

Hubungan Antara Derajat Histopatologik Sarkoma dengan Respon Radioterapi

Eny Soesilowati, Afiati, Herry Yulianti, Hermin Aminah, Bethy Surjawathy Hernowo

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran
 RSUP Dr. Hasan Sadikin
 Bandung

Penulis korespondensi: dr. Hermin Aminah Usman, SpPA(K).
 Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran
 RSUP Dr. Hasan Sadikin Jl. Pasteur No. 38
 Bandung 40161.
 e-mail: hermin.seroja@gmail.com enytri14@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang

Sarkoma merupakan tumor ganas yang berasal dari jaringan mesenkim dan bersifat agresif yang jarang ditemukan. Radioterapi saat ini diterima sebagai terapi adjuvan standar sarkoma derajat tinggi, sedangkan pada sarkoma derajat rendah masih kontroversial, namun respon radioterapi terhadap sarkoma sebesar 50%. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan derajat histopatologik sarkoma dengan respon radioterapi.

Metode

Desain penelitian berupa studi *crosssectional*, dengan analisa retrospektif. Sampel terdiri atas 80 jaringan blok parafin dari biopsi dan operasi sarkoma periode Januari 2013 hingga Desember 2019 di RS Hasan Sadikin Bandung, terdiri atas 45 sampel radiosensitif dan 35 sampel radioresisten. Semua sampel dinilai derajat histopatologik berdasarkan FNCLCC. Analisa statistik menggunakan uji *Chi-Square* dengan nilai signifikan $p < 0,05$. Data diolah menggunakan program SPSS versi 24.0 for windows

Hasil

Pada kelompok radiosensitif terdapat 15 (33,3%) sampel merupakan sarkoma derajat rendah dan 30 (66,7%) sampel merupakan derajat tinggi. Tidak terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara derajat histopatologik dengan respon radioterapi pada sarkoma $p > 0,05$ ($p = 0,304$).

Kesimpulan

Penelitian ini menunjukkan respon radioterapi pada sarkoma tidak berhubungan dengan derajat histopatologik. Hal ini disebabkan karena sensitivitas radioterapi dipengaruhi oleh faktor lain diantaranya karakter molekuler.

Kata Kunci: sarkoma, derajat histopatologik, respon radioterapi

Association Between Histopathological Grade of Sarcoma and Radiotherapeutical Response.

ABSTRACT

Background

Sarcomas are rare, aggressive tumors originating from mesenchymal tissue. Radiotherapy is currently accepted as the standard adjuvant to the treatment of high-grade sarcomas, whereas low-grade sarcomas are controversial, but the response of radiotherapy to sarcomas is up to 50%. The aim of this study was to determine the association between the histopathological grade of sarcoma and the radiotherapeutical response.

Methods

The research design was a cross-sectional study, with retrospective analysis. The sample consisted of 80 paraffin block tissues from biopsy and surgery specimens of sarcoma from January 2013 to December 2019 at Hasan Sadikin Hospital in Bandung, consisting of 45 radiosensitive samples and 35 radioresistant samples. All samples were assessed for histopathological grade according to the FNCLCC. Statistical analysis used the Chi-Square test with a significant value of $p < 0.05$. Data were processed using SPSS version 24.0 for windows.

Results

In the radiosensitive group, 15 (33.3%) samples were low grade sarcomas and 30 (66.7%) samples were high grade sarcoma. There was no statistically significant association between histopathological grade and radiotherapeutical response in sarcomas $p > 0.05$ ($p = 0.304$).

Conclusion

In this study, the radiotherapeutical response was not associated to the histopathological grade of sarcoma. This is because of the sensitivity of radiotherapy is influenced by other factors including molecular characteristics.

