



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

## Hubungan antara ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)* dengan karakteristik klinikopatologi osteosarkoma di RSUP Sanglah Denpasar, Bali



CrossMark

Johanes Prasetyo Harjanto<sup>1</sup>, I Wayan Juli Sumadi<sup>2\*</sup>, I Made Gotra<sup>2</sup>, Ni Putu Ekawati<sup>2</sup>

### ABSTRACT

**Background:** Osteosarcoma is the most common malignant primary bone tumor. Although osteosarcoma cases are relatively rare compare to carcinoma, the mortality rate is quite high. Osteosarcoma prognosis can be seen from conventional pathology and biological markers, such as Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). In various studies, the presence of VEGF expression has been associated with the worsening prognosis of osteosarcoma. This study aims to determine the relationship between VEGF expression and osteosarcoma's clinicopathological characteristics at Sanglah General Hospital, Denpasar, 2015-2019.

**Method:** This research is a cross-sectional analytic study. The sampling technique used all affordable populations that were included in the inclusion criteria, with a total sample of 30 samples. The research data used secondary data obtained from the archive of histopathological examination reports at the Anatomical Pathology Laboratory at Sanglah General Hospital and paraffin blocks from all available samples

for immunohistochemical examination. Data were analyzed using SPSS version 22 for Windows.

**Results:** The clinicopathological characteristics of the osteosarcoma studied were age, tumor location, histological type, and grading. Patients with osteosarcoma in this study were predominantly found in the age group <20 years (66.67%), femur locations (60.00%), mixed type osteosarcoma (53.33%), and high grade (100.00%). A total of 26 samples (86.67%) had high VEGF expression and 4 samples had low VEGF expression (13.30%). There was no significant relationship between age ( $p=0.241$ ), location of the tumor ( $p=0.739$ ), and histological type ( $p=1.000$ ) to the VEGF expression.

**Conclusion:** The relation between each osteosarcoma clinicopathological characteristic associated with VEGF expression showed insignificant results in age, location, and histological type. Further research is needed with a more significant number of samples to get better results.

**Keywords:** Osteosarcoma, Vascular Endothelial Growth Factor, Bone, Bali.

**Cite This Article:** Harjanto, J.P., Sumadi, I.W.J., Gotra, I.M., Ekawati, N.P. 2021. Hubungan antara ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)* dengan karakteristik klinikopatologi osteosarkoma di RSUP Sanglah Denpasar, Bali. *Intisari Sains Medis* 12(1): 177-182. DOI: [10.15562/ism.v12i1.887](https://doi.org/10.15562/ism.v12i1.887)

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Osteosarkoma adalah tumor tulang primer ganas yang paling umum. Meskipun kasus osteosarkoma relatif jarang dibandingkan dengan karsinoma, angka kematiannya cukup tinggi. Prognosis osteosarkoma dapat dilihat dari patologi konvensional dan penanda biologis, salah satunya adalah *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)*. Dalam berbagai penelitian, kehadiran ekspresi VEGF telah dikaitkan dengan prognosis yang memburuk dari osteosarkoma. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan ekspresi VEGF dengan karakteristik klinikopatologi

osteosarkoma di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2015-2019.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian analitik potong lintang. Teknik pengambilan sampel menggunakan semua populasi terjangkau yang termasuk dalam kriteria inklusi, dengan jumlah sampel sebanyak 30 sampel. Data penelitian menggunakan data sekunder yang diperoleh dari arsip laporan pemeriksaan histopatologi di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Sanglah dan blok parafin dari semua sampel yang tersedia untuk pemeriksaan

<sup>1</sup>Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia

\*Korespondensi:

I Wayan Juli Sumadi;

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia;

[juli\\_sumadi@unud.ac.id](mailto:juli_sumadi@unud.ac.id)

Diterima: 15-12-2020

Disetujui: 28-03-2021

Diterbitkan: 22-04-2021

imunohistokimia. Data dianalisis dengan SPSS versi 22 untuk Windows.

