

Hubungan Ekspresi VEGF dan Skor MAGS Terhadap Kejadian Metastasis pada Osteosarkoma

Tri Nugraheni*, Sjahjenny Mustokoweni*, Ferdiansyah**

*Departemen Patologi Anatomi, **Departemen/SMF Orthopaedi & Traumatologi
Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga/RSUD. Dr. Soetomo
Surabaya

ABSTRAK

Latar belakang

Osteosarkoma memiliki prognosis buruk oleh karena kejadian metastasis yang tinggi dan kemoresisten. Angiogenesis berperan dalam pertumbuhan osteosarkoma dan *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) adalah faktor penting di dalamnya. *Microscopic angiogenesis grading system* (MAGS) merupakan teknik menghitung derajat angiogenesis pada tumor yang mudah untuk dikerjakan.

Metode

Penelitian ini adalah observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel penelitian adalah penderita osteosarkoma yang telah diagnosis secara histopatologi di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr. Soetomo selama tahun 2007-2011. Data metastasis diperoleh dari rekam medik. Pemeriksaan imunohistokimia dengan menggunakan poliklonal antibodi VEGF. Derajat ekspresi VEGF dinilai berdasarkan jumlah sel tumor yang menunjukkan imunoreaktivitas secara semikuantitatif. Skor MAGS didapatkan dari menilai vasoproliferasi (N), hiperplasia sel endotel (E) dan sitologi endotel (X) dengan formula $MAGS = KnN+ KeE + KxX$. Hubungan dianalisis dengan uji Mann-Whitney, uji t dua sampel bebas dan uji korelasi Spearman dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$.

Hasil

Didapatkan 9 dari 31 kasus osteosarkoma dengan metastasis. 7 dari 9 (77,8%) menunjukkan ekspresi VEGF sangat kuat (+3). Rata-rata skor MAGS pada osteosarkoma dengan metastasis 39,44. Analisa statistik dengan uji Mann Whitney menyatakan bahwa hubungan antara ekspresi VEGF dan skor MAGS dengan kejadian metastasis ($p=0,014$ dan $p=0,000$) dan adanya hubungan positif antara ekspresi VEGF dan skor MAGS ($p=0,000$).

Kesimpulan

Peningkatan ekspresi VEGF dan skor MAGS berperan terhadap kejadian metastasis pada osteosarkoma. Ekspresi VEGF dan skor MAGS memiliki korelasi positif.

Kata kunci : VEGF, skor MAGS, osteosarkoma, metastasis

ABSTRACT

Background

Osteosarcoma is associated with poor prognosis due to its high incidence of metastasis and chemoresistance. Angiogenesis plays a role in the progression of osteosarcoma, and it is most commonly assessed by vascular endothelial growth factor (VEGF) expression. MAGS scoring is an easy quantitative technique of measuring degree of angiogenesis in a tumor.

Methods

This study an analytic observational with cross sectional approach. Study samples patients with osteosarcoma that histopathologically diagnosed at the Laboratory of Anatomic Pathology Dr. Soetomo Hospital during 2007-2011. Incidence of metastasis was collected from medical record. Immunohistochemical examination using polyclonal antibody VEGF. Expression of VEGF were assessed based on the number of tumor cells that showed immunoreactivity semiquantitatively. MAGS score was resulted from measuring vasoproliferation (N), endothelial cell hyperplasia (E) and endothelial cytology (X) with formula $MAGS = KnN+ KeE + KxX$. Correlations were analyzed with Mann-Whitney test, two independent samples t test and Spearman correlation test with significance on $p < 0.05$.

Results

There were 9 of 31 cases osteosarcoma with metastasis. Seven of 9 (77.8%) showed very strong expression of VEGF (+3). The average MAGS score in osteosarcoma with metastasis was 39.44. By Mann-Whitney statistical analysis showed that there was a positive relation between VEGF expression and MAGS score ($p = 0.000$).

Conclusion

Increased of expression of VEGF and MAGS score play role to the incidence of metastasis in osteosarcoma. Expression of VEGF and MAGS score have positive correlation.