Key words: sarcoma, histopathological grade, radiotherapeutical response

PENDAHULUAN

Sarkoma merupakan tumor ganas yang berasal dari unsur mesenkim yang dapat terjadi pada semua usia.¹⁻³ Sarkoma merupakan tumor ganas yang jarang terjadi dan bersifat agresif.⁴⁻⁶ Angka kejadian sarkoma sekitar <1% dari seluruh keganasan pada dewasa dan 15% dari seluruh keganasan pada anak.⁷⁻⁹ *The American Cancer Society's* memperkirakan insidensi sarkoma di Amerika Serikat tahun 2020 yang baru didiagnosis sekitar 13.130 sarkoma terdiri atas 7.470 laki-laki dan 5.660 perempuan.¹⁰ Sarkoma terjadi pada hampir 10.000 orang di Amerika Serikat setiap tahun dan sekitar 40% pasien meninggal karena metastasis lokal atau metastasis jauh.⁹ Berdasarkan data histopatologik kanker di Indonesia tahun 2015, tumor jaringan lunak sebanyak 937 dan tumor tulang sebanyak 489.¹¹ Sarkoma derajat tinggi memiliki prognosa yang buruk karena sering mengalami rekurensi dan metastasis jauh.¹²

Operasi merupakan terapi utama sarkoma, namun dalam 40 tahun terakhir, terapi sarkoma berkembang dengan kombinasi radioterapi sebagai adjuvan.¹³ Terapi kombinasi radioterapi dengan operasi menurunkan rekurensi hingga <10% dan mengurangi metastasis jauh sebesar 21-29% bila dibandingkan hanya terapi operasi saja.¹³ Sarkoma memberikan respon radioterapi sebesar 50%.¹⁴ Radioterapi saat ini diterima sebagai adjuvan standar untuk sebagian besar sarkoma derajat tinggi, sedangkan penggunaan rutin radioterapi adjuvan untuk sarkoma derajat rendah masih kontroversial.¹⁵ Sarkoma derajat tinggi memiliki mitosis yang lebih tinggi dibandingkan dengan sarkoma derajat rendah berdasarkan FNCLCC.¹⁶ Menurut teori Bergonie dan Tribondeau, sarkoma derajat tinggi lebih radiosensitif dibandingkan dengan sarkoma derajat rendah.¹⁷ Oleh karena itu tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan derajat histopatologik dengan respon radioterapi pada sarkoma.

METODE

Desain penelitian berupa studi *crosssectional*, dengan analisa restrospektif. Sampel terdiri atas 80 jaringan blok parafin dari biopsi dan operasi sarkoma yang memiliki data rekam medis lengkap periode Januari 2013 sampai Desember 2019 di Departemen Patologi Anatomik Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP Dr.Hasan Sadikin Bandung.

Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari komite etik no: LB.02.01/X.6.5/57/2020.

Sample terdiri atas 45 sampel radio-sensitif dan 35 sampel radioresisten. Respon radioterapi didapatkan dari data rekam medis di Departemen Radioterapi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. Semua sample telah mendapatkan radioterapi lengkap sebesar 60-70 Gy. Penilaian respon radioterapi didapatkan dengan membandingkan ukuran massa tumor sebelum radioterapi dan 4 minggu setelah radioterapi lengkap. Pengukuran massa tumor dengan menggunakan jangka sorong dan radiologi. Penilaian Respon radioterapi berdasarkan World Health organization (WHO): 1. Lengkap: bila tumor primer hilang 100%, 2. Sebagian: bila pengecilan besar tumor $\geq 50\%$, 3. Stabil/tidak berespons: bila pengecilan besar tumor <50% atau didapat penambahan ukuran tumor <25%, 4. Progresif: bila besar tumor bertambah >25%.^{18,19} Pada penelitian ini dibagi 2 kelompok, yaitu kelompok radiosensitif meliputi respon lengkap dan sebagian dan kelompok radioresisten meliputi stabil dan progresif.²⁰