**Hasil:** Karakteristik klinikopatologi dari osteosarkoma yang diteliti adalah usia, lokasi tumor, tipe histologis, dan grading. Penderita osteosarkoma pada penelitian ini paling banyak ditemukan pada kelompok usia <20 tahun (66,67%), lokasi femur (60%), tipe campuran osteosarkoma (53,33%) dan *High-Grade* (100.00%). Sebanyak 26 sampel (86,67%) memiliki ekspresi VEGF tinggi dan 4 sampel memiliki ekspresi VEGF rendah

(13,30%). Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara usia ( $p=0,241$ ), lokasi ( $p=0,739$ ), dan tipe histologis ( $p=1,000$ ).

**Kesimpulan:** Hubungan antara masing-masing karakteristik klinikopatologi osteosarkoma yang terkait dengan ekspresi VEGF menunjukkan hasil yang tidak bermakna pada usia, lokasi, dan tipe histologis. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih banyak untuk mendapatkan hasil yang lebih baik.

**Kata kunci:** Osteosarcoma, Vascular Endothelial Growth Factor, Tulang, Bali.

**Sitasi Artikel ini:** Harjanto, J.P., Sumadi, I.W.J., Gotra, I.M., Ekawati, N.P. 2021. Hubungan antara ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dengan karakteristik klinikopatologi osteosarkoma di RSUP Sanglah Denpasar, Bali. *Intisari Sains Medis* 12(1): 177-182. DOI: [10.15562/ism.v12i1.887](https://doi.org/10.15562/ism.v12i1.887)

## PENDAHULUAN

Kanker adalah suatu penyakit yang terjadi akibat pertumbuhan sel yang abnormal yang tidak terkendali dalam tubuh sehingga menyebabkan sel tersebut melakukan pembelahan dan pertumbuhan terus-menerus.<sup>1</sup> Salah satu jenis kanker yang memiliki angka kematian yang tinggi adalah Osteosarkoma.<sup>2</sup> Osteosarkoma merupakan tumor tulang yang bersifat ganas, terdiri dari sel osteoblas ganas yang menghasilkan matriks osteoid. Osteosarkoma biasa ditemukan pada bagian metafisis tulang, terutama pada tulang panjang seperti *femur*, *distal femur*, *proximal tibia*, dan *proximal humerus*.<sup>1,2</sup> *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) adalah suatu protein penting yang berperan dalam pembentukan pembuluh darah dan pembuluh limfa. VEGF diproduksi oleh sel-sel dalam tubuh seperti sel makrofag, platelet, keratinosit, dan sel mesangial ginjal.<sup>3,4</sup> VEGF juga diregulasi oleh sel non-endotel seperti sel tumor, sehingga di duga bahwa VEGF turut berperan dalam angiogenesis sebuah tumor.<sup>3,4</sup>

Kadar ekspresi VEGF pada osteosarkoma dapat dikaitkan dengan prognosis dari osteosarkoma tersebut. Beberapa studi menunjukkan bahwa kadar VEGF yang tinggi dapat memperburuk prognosis dari osteosarkoma.<sup>5,6</sup> Studi yang dilakukan oleh Bajpai J et al., pada di All India Institute of Medical Sciences terhadap 31 pasien pengidap osteosarkoma

