

INTISARI

Latar Belakang: Osteosarkoma merupakan keganasan primer tulang terbanyak pada anak. Angka kejadian osteosarkoma mencapai puncaknya pada usia 10-19 tahun dengan angka kejadian 2% (usia 1-14 tahun) dan 3% (15-19 tahun) dari seluruh keganasan pada anak. Multimodal terapi berupa kemoterapi neoajuvan, pembedahan dan kemoterapi ajuvan hingga kini merupakan standar pengobatan yang harus dijalani baik pada stadium lokal maupun metastasis. Regimen kemoterapi yang digunakan terbagi menjadi 2 macam yaitu protokol mengandung HDMTX dan non-HDMTX berkaitan dengan *setting* terapi suportif yang mampu laksana pada setiap pusat onkologi. Kesintasan osteosarkoma anak di LMIC masih cukup rendah serta penggunaan regimen HDMTX dan non-HDMTX perlu dilakukan analisis lebih lanjut.

Tujuan: Membandingkan EFS dan OS secara umum dan berdasarkan stadium, menentukan toksisitas dan sebab kematian pasien osteosarkoma anak yang mendapat protokol kemoterapi HDMTX dan non-HDMTX. Selain itu, dilakukan pula analisis faktor prognostik yang berpengaruh terhadap luaran EFS maupun OS pada osteosarkoma anak berupa: usia, jenis kelamin, lokasi tumor primer, lokasi metastasis saat diagnosis, tipe pembedahan, waktu pembedahan, respon histologis terhadap kemoterapi neoajuvan, status gizi dan kecukupan terapi suportif.

Metode: Sebuah penelitian kohort retrospektif dilakukan terhadap pasien osteosarkoma yang terdiagnosis pada usia kurang dari 18 tahun dan menjalani kemoterapi di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Sardjito, Yogyakarta, dalam kurun waktu tahun 2014-2025. Analisis kesintasan Kaplan-Meier dan uji *log-rank* dilakukan untuk membandingkan EFS dan OS, sedangkan analisis regresi Cox dilakukan untuk menentukan risiko *hazard* pada setiap faktor prognostik.

Hasil: Penelitian ini melibatkan 63 pasien yang terdiri dari 44 pasien kelompok HDMTX dan 19 pasien non-HDMTX. Analisis Kaplan-Meier dan uji *log-rank* tidak menemukan perbedaan EFS ($p = 0,80$) maupun OS yang bermakna ($p = 0,25$) antara pasien-pasien kelompok kemoterapi HDMTX dan non-HDMTX.

Analisis kesintasan berdasarkan stadium lokal pada kedua kelompok terapi juga tidak menunjukkan perbedaan berbeda bermakna. Kematian akibat *treatment related mortality* (TRM) lebih tinggi pada kelompok kemoterapi protokol HDMTX dibanding non-HDMTX (51.8% vs 33.3%), sedangkan pada kelompok non-HDMTX kematian lebih tinggi akibat progresivitas penyakit (66.6% vs 44.4%). Analisis univariat terhadap faktor prognostik yang bermakna terhadap luaran kesintasan pada penelitian kami adalah stadium metastasis saat diagnosis HR 2.07 (95% CI:1.04-4.09), tidak dilakukan pembedahan HR 11.3 (95% CI:4.46-29) dan terapi suportif yang tidak memadai HR 9.97 (95% CI:5.80-12.7; $P= 0.00$) serta tidak diperiksanya respon histologis HR 4.31 (95% CI: 1.01-18.3; $P= 0.04$). Dari analisis multivariat, hanya tidak dilakukannya pembedahan yang bermakna terhadap rendahnya EFS (HR 22.29; $P= 0.013$) dan hampir mempengaruhi OS ($P= 0.05$). Namun demikian, proporsi subjek pada kelompok non-HDMTX didominasi oleh laki-laki dengan perbandingan 3.7: 1 yang berbeda dengan epidemiologi pada berbagai publikasi. Subjek pada kelompok non-HDMTX yang tidak memenuhi besar sampel minimal dapat mempengaruhi keakuratan representasi jenis kelamin dan juga mempengaruhi kekuatan dari penelitian ini.

