm.⁸

KLASIFIKASI HISTOLOGI & STADIUM OSTEOSARKOMA

Terdapat tiga jenis sub tipe secara histologi³ :

- I. Intramedullary
 - a. High-grade intramedullary osteosarcoma
 - b. Low-grade intramedullary osteosarcoma

2. Surface
 - a. Parosteal osteosarcomas
 - b. Periosteal osteosarcomas
 - c. High-grade surface osteosarcoma
3. Ekstraskeletal

Selain dapat menentukan klasifikasi berdasarkan histologi, terdapat 2 jenis klasifikasi stadium, yaitu berdasarkan Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) untuk stratifikasi tumor berdasarkan derajat dan ekstensi lokal serta stadium berdasarkan American Joint Committee on Cancer (AJCC) edisi 7.

Sistem Klasifikasi Stadium MSTS (Enneking)

- IA: derajat keganasan rendah, lokasi intrakompartemen, tanpa metastasis
- IB: derajat keganasan rendah, lokasi ekstrakompartemen, tanpa metastasis
- IIA: derajat keganasan tinggi, lokasi intrakompartemen, tanpa metastasis
- IIB: derajat keganasan tinggi, lokasi ekstrakompartemen, tanpa metastasis

•III: ditemukan adanya metastasis
Sistem Klasifikasi AJCC edisi ke 7

- IA: derajat keganasan rendah, ukuran ≤ 8
- IB: derajat keganasan rendah, ukuran > 8 atau adanya diskontinuitas
- IIA: derajat keganasan tinggi, ukuran ≤ 8
- IIB: derajat keganasan tinggi, ukuran > 8
- III: derajat keganasan tinggi, adanya diskontinuitas
- IVA: metastasis paru
- IVB: metastasis lain

PENATALAKSANAAN

Penangan osteosarkoma dapat dibagi menjadi dua yaitu dengan kemoterapi atau operasi. Kemoterapi dapat mempermudah dalam melakukan prosedur operasi penyelamatan ekstremitas (limb salvage procedure) dan meningkatkan survival rate dari penderita. Pada pengobatan osteosarkoma, regimen standar yang digunakan ialah kemoterapi preoperatif. Kemoterapi ini merangsang terjadinya nekrosis pada tumor primernya sehingga tumor akan mengecil. Selain itu kemoterapi preoperatif berperan dalam memberikan pengobatan secara



dini terhadap terjadinya mikro-metastase. Hal ini akan membantu mempermudah melakukan operasi reseksi secara luas dari tumor dan masih dapat mempertahankan ekstremitasnya. Obat-obat kemoterapi pada osteosarkoma biasanya diberikan doxorubicin dan cisplatin dengan atau tanpa methotrexate dosis tinggi.

Setelah memberikan kemoterapi preoperatif, melakukan operasi mempertahankan ekstremitas (limb-sparing resection) dan sekaligus melakukan rekonstruksi dapat meningkatkan persentase tidak diperlukan amputasi pada penderita osteosarkoma hingga 90 sampai 95%. Amputasi dilakukan apabila prosedur limb- salvage tidak dapat atau tidak memungkinkan lagi dikerjakan. Setelah melakukan reseksi tumor, dibutuhkan tindakan merekonstruksi kembali ekstremitas dengan endoprosthesis dari metal. Prosthesis lebih baik dibanding dengan menggunakan bone graft karena penderita dapat menginjak, mobilisasi secara cepat, dan fungsi dari ekstremitas yang memuaskan. Selain itu dapat meminimalisasi komplikasi post operasi.^{9,10}

OSTEOSARKOMA DAN METASTASIS PADA SISTEM DIGESTIF

Pada penelitian yang dilakukan oleh Abbo Dkk terdapat kasus osteosarkoma pada femur distal dextra pada pasien wanita berusia 17 tahun. Pemeriksaan USG dan telah dikonfirmasi juga pada pemeriksaan CT scan menunjukkan adanya intusussepsi ileo-ileal sebagai lokasi metastasis pertama. Tindakan lanjutan yang direkomendasikan adalah reseksi bedah, terutama apabila ada metastasis tunggal dan tindakan laparoskopi juga dapat diberikan.¹¹ Selain itu, terdapat penelitian yang dilakukan di New York menemukan kasus osteosarkoma pada metafisis femur distal dextra. Lokasi metastasis pertama di pulmo bilateral, serta pada pemeriksaan CT thorax, abdomen, dan pelvis menunjukkan adanya metastasis berupa osifikasi yang luas di omentum, peritoneum, dan otot psosas dengan nodul pada jaringan lunak.

Penatalaksanaan kemoterapi neoadjuvant diberikan kepada pasien. Setelah 9 minggu terapi induksi, dilakukan reseksi radikal dengan rekonstruksi atroplasti pada femur distal kanan dan dilanjutkan dengan kemoterapi.⁴

Lokasi paling banyak ditemukan di bagian ekstremitas bawah terutama femur. Penanganan pada kasus osteosarkoma dengan metastasis sistem digestif umumnya menggunakan reseksi bedah dan kemoterapi. Pasien yang terdiagnosis osteosarkoma dengan metastasis pada sistem digestif prognosisnya buruk.^{4,11}

KESIMPULAN

Osteosarkoma merupakan neoplasma tulang yang bersifat ganas. Osteosarkoma lebih sering terjadi pada anak-anak dan insidensinya meningkat setelah usia 60 tahun. Lokasi paling sering terjadi pada metafisis tulang panjang terutama femur, namun dapat terjadi di semua tulang. Manifestasi klinis yang dirasakan pasien umumnya adalah nyeri dan teraba massa serta terjadi penurunan fungsi pergerakan pada bagian yang terdapat osteosarkoma. Penanganan pada pasien osteosarkoma ialah dilakukan kombinasi kemoterapi preoperatif dan reseksi bedah. Lokasi metastasis tersering dari osteosarkoma ialah pada organ paru. Pada sistem digestif sangat jarang terjadi, namun memiliki mortalitas yang tinggi dan prognosis buruk.

DAFTAR PUSTAKA

1. Prater S, McKeon B. Osteosarcoma. [Updated 2021 Jun 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
2. Moore D. D., Luu H. H. Osteosarcoma. *Cancer Treat Res*. 2014; Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-07323-1_4
3. Komite Penanggulangan Kanker Nasional. Panduan Penatalaksanaan Osteosarkoma. Kementerian Kesehatan Republik Indones [Internet]. 2015;1–40. Available from: <http://kanker.kemkes.go.id/guidelines/PPKOsteosarkoma.pdf>
4. Berhe S, Danzer E, Meyers PA, Behr G, LaQuaglia MP, Price AP. Unusual Abdominal Metastases in Osteosarcoma. *J Pediatr Surg Case Reports* [Internet]. 2018;28:13–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.epsc.2017.09.022>



5. Kubo T, Furuta T, Johan MP, Yoshizuka M, Ochi M, Adachi N. Long-Term Survival After Sporadic and Delayed Metastases Of Conventional Osteosarcoma: A Case Report. Vol. 96, *Medicine (United States)*. 2017.
6. Siddiqui S, Singh A, Ali S, Yadav M, Pandey V, Sharma D. Metallothionein: Potential Therapeutic Target for Osteosarcoma. *J Oncol Sci* [Internet]. 2019;5(1):13–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jons.2019.02.002>
7. Loho LL. Osteosarkoma. *J Biomedik*. 2014;6(3):55–61.
8. Diamantis A, Christodoulidis G, Vasdeki D, Karasavvidou F, Margonis E, Tepetes K. Giant Abdominal Osteosarcoma Causing Intestinal Obstruction Treated with Resection and Adjuvant Chemotherapy. *World J Gastrointest Surg*. 2017;9(2):68–72.
9. Zhao X, Wu Q, Gong X, Liu J, Ma Y. Osteosarcoma: a Review of Current and Future Therapeutic Approaches. *Biomed Eng Online* [Internet]. 2021;20(1):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12938-021-00860-0>
10. Durfee RA, Mohammed M, Luu HH. Review of Osteosarcoma and Current Management. *Rheumatol Ther*. 2016;3(2):221–43.
11. Abbo O, Pinnagoda K, Micol LA, Beck-Popovic M, Joseph JM. Osteosarcoma Metastasis Causing Ileo-Ileal Intussusception. *World J Surg Oncol*. 2013;11:2–4.