pada berbagai stadium menunjukkan bahwa sebagian besar pasien menderita osteosarkoma tipe osteoblastik (45%) dengan tiga pasien pada VEGF negatif, satu pasien pada VEGF derajat I, lima pasien VEGF derajat II dan 22 pasien dengan VEGF derajat III. Pada studi tersebut, dikatakan bahwa kadar ekspresi VEGF memengaruhi *staging*, *grading* dari osteosarkoma dan juga terkait dengan metastasis ke paru-paru.<sup>5</sup> Sedangkan penelitian lain yang dilakukan oleh Becker RG et al., menunjukkan terjadi penurunan yang cukup jauh untuk *survival* secara umum pada pasien dengan VEGF positif dibandingkan dengan pasien dengan VEGF negatif.<sup>6</sup> Dari hasil studi tersebut dapat dikatakan bahwa VEGF memengaruhi prognosis osteosarkoma menjadi lebih buruk.<sup>6</sup> Pada penelitian lainnya, didapatkan bahwa kadar VEGF pada kanker lainnya berpengaruh pada prognosis pasien tersebut. Kadar VEGF yang tinggi, menyebabkan prognosis pasien menjadi lebih buruk dengan tingkat bertahan hidup selama lima tahun juga ikut menurun sehingga kemungkinan kematian menjadi lebih tinggi.<sup>7</sup> Penelitian lain yang dilakukan oleh Kaya M et al., dari Departemen Operasi Ortopedi Universitas Kedokteran Sapporo, Jepang pada tahun 2009 dengan melakukan studi prospektif terhadap 15 pasien mengenai level serum dari VEGF menunjukkan bahwa tidak terdapat keterkaitan yang signifikan antara jumlah serum VEGF dengan jenis kelamin, usia, ukuran

tumor, dan respon dari pengobatan yang dilakukan berupa kemoterapi.<sup>8</sup> Penelitian lain mengemukakan bahwa kadar VEGF yang tinggi memang memengaruhi prognosis dari penderita osteosarkoma, namun alasan dibalik buruknya prognosis akibat kadar VEGF yang tinggi masih dipertanyakan.<sup>9,10</sup>

Di Bali, khususnya di RSUP Sanglah Denpasar belum pernah dilakukan penelitian mengenai hubungan ekspresi VEGF dengan karakteristik klinikopatologi osteosarkoma. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan ekspresi VEGF dengan karakteristik klinikopatologi osteosarkoma di RSUP Sanglah Denpasar, Bali, Indonesia.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan desain potong lintang untuk melihat hubungan antara ekspresi VEGF dengan karakteristik klinikopatologi osteosarkoma. Penelitian dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Sanglah Denpasar selama periode Oktober 2019 hingga Juni 2020. Data demografik yang dicatat pada penelitian ini meliputi usia, lokasi tumor, *grading* dan tipe histologi. Sumber data dalam penelitian ini berupa data sekunder yang berasal dari formulir permintaan pemeriksaan histopatologi pasien, dan blok parafin yang memenuhi kriteria inklusi penelitian yang dilakukan pemeriksaan imunohistokimia.

**Tabel 1.** Data Klinikopatologi kasus osteosarkoma di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2015 – 2019

Variabel	Jumlah (N=30)	Frekuensi (%)
Usia (Tahun)		
<20	20	66,67
21 – 40	6	20,00
> 40	4	13,33
Lokasi		
Femur	18	60,00
Tibia	5	16,67
Mandibula	2	6,67
Maxila	2	6,67
Pelvis	1	3,33
Radius	1	3,33
Humerus	1	3,33
Tipe Histologi		
Osteosarkoma tipe campuran	16	53,33
Osteoblastik osteosarkoma	5	16,67
Kondroblastik osteosarkoma	5	16,67
Giant Cell Rich Variant osteosarkoma	1	3,33
Telangiectatic osteosarkoma	2	6,67
Ekstraskeletal osteosarkoma	1	3,33
Grade		
High-Grade	30	100,00
Low-Grade	0	0,00

**Tabel 2.** Hubungan ekspresi VEGF dengan usia, lokasi, grade, dan tipe histologi pasien osteosarkoma di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2015 – 2019