Simpulan: EFS maupun OS pasien osteosarkoma anak pada kelompok HDMTX dan non-HDMTX tidak berbeda bermakna. Analisis berdasarkan stadium saat diagnosis juga tidak menunjukkan perbedaan bermakna. Kematian akibat TRM lebih tinggi pada kelompok kemoterapi protokol HDMTX, sedangkan pada kelompok non-HDMTX lebih tinggi akibat progresivitas penyakit. Stadium metastasis saat diagnosis (HR 2.07), tidak dilakukan pembedahan (HR 11.3) dan terapi suportif yang tidak memadai (HR 9.97) merupakan faktor prognostik buruk penyebab kematian osteosarkoma anak. Pada uji statistik multivariat, hanya variabel tidak dilakukan pembedahan yang bermakna pada rendahnya EFS (HR 22.29, $P= 0.013$) dan nyaris bermakna mempengaruhi luaran hidup ($P= 0.05$).

Kata kunci: osteosarkoma anak – metotreksat – luaran – kesintasan - Indonesia

ABSTRACT

Background: Osteosarcoma is the most common primary bone tumor in children. Peak incidence between age 10-19 yo with 2% among 1-14 yo and 3% among 15-19 yo. Multimodal therapy consisting of neoadjuvant chemotherapy, surgical excision of the tumor and adjuvant chemotherapy remain the standard treatment for both local and metastatic disease. Chemotherapy regimen consists of HDMTX and non-HDMTX containing regimen. HDMTX containing regimen widely use in HIC, wether LMIC still struggling with safety issue in order to unavailability of MTX plasma measurement. Survival of pediatric osteosarcoma in LMIC remains low and the use of HDMTX and non-HDMTX regimen requires futher investigation.

Objectives: To compare EFS and OS pediatric osteosarcoma among HDMTX and non-HDMTX group, also EFS and OS among local and metastatic disease in both group. Toxicity profile and cause of death also compare in both group and analysis of prognostic factor influence in EFS and OS.

Methods: Pediatric patients with osteosarcoma treated with HDMTX and non-HDMTX between 2014-2025 in RSUP Dr. Sardjito were studied. Kaplan-Meier method and Cox's Regression Hazard Model were applied to estimate survival outcomes and identify prognostic factors.

Results: This study involved 63 patients, who consisted of 44 patients in HDMTX group and 19 patients in non-HDMTX group. No significant EFS ($p = 0.80$) or OS difference ($p = 0.25$) was detected on Kaplan-Meier analysis. Survival analysis based on local and metastatic disease in both HDMTX and non-HDMTX group also showed no significant difference. Treatment related mortality was higher in the HDMTX group and disease progression was higher in the non-HDMTX group. Metastatic disease (HR 2.07.95%CI:1.04-4.09), no surgery (HR 11.3 95%CI:4.46-29), inadequate supportive care (HR 9.97 95%CI:5.80-12.7) and not perform Huvos assessment (HR 4.31. 95% CI: 1.01-18.3; $P = 0.04$) were prognostic factor for death. However, the proportion of subjects in the non-HDMTX group was

predominantly male with ratio 3.7:1 which differs from general population. Subjects in non-HDMTX group unmet the minimum sample size, which may affect accuracy of gender representation and affect power in general are limitations in this study. The multivariate analysis identified only no surgery as independent predictor of inferior EFS (HR 22.29, $P= 0.013$) but not OS ($P= 0.05$).

Conclusion: There is no significant EFS or OS difference between pediatric osteosarcoma treated with HDMTX and non-HDMTX protocol in general and among each local or metastatic disease. Treatment related mortality was higher in HDMTX group and disease progression related mortality was high in non-HDMTX group. Metastatic at diagnosis, not perform tumor excision and inadequate supportive therapy were prognostic factor for death.

Keywords: pediatric osteosarcoma - methotrexate – outcome – survival - Indonesia