Key words: VEGF, MAGS, osteosarcoma, metastasis

PENDAHULUAN

Osteosarkoma adalah tumor ganas jaringan mesenkimal, yang sel-selnya menghasilkan matriks osteoid, dan merupakan kelainan tumor primer tulang yang sering dijumpai, dan dengan frekuensi hampir 20% di antara keganasan primer pada tulang.^{1,2,3} Angka kejadian osteosarkoma adalah enam per satu juta pada anak-anak dan dua per satu juta pada orang dewasa dengan kecenderungan 60% didapatkan pada usia kurang dari 25 tahun.⁴ Data dari Rekam Medik RSUD. Dr. Soetomo menunjukkan dalam kurun waktu antara tahun 2000-2005 atau selama 6 tahun terdapat 122 kasus osteosarkoma atau sebesar 32,19% dari keseluruhan tumor tulang. Selanjutnya data tahun 2006-2009 menunjukkan peningkatan signifikan hampir tiga kali lipat karena dalam rentang waktu 4 tahun didapatkan 354 penderita osteosarkoma berbagai jenis atau rata-rata terdapat 88 penderita baru per tahun yang lebih dari 90% datang dalam keadaan lanjut.⁵ Osteosarkoma menyebar secara hematogen, dan pada 10-20% kasus sudah bermetastasis ke paru-paru. Sebanyak 90% kasus kematian pada osteosarkoma ditemukan metastasis pada paru-paru, otak atau tempat lain. Pada penderita osteosarkoma tanpa metastasis *5-years survival rates* mencapai 60-70%. Namun, penderita osteosarkoma dengan metastasis ataupun rekurensi memiliki *5-years survival rates* hanya 20%.¹ Osteosarkoma yang tidak diterapi pada umumnya fatal oleh karena pertumbuhan lokal yang agresif dan penyebaran hematogen sistemik yang cepat.⁶

Metastasis dan invasi sel ganas adalah merupakan aspek yang mematikan dari suatu proses keganasan. Proses metastasis melibatkan interaksi yang kompleks antara sel tumor dan lingkungan sekitarnya. Proses terjadinya metastasis terutama disebabkan oleh perubahan sifat sel ganas, yaitu perubahan biokimia permukaan sel, penambahan motilitas, kemampuan mengeluarkan zat litik, dapat membentuk pembuluh darah baru (angiogenesis), berkurangnya adesi sel tumor satu dengan lainnya dan hilangnya daya pertumbuhan bersama antara sesama sel tumor dan sel normal diantaranya. *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) merupakan salah satu faktor penting dalam proses angiogenesis pada berbagai model penelitian.⁷ Penelitian terdahulu menunjukkan ekspresi VEGF yang tinggi mempunyai hubungan bermakna dengan kekambuhan,

metastasis dan kematian pada beberapa keganasan misalnya karsinoma lambung, karsinoma esofagus ataupun karsinoma kolorektal.^{7,8} Pada osteosarkoma, beberapa penelitian menunjukkan bahwa ekspresi VEGF berhubungan dengan kejadian metastasis dan prognosis yang buruk. Namun penggunaan ekspresi VEGF sebagai parameter prognosis pada osteosarkoma masih menjadi suatu pertanyaan; selain itu hubungan antara ekspresi VEGF dengan kejadian metastasis belum pasti diketahui.^{6,9}

VEGF merupakan faktor proangiogenik terbaik yang menstimulasi sel endotel berproliferasi, migrasi dan maturasi. VEGF memiliki efek angiogenik terluas. Ketika VEGF berikatan dengan VEGFR2, sejumlah jalur sinyal divergen diinisiasi oleh *nitric oxide* (NO) yang dilepaskan oleh sel endotel yang menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas vaskuler. Proliferasi sel endotel distimulasi melalui fosfolipase C γ (PLC γ), proteinkinase C (PKC) dan kaskade c-Raf-MEK-MAPK. Pengaturan ulang dari sitoskeleton aktin dibutuhkan untuk migrasi sel endotel melalui fosforilasi dari *T cell-specific adapter* (TSA α) dan interaksi dengan Src, yang merupakan protein kinase. Hasil akhir dari perubahan ini semua adalah pembentukan jaringan pembuluh darah yang imatur, ireguler dan *leaky*.^{10,11} Gambaran ultrastruktur pembuluh darah pada tumor berbeda dengan pembuluh darah normal, yaitu banyak lubang pada dindingnya berupa *fenestra*, *vesicle* atau *transcellular holes*. Di samping itu pertautan antar endotel juga tidak rapat serta tidak adanya membrana basalis atau membrana basalis yang terputus-putus. Bentuk endotel juga abnormal, saling tumpang tindih serta menonjol ke arah lumen.¹²