Variabel	VEGF (N=30)		Total	p
	Rendah (N=4)	Tinggi (N=26)		
Usia (Tahun)				
<20	2 (10,00)	18 (90,00)	20 (100,00)	0,248
21-40	2 (33,30)	4 (66,70)	6 (100,00)	
>40	0 (0,00)	4 (100,00)	4 (100,00)	
Lokasi				
Femur	3 (16,70)	15 (83,30)	18 (100,00)	0,739
Tibia	0 (0,00)	5 (100,00)	5 (100,00)	
Mandibula	0 (0,00)	2 (100,00)	2 (100,00)	
Maxila	1 (50,00)	1 (50,00)	2 (100,00)	
Pelvis	0 (0,00)	1 (100,00)	1 (100,00)	
Radius	0 (0,00)	1 (100,00)	1 (100,00)	
Humerus	0 (0,00)	1 (100,00)	1 (100,00)	
Grade				
High-Grade	4 (13,30)	26 (86,70)	30 (100,00)	-
Low-Grade	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	
Tipe Histologi				
Osteosarkoma tipe campuran	2 (12,50)	14 (87,50)	16 (100,00)	1,000
Osteoblastik osteosarkoma	1 (20,00)	4 (80,00)	5 (100,00)	
Kondroblastik osteosarkoma	1 (20,00)	4 (80,00)	5 (100,00)	
Giant Cell Rich Variant osteosarkoma	0 (0,00)	1 (100,00)	1 (100,00)	
Telangiectatic osteosarkoma	0 (0,00)	2 (100,00)	2 (100,00)	
Ekstraskeletal osteosarkoma	0 (0,00)	1 (100,00)	1 (100,00)	

Besar sampel yang didapat dalam penelitian ini sebanyak 30 sampel yang telah memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah pasien osteosarkoma yang blok parafin dari jaringan biopsi atau operasinya

cukup untuk dilakukan pemeriksaan imunohistokimia. Kriteria eksklusi adalah pasien osteosarkoma yang blok parafin dari jaringan biopsi atau operasinya rusak dan/atau berjamur.

Data yang dikumpulkan selanjutnya diolah dan dianalisis. Variabel yang diuji pada penelitian ini adalah usia, lokasi tumor, *grading*, tipe histologi dan ekspresi VEGF yang terukur. Analisis data penelitian ini menggunakan piranti lunak SPSS versi 22 untuk Windows. Hubungan dikatakan bermakna apabila diperoleh nilai  $p < 0,05$ .

## HASIL

Sebanyak 30 sampel yang memenuhi syarat kriteria inklusi penelitian dan yang sampel biopsi atau operasi tumornya dilakukan pemeriksaan histopatologi di RSUP Sanglah Denpasar pada tahun 2015-2019. Data klinikopatologi pada kasus osteosarkoma di RSUP Sanglah Denpasar dapat dilihat pada Tabel 1.

Dari keseluruhan kasus osteosarkoma yang tercatat di RSUP Sanglah Denpasar, paling banyak terjadi pada pasien dengan usia kurang dari 20 tahun (66,67%), dengan lokasi tersering adalah pada bagian femur (60,00%). Dari pemeriksaan sampel biopsi atau jaringan dibawah mikroskop, tipe histologi pada kasus osteosarkoma yang tercatat adalah osteosarkoma tipe campuran (53,33%) dan keseluruhan kasus merupakan osteosarkoma dengan *high grade* (100,00%).

Karakteristik klinikopatologi yang diteliti tersebut, kemudian diperiksa ekspresi VEGFnya dengan teknik imunohistokimia yang didahului dengan pemeriksaan konvensional terlebih dahulu. Ekspresi VEGF dibagi menjadi dua kategori yaitu rendah dan tinggi. Ekspresi VEGF dikatakan rendah apabila sel tumor yang terpulas  $\leq 10\%$  sel tumor, dan ekspresi VEGF dikatakan tinggi apabila sel tumor yang terpulas  $> 10\%$ . Hasil ekspresi VEGF dengan karakteristik klinikopatologi osteosarkoma ditunjukkan dalam Tabel 2.