Semua sampel blok parafin dilakukan pewarnaan hematoxylin-eosin kemudian dinilai derajat histopatologik berdasarkan *French Federation Nationale dea Centres de Lutte Contre le Cancer* (FNCLCC) meliputi diferensiasi tumor (*score 1: welldifferentiated liposarcoma, welldifferentiated leiomyosarcoma dan welldifferentiated fibrosarcoma; score 2: myxoid liposarcoma, conventional leyomiosarcoma, conventional MPNST, conventional fibrosarcoma, myxofibrosarcoma, score 3: high-grade myxoid liposarcoma, pleomorphic liposarcoma, dedifferentiated liposarcoma, rhabdomyosarcoma, undifferentiated pleomorphic sarcoma*), mitosis (*score 1: 0-9 mitosis per 10 HPF, score 2: 10-19 mitosis per 10 HPF dan score 3: >19 mitosis per 10 HPF*) dan nekrosis tumor (*score 0: tidak ada nekrosis, score 1: <50% nekrosis tumor dan score 2: $\geq 50\%$ nekrosis tumor*). Derajat histologik: Derajat I total skor: 2,3; derajat II total skor: 4,5; derajat III total skor: 6,7,8. Pada penelitian ini sarkoma dibagi menjadi sarkoma derajat rendah (derajat I) dan sarkoma derajat tinggi (derajat II dan III).¹⁶

Analisa Statistik

Analisa statistik menggunakan SPSS versi 24.0 *for Windows* yang di dalamnya terda-

pat tes *Chi-Square*. Kemaknaan hasil uji statistik ditentukan berdasarkan nilai $p < 0,05$.²¹

HASIL

Pada 80 sampel penelitian ini menunjukkan rentang umur pasien sarkoma 8-73 tahun dengan rata-rata 38,5 tahun. Jenis kelamin terbanyak pasien sarkoma adalah laki-laki sebanyak 46 (57,5%). Tipe histopatologik terbanyak adalah *fibrosarcoma* sebanyak 20 (25%) sampel. Lokasi terbanyak adalah ekstremitas bawah sebanyak 20 (25%) sample (Tabel 1).

Penilaian derajat histopatologik berdasarkan FNCLCC,¹⁶ derajat rendah terdiri atas 8 (22,9%) sample radioresisten dan 15 (33,3%) sampel kelompok radiosensitif. Derajat tinggi terdiri atas radioresisten sebanyak 27 (77,1%) sample dan radiosensitif sebanyak 30 (66,7%).

Tabel 1. Karakter klinik dan tipe histopatologik subjek penelitian.

Karakter	∑ kasus (N= 80)	(%)
Usia (tahun)		
Mean±std	37,6±17,1	
Jenis kelamin		
Laki-laki	46	57,5
Perempuan	34	42,5
Tipe histopatologik		
<i>Liposarcoma</i>	3	3,75
<i>Myxoid liposarcoma</i>	6	7,5
<i>Myxofibrosarcoma</i>	4	5
<i>Fibrosarcoma</i>	20	25
<i>Low-grade fibromyxoidsarcoma</i>	1	1,25
<i>Chondrosarcoma</i>	3	3,75
<i>Osteosarcoma</i>	1	1,25
<i>Malignant peripheral nerve sheath tumor</i>	4	5
<i>Leiomyosarcoma</i>	1	1,25
<i>Osteosarcoma hig-grade</i>	8	10
<i>Rhabdomyosarcoma</i>	18	22,5
<i>Synovial sarcoma</i>	3	3,75
<i>Pleomorphic liposarcoma</i>	1	1,25
<i>Undifferentiated pleomorphic sarcoma</i>	7	8,75
Lokasi tumor		
Kepala-leher	14	17,5
Ekstremitas atas	20	25
Ekstremitas bawah	28	35
Dinding dada luar	1	1,25
Rongga dada	1	1,25
Payudara	3	3,75
Dinding perut luar	2	2,5
Intra-Abdomen	2	2,5
Punggung	5	6,25
Pantat	3	3,75
Perineum	1	1,25
Derajat histopatologik		
Derajat rendah	23	28,75
Derajat tinggi	57	71,25

Tabel 2 menunjukkan hubungan antara derajat histopatologik dengan respon radioterapi.

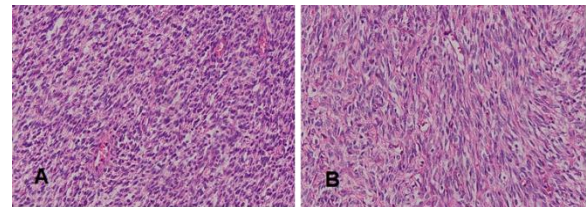
Tabel 2. Hubungan derajat histopatologik sarkoma dengan respon radioterapi.

Variabel	Kelompok respon radioterapi		p Value
	Radioresisten N=35(%)	Radiosensitif N=45(%)	
Derajat rendah	8 (22,9%)	15 (33,3%)	0,304
Derajat tinggi	27 (77,1%)	30 (66,7%)	

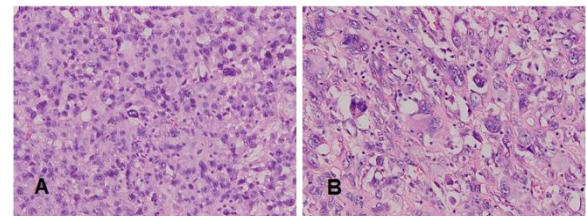
Keterangan:

Nilai p: analisa uji statistik *Chi-Square*, bermakna apabila $p < 0,05$

Berdasarkan data tersebut didapatkan hasil yang tidak signifikan ditunjukkan dengan $p > 0,05$ (0,304). Hal ini berarti respon radioterapi tidak berhubungan dengan derajat histopatologik.



Gambar 1. Sarkoma derajat rendah. A. Radioresisten (*Fibrosarcoma low-grade*), B. Radiosensitif (*Fibrosarcoma low-grade*). Pembesaran 200X.



Gambar 2. Sarkoma derajat tinggi. A. Radioresisten (*undifferentiated pleomorphic sarcoma*), B. Radiosensitif (*undifferentiated pleomorphic sarcoma*). Pembesaran 200X.

DISKUSI

Sarkoma merupakan tumor dari unsur mesenkimal yang jarang terjadi dan bersifat agresif.^{4,5} Terapi sarkoma dengan kombinasi operasi dengan radioterapi masih memberikan kekambuhan sebesar 20%. Kekambuhan ini disebabkan karena adanya radioresistensi.²²

Sensitivitas radioterapi pada tumor dipengaruhi oleh berbagai faktor antara lain faktor mitosis.¹⁷ Menurut Bergonie dan Tribondeau sensitivitas sel terhadap radiasi sebanding dengan tingkat aktivitas proliferasi. Menurut prinsip ini, jaringan yang kaya akan sel

yang membelah secara aktif umumnya menunjukkan kepekaan yang tinggi terhadap radiasi, sedangkan jaringan dengan sedikit sel seperti itu memiliki radiosensitivitas yang rendah.¹⁷

Diketahui bahwa berdasarkan FNCLCC sarkoma derajat tinggi memiliki mitosis yang lebih tinggi dibandingkan dengan sarkoma derajat rendah.¹⁶ Berdasarkan teori Bergonie dan Tribondeau, sarkoma derajat tinggi lebih radiosensitif dibandingkan dengan sarkoma derajat rendah.¹⁷

Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan respon radioterapi pada kelompok sarkoma derajat rendah dan sarkoma derajat tinggi. Hal ini berarti tidak ada hubungan antara derajat histopatologik tumor dengan respon radioterapi yang ditunjukkan dengan $p > 0,05$ ($p = 0,304$). Hal ini berbeda dengan beberapa hasil penelitian yang menyatakan bahwa kekambuhan lebih sering terjadi pada sarkoma derajat tinggi dibandingkan dengan sarkoma derajat rendah setelah terapi kombinasi operasi dengan radioterapi.¹⁵ Pada penelitian yang dilakukan Suit *et al* melaporkan 0/23 kekambuhan pada sarkoma derajat rendah sedangkan pada sarkoma derajat tinggi kekambuhan sebesar 17% setelah terapi kombinasi operasi dengan radioterapi. Penelitian Linberg *et al* juga sama dengan Suit *et al* melaporkan sedikit kekambuhan pada sarkoma derajat rendah setelah terapi operasi dengan radioterapi.¹⁵

Penelitian ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Potter *et al*. dan Pisters *et al* yang menyatakan bahwa derajat differnsiasi tumor tidak dapat dijadikan prediktor kekambuhan. Pendapat ini didukung oleh hasil pengamatan yang dilakukan di RS Memorial Sloan Kettering yang menyatakan kurang memberi manfaat pada pasien sarkoma derajat rendah yang dilakukan operasi dan radioterapi.¹⁵ Pendapat ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Lazarides *et al* yang meneliti sarkoma derajat rendah dengan radioterapi yang menyatakan penambahan radioterapi pada sarkoma derajat rendah tidak mengurangi kekambuhan.²³

Hubungan antara derajat histopatologik dengan respon radioterapi pada sarkoma yang masih kontroversial ini disebabkan karena sensitivitas radioterapi bukan hanya dipengaruhi oleh derajat histopatologik, masih banyak faktor lain yang mempengaruhi respon radioterapi.

Faktor-faktor yang mempengaruhi sensitivitas radioterapi antara lain: konsentrasi oksigen di tumor, siklus mitosis sel, histologik sel dan faktor molekuler yang berhubungan dengan radiosensitivitas sel. Berdasarkan beberapa penelitian pada keganasan cervik, ginjal, molekuler mTOR dan VEGF yang berhubungan dengan angiogenesis dan oksigenasi, menarik perhatian sehubungan dengan radiosensitivitas. Radioterapi.²⁴⁻²⁶ Keterlibatan banyak gen disarankan untuk dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui hubungannya dengan sensitivitas tumor.¹⁷

KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan respon radioterapi pada sarkoma tidak berhubungan dengan derajat histopatologik. Hal ini disebabkan karena sensitivitas radioterapi dipengaruhi oleh faktor lain di antaranya karakter molekuler.

DAFTAR PUSTAKA

1. Schaefer GMC, and Hornick. Contemporary sarcoma diagnosis, genetics, and genomics. *J Clin Oncol*. 2018;36: 101-10.
2. Yang J RZ, Du X, Hao M, Zhou W. The role of mesenchymal stem/progenitor cells in sarcoma: update and dispute. *Stem Cell Investig*. 2014. 1:18. doi: 10.3978/j.issn.2306-9759.2014.10.01.
3. Tobias J. Chichester, editor. *Cancer and its Management, Seventh Edition*. West Sussex, PO198SQ: John Wiley & Sons, Ltd; 2015.
4. Tang. Predicting radiotherapy response for patients with soft tissue sarcoma by developing a molecular signature. *Oncology Reports*. 2017;38: 2814-24.
5. Tween H, Peake D, Spooner D, Sherriff J. Radiotherapy for the palliation of advanced sarcomas-the effectiveness of radiotherapy in providing symptomatic improvement for advanced sarcomas in a single centre cohort. *Healthcare (Basel, Switzerland)*. 2019;7(4). doi: 10.3390/healthcare7040120.
6. Tang Z, Zeng Q, Li Y, Zhang X, Suto MJ, Xu B, *et al*. Predicting radiotherapy response for patients with soft tissue sarcoma by developing a molecular signature. *Oncology Reports*. 2017;38:2814-24.
7. Götzl R, Sterzinger S, Semrau S, Vassos N, Hohenberger W, Grützmann R, *et al*. Patient's quality of life after surgery and

- radiotherapy for extremity soft tissue sarcoma-a retrospective single-center study over ten years. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2019;17:170. <https://doi.org/10.1186/s12955-019-1236-4>
8. Stefano S, Giovanni S. The PTEN Tumor Suppressor Gene in Soft Tissue Sarcoma. *Cancer*. 2019;11:1169. doi:10.3390/cancers11081169.
 9. Wortman JR, Tirumani SH, Jagannathan JP, Rosenthal MH, Shinagare AB, Hornick JL, *et al*. Radiation therapy for soft-tissue sarcomas: a primer for radiologists. *Radiographics*. 2016;36:554-72.
 10. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures Atlanta: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-047079.pdf>; 2020.
 11. Indonesia BRKPDSP, editor. Kanker di Indonesia Tahun 2015 Data Histopatologik: Yayasan Kanker Indonesia; 2019.
 12. Spencer, al e. Neoadjuvant hypofractionated radiotherapy and chemotherapy in high-grade extremity soft tissue sarcomas: Phase 2 clinical trial protocol. *JMIR Res Protoc*. 2017;6(5):e97. doi: 10.2196/resprot.6806
 13. Loureiro da Silvaa AJ, Carvalho C, Jacobetty M, Freitas J, Fonseca R, Tavares PF, *et al*. Neoadjuvant trabectedin plus radiotherapy in high-grade sarcoma of the leg: A Case Report. *Case Rep Oncol*. 2018; 11:499-504.
 14. Rhomberg W. The radiation response of sarcomas by histologic subtypes: A review with special emphasis given to results achieved with razoxane. *Sarcoma*. 2006; 2006(1):87367. doi: 10.1155/SRCM/2006/87367.
 15. Fuller BG. The Role of Radiotherapy in the Treatment of Bone and Soft-tissue Sarcomas. *Musculoskeletal Cancer Surgery Malawer 2001; Chapter 05:86-131*.
 16. Fletcher, Bridge, Hogendoorn, Mertens, editors. *World Health Organization Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*. Lyon: IARC Press; 2013.
 17. Hayabuchi N. Radiocurable Tumors and Non-Radiocurable Tumors. *JMAJ*. 2004; 47: 79-83.
 18. Asroel H. Penatalaksanaan Radioterapi pada Karsinoma Nasofaring. Fakultas Kedokteran Bagian Ilmu THT Universitas Sumatera Utara. 2002.
 19. Kirk, Ribbans, editors. *Clinical surgery in general*. London Churchill Livingstone; 2004.
 20. Lacombe J, Azria D, Mange A, Solassol J. Proteomic approaches to identify biomarkers predictive of radiotherapy outcomes. *DISCLOSURES Expert Rev Proteomics*. 2013;10:33-42.
 21. Dahlan, editor. Menentukan rumus besar sampel, Kesalahan Tipe I, Tipe II, Power dan Hipotesis, Menghitung besar sampel, menghitung power penelitian, cara pengambilan sampel. *Besar Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Epidemiologi Indonesia*; 2016.
 22. Naghavi AO, Yang GQ, Latifi K, Gillies R, McLeod H, Harrison LB. The future of radiation oncology in soft tissue sarcoma. *Cancer Control*. 2018;25(1): 1073274818815504. doi: 10.1177/1073274818815504.
 23. Lazarides AL, Eward WC, Speicher PJ, Hou C-H, Nussbaum DP, Green C, *et al*. The use of radiation therapy in well-differentiated soft tissue sarcoma of the extremities: An NCDB Review. *Sarcoma*. 2015;2015:186581. doi: 10.1155/2015/186581.
 24. Nagy VM, Buiga R, Brie I, Todor N, Tudoran O, Ordeanu C, *et al*. Expression of VEGF, VEGFR, EGFR, COX-2 and MVD in cervical carcinoma, in relation with the response to radio-chemotherapy. *Rom J Morphol Embryol*. 2011;52:53-9.
 25. Mulders P. Vascular endothelial growth factor and mTOR pathways in renal cell carcinoma: differences and synergies of two targeted mechanisms. *BJU Int*. 2009; 104:1585-9.
 26. Guyot M, Pagès, editors. *VEGF Splicing and the Role of VEGF Splice Variants: From Physiological-Pathological Conditions to Specific Pre-mRNA Splicing*. New York: Springer; 2015.