Proses metastasis meliputi pelepasan sel osteosarkoma dari tumor primer, adhesi ke matriks ekstraseluler, migrasi lokal dan invasi melalui jaringan stroma, intravasasi dan ekstrasvasasi. Kemampuan sel osteosarkoma untuk metastasis tergantung pada interaksi sel-sel dan sel-matriks.^{7,17} Degradasi membrana basalis merupakan hal yang penting dalam migrasi sel endotel maupun invasi sel tumor. VEGF menginduksi enzim maupun protein penting dalam proses degradasi membrana basalis, meliputi *matrix-degrading metalloproteinase*, *metalloproteinase interstitial collagenase*, dan *serine protease* seperti *urokinase-type plasmi-*

nogen activator (uPA) dan *tissue-type plasminogen activator* (TTPA).¹¹ Metastasis juga dipermudah dengan meningkatnya tekanan hidrostatis intra tumor. Keadaan ini diakibatkan oleh bertambahnya vaskularisasi disertai meningkatnya permeabilitas kapiler tanpa diimbangi dengan pertambahan pembuluh limfe.¹²

VEGF mengaktifasi sel endotel dengan efek perubahan morfologi sel endotel, perubahan sitoskeleton, menstimulasi migrasi dan pertumbuhan endotel. VEGF bersifat mitogen terhadap sel endotel yang menyebabkan proliferasi sel. Proliferasi sel endotel ini tampaknya melibatkan aktivasi Erk1/2 kinase yang dimediasi VEGFR-2. Aktivitas mitogenik VEGF mungkin juga melibatkan jalur protein kinase C, yang sebagian diregulasi oleh oksida nitrat^{18,20}. Penelitian terdahulu pada respon vaskuler terhadap adanya neoplasma menyatakan adanya perubahan kualitatif pembuluh darah, meliputi pembuluh darah kapiler yang dominan, penebalan endotel yang nyata, atau proliferasi endotel serta perubahan histologi dari suatu angiogenesis. Pada banyak kondisi gambaran histologi dari sel tumor maupun parenkimnya berhubungan dengan buruknya karakteristik suatu neoplasma. Pengukuran aktivitas regenerasi dari suatu populasi endotel pada tumor dapat memberikan hubungan lebih baik dengan gambaran angiografik, perubahan permeabilitas, perubahan histokimia. Kemampuan tumor untuk melakukan metastasis, kalsifikasi, perdarahan atau nekrosis juga berhubungan dengan MAGS.¹³

Salah satu teknik kuantitatif pengukuran angiogenesis adalah dengan cara menghitung skor *Microscopic Angiogenesis Grading System* (MAGS). Metode penghitungan skor MAGS pada jaringan tumor pertama kali dipaparkan oleh Brem dkk pada tahun 1972. Skor MAGS diperoleh dari 3 (tiga) parameter yaitu: vasoproliferasi, hiperplasia sel endotel dan sitologi endotel¹³. Kumar dkk melaporkan bahwa skor MAGS secara signifikan berhubungan dengan *grade tumor* dan *Gleason's score* pada keganasan prostat. Hasil penelitian tersebut mengemukakan bahwa tumor dengan diferensiasi buruk memiliki nilai skor MAGS yang lebih tinggi.^{15,16} Data mengenai skor MAGS serta hubungannya terhadap kejadian metastasis pada osteosarkoma belum diketahui.

Pada penghitungan skor MAGS dinilai vasoproliferasi, hiperplasia sel endotel dan

penilaian dari sitologi sel endotel.¹³ Tiga aktivitas ini sesuai dengan aktivitas dari protein VEGF yang merupakan faktor pro-angiogenik dan bersifat mitogen terhadap sel endotel sehingga menginduksi proliferasi sel endotel.^{11,14}

Tujuan terhadap penelitian ini adalah menganalisis hubungan antara ekspresi VEGF dan skor MAGS terhadap kejadian metastasis pada osteosarkoma..

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional* yang dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD. Dr. Soetomo dengan menggunakan blok parafin, sediaan pulasan hematoxilin-eosin dan arsip hasil pemeriksaan histopatologi penderita osteosarkoma dalam kurun waktu 1 Januari 2007 hingga 31 Desember 2011 yang memenuhi kriteria inklusi. Data kejadian metastasis diperoleh dari rekam medik penderita yang tersimpan di Rekam Medik RSUD Dr. Soetomo.

Blok parafin dipilih yang mengandung cukup sel tumor dan dilakukan pulasan imunohistokimia dengan menggunakan *VEGF rabbit polyclonal antibody* (Lab.Vision Corporation, Fremont Blvd. Fremont, USA). Ekspresi protein VEGF dinilai secara visual dengan mikroskop cahaya binokuler dan dibuat skor secara semikuantitatif dengan menghitung jumlah sel tumor yang menunjukkan imunoreaktivitas pada membrana dan sitoplasma rata-rata pada 10 lapang pandang besar (pembesaran 400x). Skor (-) apabila jumlah sel tumor yang menunjukkan imunoreaktivitas kurang <25 sel tumor/LPB (ekspresi negatif-lemah); skor (+1) apabila jumlah sel tumor yang menunjukkan imunoreaktivitas 25-50/LPB (ekspresi sedang); skor (+2) apabila jumlah sel tumor yang menunjukkan imunoreaktivitas 51-75/LPB (ekspresi kuat), dan skor (+3) apabila jumlah sel tumor yang menunjukkan imunoreaktivitas >75 sel tumor/LPB (ekspresi sangat kuat).¹⁷

Skor *Microscopic Angiogenesis Grading System* (MAGS) ditentukan dengan menghitung vasoproliferasi (*N*), hiperplasia sel endotel (*E*) dan menilai sitologi sel endotel (*X*) yang dikerjakan pada sediaan potongan parafin dengan ketebalan 4 μ dengan menggunakan pewarnaan hematoxilin-eosin pada pembesaran 400x dalam satu lapang pandang. Kemudian dihitung dengan menggunakan rumus: Skor

MAGS = $KnN + KeE + KxX$. Vasoproliferasi memiliki nilai maksimum 40 dengan Kn sebagai konstanta yang digunakan untuk berbagai area pada mikroskop sehingga luas area yang dideskripsikan adalah sama. Nilai N merupakan jumlah kapiler yang diperiksa dengan pembesaran 400 kali dan nilai maksimumnya yang telah ditentukan adalah 40. Hiperplasia sel endotel ditentukan maksimum nilai sebesar 30 dengan nilai Ke adalah 3. E adalah jumlah sel yang melapisi kapiler. Sitologi sel endotel memiliki nilai maksimum 30. Nilai Kx adalah 6. Nilai X berkisar antara 0 hingga 5 sesuai tampilan histologi sel endotel pada zona hiperplastik. Penjabaran skor sitologik sel endotel sebagai berikut: skor 0 : sel endotel normal, skor 1 : inti *plump* jernih, skor 2 : inti *plump* jernih dengan anak inti prominen, skor 3 : inti besar hiperkromatik, skor 4: sel endotel *bizarre*, skor 5: didapatkan mitosis.¹³ Skor MAGS berkisar antara 0 hingga 100. Skor MAGS akan diklasifikasikan menjadi 3 kelompok yaitu: <30 (kategori I), 30-39 (kategori II) dan >39 (kategori III).