Berdasarkan Tabel 2, dari keseluruhan kasus osteosarkoma yang tercatat pada formulir permintaan pemeriksaan histopatologi di RSUP Sanglah Denpasar dari tahun 2015 – 2019, sebagian besar kasus merupakan usia muda (<20 tahun)

sebanyak 20 kasus (66,70%), dengan lokasi terbanyak berada pada femur yaitu 18 kasus (60,00%), tipe histologi yang paling banyak ditemui adalah osteosarkoma tipe campuran sebanyak 16 kasus (53,30%) dan seluruh kasus merupakan *high grade*. Pemeriksaan dengan imunohistokimia menunjukkan bahwa sebagian besar memiliki ekspresi VEGF yang tinggi yaitu sebanyak 26 kasus (86,70%) dan hanya ada 4 kasus yang memiliki ekspresi VEGF yang rendah yaitu 4 kasus (14,30%) (Tabel 2).

## PEMBAHASAN

Osteosarkoma merupakan salah satu bentuk kanker tulang yang bersifat ganas. Meskipun bersifat ganas, kasus osteosarkoma jarang terjadi. Penelitian sebelumnya menunjukkan terdapat sekitar 4-5 kasus osteosarkoma per 1.000.000 populasi penduduk.<sup>2</sup> Kasus osteosarkoma di Indonesia juga terbilang cukup jarang. Dilaporkan oleh Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta pada rentang tahun 1995 – 2008, terdapat 219 kasus osteosarkoma, dengan perkiraan kasus baru sebanyak 16,8 kasus per tahun.<sup>2</sup> Osteosarkoma lebih sering menyerang laki-laki dibandingkan perempuan, dengan perbandingan 1,6:1 dan lebih sering menyerang pada rentang usia anak-anak hingga remaja, dengan puncak kejadiannya ada pada usia 0-24 tahun.<sup>11,12</sup>

Melalui perkembangan medis, sudah ada beberapa pilihan terapi untuk mengobati osteosarkoma, tetapi, prognosis dari pasien osteosarkoma masih buruk dan kemajuan dari pengobatan yang sudah ada masih sangat diperlukan.<sup>9,13</sup> Pada beberapa studi yang pernah dilakukan terkait dengan osteosarkoma menyebutkan bahwa angiogenesis memiliki pengaruh terhadap pertumbuhan tumor dan VEGF adalah salah satu faktor yang berpengaruh dalam proses angiogenesis.<sup>9,13,14</sup> Pada beberapa studi yang pernah dilakukan sebelumnya, VEGF mulai digunakan sebagai salah satu penanda biologik untuk faktor prognostik baru yang digunakan untuk meramal prognosis dari pasien osteosarkoma. Ekspresi VEGF pada suatu tumor dihitung dengan menggunakan analisis imunohistokimia.<sup>15</sup> Beberapa studi meta-analisis mengenai hubungan antara ekspresi VEGF pada osteosarkoma

menunjukkan adanya dampak yang terjadi pada ketahanan hidup pasien osteosarkoma selama 5 tahun.<sup>16</sup>

Penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya untuk meramal prognosis dari osteosarkoma dengan menghubungkan karakteristik klinikopatologi, seperti usia, jenis kelamin, lokasi, tipe histologi, ukuran tumor, metastasis dan *grading* dari osteosarkoma dengan kadar ekspresi VEGF, menunjukkan dapat memengaruhi ketahanan hidup dari pasien.<sup>14-17</sup> Pada penelitian ini, penulis akan berfokus untuk membahas mengenai hubungan antara ekspresi VEGF dengan karakteristik klinikopatologi pasien osteosarkoma di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2015-2019 yang mencakup usia, lokasi, tipe histologi dan *grading*.

Data yang diambil dari rekam medis hasil pemeriksaan histopatologi di RSUP Sanglah Denpasar pada tahun 2015-2019 menunjukkan sebagian besar pasien osteosarkoma berusia kurang dari 20 tahun, dengan jumlah kasus sebanyak 20 kasus. Hal tersebut sesuai dengan berbagai studi yang pernah dilakukan sebelumnya, yang mengatakan bahwa osteosarkoma paling banyak terjadi pada usia anak-anak dan remaja, meskipun masih ada kemungkinan bahwa osteosarkoma dapat menyerang pada seseorang dengan usia yang lebih tua.<sup>9,17,18</sup> Dikaitkan dengan ekspresi VEGF pada data yang diambil di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Sanglah Denpasar tahun 2015-2019 menunjukkan bahwa sebagian besar pasien osteosarkoma memiliki ekspresi VEGF terpulas yang tinggi ( $\geq 10\%$ ). Namun, secara statistik, usia seseorang yang terkena osteosarkoma dengan ekspresi VEGF tidak berpengaruh ( $p=0,248$ ) pada penelitian ini. Hal tersebut juga disebutkan dalam penelitian yang dilakukan oleh Rastogi S et al., di Departemen Ortopedi All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India pada tahun 2012, yang melibatkan 40 pasien, dengan 10 orang relawan sebagai populasi kontrol yang sehat, menunjukkan bahwa tidak ada pengaruh bermakna antara ekspresi VEGF dengan usia ( $p=0,86$ ).<sup>15</sup> Selain itu, penelitian lain yang pernah dilakukan oleh Kaya M et al., pada tahun 2009 di Departemen Operasi Ortopedi Universitas Kedokteran Sapporo, Jepang, juga menunjukkan tidak adanya

keterkaitan secara signifikan antara usia dengan ekspresi VEGF ( $p=0,19$ ).<sup>8</sup>

Gambaran patologi konvensional yang diteliti berikutnya adalah lokasi dari osteosarkoma. Data dari Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Sanglah Denpasar tahun 2015-2019 menunjukkan kasus osteosarkoma terbanyak terjadi di daerah femur (60%). Hal tersebut juga sesuai dengan penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya yang mengatakan bahwa lokasi tersering dari osteosarkoma terjadi di daerah metafisis tulang panjang, meskipun tidak menutup kemungkinan bahwa osteosarkoma juga dapat terjadi pada tulang lain yang terdapat dalam tubuh manusia.<sup>12,17,18</sup> Keterkaitan antara lokasi dari osteosarkoma dengan ekspresi VEGF tidak menunjukkan keterkaitan secara spesifik dan tidak bermakna ( $p=0,739$ ). Hal tersebut juga sesuai dengan penelitian yang pernah dilakukan Lamli J et al., di Amerika pada tahun 2012 dengan melibatkan 54 pasien, mengatakan tidak ada keterkaitan spesifik antara ekspresi VEGF dengan lokasi terjadinya osteosarkoma ( $p=0,568$ ).<sup>19</sup> Dapat dikatakan bahwa lokasi terjadinya osteosarkoma tidak memengaruhi ekspresi VEGF yang terukur.

*Grading* osteosarkoma yang terdapat pada data dari Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Sanglah Denpasar tahun 2015-2019 menunjukkan bahwa semua kasus osteosarkoma yang tercatat merupakan *high grade*. Hal ini karena sangat jarang ditemukan osteosarkoma *low grade*.

Tipe histologi pada kasus osteosarkoma yang tercatat di formulir permintaan pemeriksaan histopatologi di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Sanglah Denpasar tahun 2015-2019 menunjukkan bahwa sebanyak 16 kasus (53,33%) merupakan osteosarkoma tipe campuran. Subtipe lain yang cukup banyak ditemui adalah osteosarkoma osteoblastik (16,67%) dan osteosarkoma kondroblastik (16,67%). Pada data tersebut, tidak ada keterkaitan yang spesifik antara tipe histologi osteosarkoma dengan ekspresi VEGF ( $p=1$ ). Hal ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Rastogi S et al., membagi tipe histologi menjadi empat, yaitu konvensional dengan *high grade*, kondroblastik osteosarkoma,

telangiectatic osteosarkoma, parosteal osteosarkoma.<sup>15</sup> Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan tidak adanya hubungan antara tipe histologi osteosarkoma dengan ekspresi VEGF ( $p=0,386$ ).<sup>15</sup> Penelitian lain yang dilakukan oleh Ługowska I et al., di Institute of Mother and Child, Warsaw, Polandia pada tahun 2011 dengan melibatkan 91 pasien juga membagi tipe histologi menjadi dua, yaitu tipe konvensional dan tipe lainnya. Pada penelitian tersebut menunjukkan tidak adanya hubungan yang spesifik antara tipe histologi osteosarkoma dengan ekspresi VEGF ( $p=0,253$ ).<sup>20</sup>