Data-data yang diperoleh dalam penelitian ini selanjutnya dianalisis secara statistik menggunakan *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS). Hubungan antara ekspresi VEGF dengan kejadian metastasis dianalisis dengan menggunakan uji Mann-Whitney dan dilanjutkan dengan menghitung koefisien kontingensi. Hubungan antara skor MAGS dengan kejadian metastasis diuji dengan menggunakan uji t dua sampel bebas dan dilanjutkan dengan menghitung koefisien Eta. Hubungan antara skor MAGS dan ekspresi VEGF diuji dengan menggunakan uji korelasi Spearman. Kemaknaan pada penelitian ini ditetapkan pada $p < 0,05$.

HASIL

Pada pengumpulan data menurut laporan pemeriksaan histopatologik di Laboratorium Patologi Anatomik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo selama periode 1 Januari 2007 hingga 31 Desember 2011 didapatkan 43 kasus osteosarkoma. Berdasarkan kriteria inklusi yang telah ditetapkan diperoleh 31 sampel.

Tabel 1. Karakteristik penderita osteosarkoma

Karakteristik	Kategori	Frekuensi	
Jenis kelamin	Laki-laki	21	
	Perempuan	10	
Umur	< 15 tahun	5	
	15-29 tahun	18	
	30-44 tahun	5	
	45 tahun ke atas	3	
Lokasi osteosarkoma	Cruris	12	
	Femur	11	
	Humerus	2	
	Mandibula	2	
	Manus	1	
	Maxilla	1	
	Pelvis	1	
	Skull Base	1	
	Tipe osteosarkoma	<i>Conventional</i>	
		Kondroblastik	6
Fibroblastik		5	
Osteoblastik		1	
<i>Giant cell rich</i>		5	
Telangiectatic		2	
Tanpa keterangan sub tipe		12	
Metastasis	Tidak	22	
	Ya		
	Paru-paru	9	
	Tulang	8	

Pada tabel 1 tampak bahwa diantara 31 sampel, sebagian besar berjenis kelamin laki-laki, dengan rasio laki-laki dibanding perempuan sebesar 2,1 : 1. Usia penderita bervariasi dari 6 sampai 64 tahun, dengan rerata $23,97 \pm 13,88$ tahun. Kasus osteosarkoma terbanyak terjadi pada kelompok usia 15-29 tahun. Sebanyak 12 kasus osteosarkoma terjadi di regio cruris, disusul oleh regio femur sebanyak 11 kasus.

Pada penelitian ini sebagian besar adalah osteosarkoma konvensional dengan sub tipe histologi terbanyak adalah tipe kondroblastik. Didapatkan pula 2 kasus tipe yang jarang yaitu *Osteosarcoma Telangiectatic*. Diperoleh 9 kasus osteosarkoma dengan metastasis (8 kasus ditemukan metastasis pada paru-paru dan 1 kasus pada tulang di tempat lain).

Tabel 2. Ekspresi VEGF pada Osteosarkoma

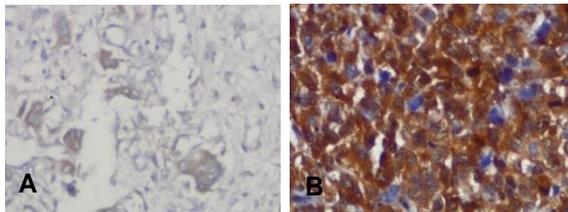
Ekspresi VEGF	Frekuensi
-	3
+1	8
+2	7
+3	13
Total	31

Ekspresi VEGF dalam penelitian memiliki median +2. Ekspresi VEGF terendah adalah negatif (-) dan tertinggi sangat kuat (+3). Distribusi ekspresi VEGF seperti pada tabel 2.

Tabel 3. Distribusi Ekspresi VEGF Berdasarkan Kejadian Metastasis

Ekspresi VEGF	Frekuensi pada tumor dengan metastasis	Frekuensi pada tumor tanpa metastasis	Total
-	-	3	3
+1	1	7	8
+2	1	6	7
+3	7	6	13

Pada tabel 3 ditampilkan distribusi ekspresi VEGF berdasarkan kejadian metastasis. Sampel dengan metastasis didapatkan 7 diantara 9 sampel menunjukkan ekspresi VEGF sangat kuat (+3), sedangkan pada sampel tanpa metastasis menunjukkan ekspresi VEGF skor (-) hingga kuat (+2).



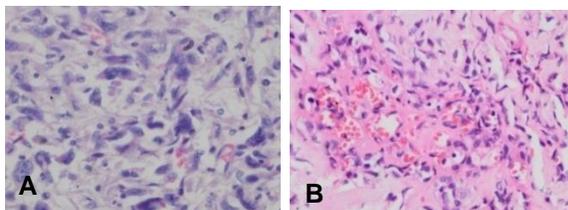
Gambar 1. A. Kasus osteosarkoma dengan ekspresi VEGF lemah (IHK, 400x), B. Kasus osteosarkoma dengan ekspresi VEGF sangat kuat (IHK, 400x)

Pada gambar 1A ditampilkan hasil pulasan VEGF yang menunjukkan ekspresi lemah dan gambar 1B menunjukkan ekspresi sangat kuat.

Tabel 4. Distribusi kategori skor MAGS

Kategori Skor MAGS	Frekuensi
I	20
II	5
III	6
Total	31

Hasil penghitungan skor MAGS dalam penelitian ini memiliki rerata $28,61 \pm 8,04$. Skor terendah 19 dan tertinggi 44. Distribusi kategori skor MAGS seperti pada tabel 4, yang menunjukkan kategori skor MAGS terbanyak adalah kategori skor MAGS I sebanyak 20 kasus.



Gambar 2. A. Osteosarkoma dengan skor MAGS kategori I (HE, 400x), B. Osteosarkoma dengan skor MAGS kategori III (HE, 400x)

Pada gambar 2A ditampilkan gambar kasus dengan skor MAGS kurang dari 30 (kategori I). Gambar 2B menampilkan kasus dengan skor MAGS lebih dari 39 (kategori III).

Tabel 5. Uji Mann-Whitney Ekspresi VEGF pada kasus dengan metastasis dan tanpa metastasis

Metastasis	n	Ekspresi VEGF			Mann-Whitney test
		Median	Min	Maks	
Tidak	22	+2	Negatif	+3	p=0,014
Ya	9	+3	+1	+3	

Koefisien Kontingensi = 0,427

Hasil uji Mann-Whitney menunjukkan adanya perbedaan antara ekspresi VEGF dengan kejadian metastasis ($p=0,014$, $p>0,05$) dengan koefisien kontingensi 0,427 (tabel 5).

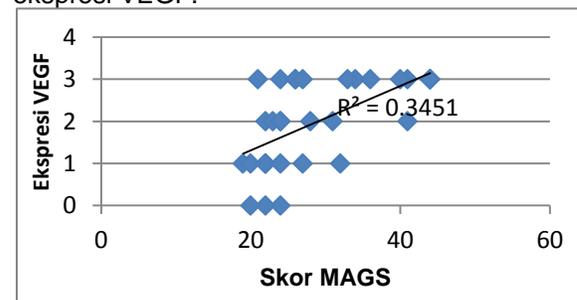
Tabel 6. Hasil Uji t dua sampel bebas

Metastasis	n	Skor MAGS				t-test
		\bar{x}	SD	Min	Maks	
Tidak	22	24,18	3,63	19	34	t=-9,754 p=0,000
Ya	9	39,44	4,69	32	44	

Koefisien Eta = 1,000

Perbedaan antara skor MAGS dan kejadian metastasis pada osteosarkoma dianalisis menggunakan uji t dua sampel bebas (tabel 6). Analisis dengan uji t dua sampel bebas menunjukkan perbedaan skor MAGS antara penderita dengan metastasis dan tanpa metastasis ($p=0,000$). Kuat hubungan kedua variabel dengan koefisien Eta sebesar 1,000.

Hubungan skor MAGS dan ekspresi VEGF dianalisis menggunakan uji korelasi Spearman yang dapat digambarkan seperti gambar 4. Hasil analisis dengan korelasi Spearman didapatkan nilai $r_s=0,627$ dan $p=0,000$ ($p<0,05$), menunjukkan adanya hubungan positif antara skor MAGS dengan ekspresi VEGF.



Gambar 4. Hubungan Skor MAGS dan Ekspresi VEGF.

DISKUSI

Karakteristik jenis kelamin penderita osteosarkoma pada penelitian ini sesuai dengan penelitian-penelitian sebelumnya yang menyatakan osteosarkoma lebih banyak dijumpai pada laki-laki.^{1,18,19} Peneliti terdahulu menyatakan osteosarkoma lebih banyak dijumpai pada laki-laki dari pada perempuan dengan angka perbandingan 1,6:1.¹ Karakteristik usia penderita osteosarkoma pada penelitian ini sebagian besar pada usia dekade kedua. Penelitian sebelumnya menemukan bahwa 75% kasus osteosarkoma ditemukan pada usia < 20 tahun. Osteosarkoma merupakan tumor ganas primer yang paling sering dijumpai pada anak-anak.^{1,18}

Pada penelitian ini lokasi tersering pada osteosarkoma didapatkan pada regio cruris dan selanjutnya pada femur. Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyebutkan bahwa osteosarkoma dapat ditemukan pada semua lokasi tulang, namun paling banyak ditemukan pada tulang panjang ekstremitas, terutama femur distal, tibia proximal dan humerus proximal dengan kecenderungan terjadi di daerah metafisis, dan jarang pada diafisis. Dengan persentase didapatkan pada regio genu sebesar 50%.^{1,3}

Angka kejadian metastasis pada penelitian ini lebih tinggi daripada laporan Witlox dan Royen (2011) yang memaparkan angka kejadian metastasis pada saat diagnosis pertama sebesar 20% dan 40% kejadian metastasis muncul pada fase lanjut²⁰. Hal serupa juga dilaporkan oleh Kaya dkk (2000) yang menyebutkan 40-50% penderita osteosarkoma mengalami metastasis pada paru-paru walaupun multimodalitas terapi telah diberikan.⁹

Pada penelitian ini didapatkan sebagian besar sel tumor osteosarkoma mengekspresikan protein VEGF sangat kuat (+3) dan 7/9 sampel osteosarkoma dengan kejadian metastasis menunjukkan ekspresi VEGF yang sangat kuat pula. Hasil analisis statistik menunjukkan hubungan antara ekspresi VEGF dengan kejadian metastasis pada osteosarkoma dengan hubungan kuat (koefisien kontingensi = 0,427). Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Kaya dkk dan Zhou dkk.^{9,21}

Skor MAGS merupakan formula yang dibuat untuk mengintegrasikan 3 komponen regenerasi sel endotel. Penelitian Brem dkk (1972) memperoleh hasil skor MAGS untuk osteosarkoma sebesar 36. Tidak ada penelitian

lanjutan lagi tentang skor MAGS pada osteosarkoma. Pada penelitian ini distribusi kategori skor MAGS terbanyak pada skor kurang dari 30. Hasil ini lebih rendah dari penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa terdapat hubungan bermakna antara skor MAGS dengan kejadian metastasis pada osteosarkoma.¹³

Penelitian terdahulu melaporkan bahwa skor MAGS secara signifikan berhubungan dengan *grade tumor* dan *Gleason's score* pada keganasan prostat. Hasil penelitian tersebut mengemukakan bahwa tumor dengan diferensiasi buruk memiliki nilai skor MAGS yang lebih tinggi. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa skor MAGS berhubungan secara bermakna dengan kejadian metastasis ke kelenjar getah bening.^{15,16}

Pada penelitian ini didapatkan sampel dengan ekspresi VEGF lemah menunjukkan skor MAGS kategori I (<30) sebanyak 3/20. Sedangkan sampel dengan ekspresi VEGF sangat kuat sebagian besar memiliki skor MAGS kategori III (≥ 40). Hasil uji statistik didapatkan terdapat hubungan positif antara ekspresi VEGF dan skor MAGS ($p=0,000$).

KESIMPULAN

Peningkatan ekspresi VEGF dan skor MAGS berperan terhadap kejadian metastasis pada osteosarkoma. Ekspresi VEGF dan skor MAGS memiliki hubungan korelasi positif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rosenberg AE. Bone, joints, and soft tissue tumor. in Kumar, Abbas, Fausto, Aster, editor. Robbins and cotran pathologic basis of disease. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2010.p.1225-6.
2. Bullough PG. Orthopaedic pathology. 5th ed. Philadelphia: Mosby. 2010.p.376-86.
3. Raymond AK, Ayala AG, Knuutila S. Conventional osteosarcoma. Pathology and genetics tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press. 2002.p.264-70.
4. Jansen A, Anninga JK, Bruijn I, Romeo S, Oosting J, Egeler RM, *et al*. Profiling of high-grade central osteosarcoma and its putative progenitor cells identifies tumorigenic pathways. British Cancer. 2009;101:1909-18.
5. Rekam Medik RSUD. Dr.Soetomo, 2000-2009, Surabaya.
6. Yang SY, Yu H, Krygier JE, Wooley PH, Moot MP. High vegf with rapid growth and

- early metastasis in a mouse osteosarcoma model. *Hindawi Pub Cor, Sarcoma*. 2007; 2007(id.95628).
7. Ahmad A, Hart IR. Mechanisms of metastasis. *Cri Rev Oncol/Hematol*. 1997; 26:163-73.
 8. Kreuter M, Bieker R, Bielack S, Auras T, Buerger H, Gosheger G, et al. Prognostic relevance of increased angiogenesis in osteosarcoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10: 8531-7.
 9. Kaya M, Wada T, Akatsuka T, Kawaguchi S, Nagoya S, Shindoh M, et al. Vascular endothelial growth factor expression in untreated osteosarcoma is predictive of pulmonary metastasis and poor prognosis. *Clin Cancer Res*. 2000;6:572-7.
 10. Broadhead ML, Clark JCM, Myers DE, Dass CR, Choong PFM. The molecular pathogenesis of osteosarcoma: a review. *Sarcoma*. 2011;1-12.
 11. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the Vascular Endothelial Growth Factor Pathway in Tumor Growth and Angiogenesis. *J Clin Oncol*. 2005;23;1011-27.
 12. Hardjolukito E, Cornain S, Hernowo B. Angiogenesis. in Renindra AA (ed.). *Basic Science Of Oncology-Ilmu Onkologi Dasar*. Edisi 1. Jakarta: FKUI. 2010.
 13. Brem S, Cotran R, Folkman J. Tumor angiogenesis: a quantitative method for histologic grading. *J Nat Cancer Inst*. 1972; 48:347-56.
 14. Zou Q, Zhu Y, Deng Z, Long H, Zhang S, Chen X. VEGF and EMMPRIN expression correlates with survival of patients with osteosarcoma. *Surg Oncol*. 2011;20:13-9.
 15. Shankar R, Satyendra SK, Khanna R, Kumar M, Khanna AK. MAGS scoring: a marker of tumor angiogenesis and prognostic indicator in carcinoma breast. *Internet Surg*. 2006;3(2).
 16. Shankar R, Tiwary SK, Khanna R, Kumar M, Khanna AK. Tumor angiogenesis: determined by vegf expression, mags scoring, doppler study, as prognostic indicator in carcinoma breast. *Internet Surg*. 2006;8(1).
 17. Rossi B, Schinzari G, Maccauro G, Scaramuzzo L, Signorelli D, Rosa MA, et al. Neoadjuvant multidrug chemotherapy including high-dose methotrexate modifies vegf expression in osteosarcoma: an immunohistochemical analysis. *BMC Musculoskelet Dis*. 2010;11:1-10.
 18. Savage SA, Mirabello L. Using epidemiology and genomics to understand osteosarcoma etiology. *Sarcoma*. 2011;1-13.
 19. Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. International osteosarcoma incidence patten in children and adolescents, middle ages, and elderly persons. *Int J Cancer*. 2009;125:229-34.
 20. Witlox M, Kasper G, Royen B. Molecular alteration as target for therapy in metastatic osteosarcoma: a review of literature. *Clin Exp Metastasis*. 2011;28:439-503.
 21. Kawamura H, Li X, Welsh M, Welsh LC. VEGF signal tranduction in angiogenesis. in *Angiogenesis: an integrative approach from science to medicine*. WD Figg, Folkman J, editor. Springer. 2008. p.205-1.