Dari hasil penelitian yang didapat dan melalui penelusuran studi yang pernah dilakukan sebelumnya terkait hubungan antara usia, lokasi, *grading* dan tipe histologi dengan ekspresi VEGF pada kasus osteosarkoma, menunjukkan tidak terdapat pengaruh yang signifikan dan juga tidak bermakna secara statistik ( $p>0,05$ ). Meskipun tidak menunjukkan hubungan yang signifikan, namun gambaran patologi konvensional dan juga ekspresi VEGF merupakan faktor-faktor yang dapat memengaruhi ketahanan hidup pasien osteosarkoma. Penelitian yang sudah dilakukan sebelumnya menunjukkan ekspresi VEGF yang tinggi dapat menyebabkan ketahanan hidup pasien osteosarkoma menjadi lebih rendah.<sup>10,13</sup> Hal tersebut dikarenakan VEGF akan memengaruhi proses angiogenesis sehingga memengaruhi progresi dari osteosarkoma, dan pada beberapa studi mengatakan bahwa terdapat hubungan antara ekspresi VEGF yang tinggi dengan terjadinya metastasis serta osteosarkoma yang rekuren.<sup>13,15,19</sup>

VEGF telah menjadi salah satu penanda biologik yang banyak diteliti belakangan ini. Hal tersebut dikarenakan banyaknya hipotesis yang mengatakan bahwa angiogenesis adalah salah satu faktor yang membuat sel kanker terus berprogresi dan VEGF adalah salah satu faktor yang berperan penting dalam proses angiogenesis tersebut. Dengan berbagai kemajuan pengobatan modern untuk mengobati osteosarkoma, hasil yang diharapkan memang cukup membaik namun prognosis yang ada masih cukup buruk dan masih perlu pengembangan untuk pengobatan osteosarkoma lebih

lanjut.<sup>13</sup> Namun, seringkali berbagai penelitian mengenai osteosarkoma dan VEGF mengalami kendala, seperti jumlah sampel yang kurang sehingga menyebabkan studi meta-analisis dapat menjadi bias, waktu *follow up* pasien osteosarkoma, dan hubungan antara masing-masing gambaran patologi konvensional osteosarkoma dengan ekspresi VEGF.<sup>13,15,19</sup> Dengan demikian, meskipun ekspresi VEGF yang tinggi akan memengaruhi ketahanan hidup pasien osteosarkoma, tetapi, masih perlu penelitian lebih lanjut untuk menemukan hubungan dari gambaran patologi konvensional yang sudah ada sebelumnya dengan ekspresi VEGF agar dapat membantu klinisi dalam meramal prognosis pasien osteosarkoma.

## SIMPULAN

Berdasarkan uji yang dilakukan dalam penelitian ini, tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi VEGF yang tinggi dengan usia, lokasi dan tipe histologi pasien osteosarkoma di RSUP Sanglah Denpasar pada tahun 2015 – 2019.

## PERSETUJUAN ETIK

Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/ Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah Denpasar, Bali dengan nomor protokol 2019.01.1.1364.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam penulisan laporan penelitian ini.

## PENDANAAN

Penulis bertanggung jawab terhadap seluruh pembiayaan dalam pembuatan laporan penelitian ini.

## KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis berkontribusi terhadap penulisan laporan ini baik dari penyusunan kerangka konsep, pengumpulan data, analisis data penelitian, hingga interpretasi laporan penelitian dalam bentuk publikasi ilmiah.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Wiranata S, Anjani IAW, Saputra IPGS, Sadvika IGAS, Prabawa IPY, Supadmanaba IG, et al. Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio as a Stage Determination in Breast Cancer. *Open Access Maced J Med Sci*. 2020;8(B):1058-1063.
2. 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 Indones*. 2016;48(3):175-183.
3. Zamborsky R, Kokavec M, Harsanyi S, Danisovic L. Identification of Prognostic and Predictive Osteosarcoma Biomarkers. *Med Sci (Basel)*. 2019;7(2):28.
4. Prabawa IPY, Bhargava A, Liwang F, Tandio DA, Tandio AL, Lestari AAW, et al. Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) as a Predictive Value of Hematological Markers in Cervical Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20(3):863-868.
5. Bajpai J, Sharma M, Sreenivas V, Kumar R, Gamagatti S, Khan SA, et al. VEGF expression as a prognostic marker in osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(6):1035-9.
6. Becker RG, Galia CR, Morini S, Viana CR. Immunohistochemical expression of vegf and her-2 proteins in osteosarcoma biopsies. *Acta Ortop Bras*. 2013;21(4):233-238.
7. Qu JT, Wang M, He HL, Tang Y, Ye XJ. The prognostic value of elevated vascular endothelial growth factor in patients with osteosarcoma: a meta-analysis and systemic review. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012;138(5):819-825.
8. Kaya M, Wada T, Nagoya S, Sasaki M, Matsumura T, Yamashita T. The level of vascular endothelial growth factor as a predictor of a poor prognosis in osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Br*. 2009;91(6):784-788.
9. Zhuang Y, Wei M. Impact of vascular endothelial growth factor expression on overall survival in patients with osteosarcoma: a meta-analysis. *Tumour Biol*. 2014;35(3):1745-1749.
10. Yu XW, Wu TY, Yi X, Ren WP, Zhou ZB, Sun YQ, et al. Prognostic significance of VEGF expression in osteosarcoma: a meta-analysis. *Tumour Biol*. 2014;35(1):155-60.
11. Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer*. 2009;115(7):1531-1543.
12. Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. International osteosarcoma incidence patterns in children and adolescents, middle ages and elderly persons. *Int J Cancer*. 2009;125(1):229-234.
13. Chen D, Zhang YJ, Zhu KW, Wang WC. A systematic review of vascular endothelial growth factor expression as a biomarker of prognosis in patients with osteosarcoma. *Tumour Biol*. 2013;34(3):1895-1899.
14. Han G, Wang Y, Bi W, Jia J, Wang W, Xu M. Effects of vascular endothelial growth factor expression on pathological characteristics and

- prognosis of osteosarcoma. *Clin Exp Med*. 2016;16(4):577-584.
15. Rastogi S, Kumar R, Sankineani SR, Marimuthu K, Rijal L, Prakash S, et al. Role of vascular endothelial growth factor as a tumour marker in osteosarcoma: a prospective study. *Int Orthop*. 2012;36(11):2315-21.
  16. Wadhwa N. Osteosarcoma: Diagnostic dilemmas in histopathology and prognostic factors. *Indian J Orthop*. 2014;48(3):247-254.
  17. Savage SA, Mirabello L. Using epidemiology and genomics to understand osteosarcoma etiology. *Sarcoma*. 2011;2011:548151.
  18. Iwata S, Ishii T, Kawai A, Hiruma T, Yonemoto T, Kamoda H, et al. Prognostic factors in elderly osteosarcoma patients: a multi-institutional retrospective study of 86 cases. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(1):263-8.
  19. Lammler J, Fan M, Rosenthal HG, Patni M, Rinehart E, Vergara G, et al. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor correlates with the advance of clinical osteosarcoma. *Int Orthop*. 2012;36(11):2307-13.
  20. Ługowska I, Woźniak W, Klepacka T, Michalak E, Szamotulska K. A prognostic evaluation of

vascular endothelial growth factor in children and young adults with osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(1):63-68.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution