

KARAKTERISTIK *SOFT TISSUE TUMOR* EKSTREMITAS BERDASARKAN *TIME INTENSITY CURVE* PADA *DYNAMIC CONTRAST ENHANCEMENT - MRI*

Putu Krisna Ariadi¹ Kadek Yuda Astina², Nyoman Supriyani³.

¹*Department of Radiodiagnostic and Intervensional Radiology, Public General Hospital Prof.DR.I G.N.G. Ngoerah Denpasar*

^{2,3} *Academy of Radiodiagnostic and Radiotherapy Techniques Bali, Indonesia*

Corresponding author: Putu Krisna Ariadi

Email: putukrisnaariadi@gmail.com

ABSTRACT

Background: Perfusion MRI such as Dynamic Contrast Enhancement (DCE) sequences are able to provide detailed structural and metabolic information about tumor tissue, so the diagnostic imaging results can approach histologic diagnosis non-invasively. The purpose of this study was to analyze the relationship between the Time intensity curve (TIC) and the characteristics of soft tissue tumors in the extremities, and also to determine the sensitivity and specificity values.

Methods: This research is a descriptive quantitative study using retrospective data. The samples of this study were all patients with soft tissue tumors of the extremities who underwent MRI examination of the extremities at the RIR Installation of Prof. RSUP. Dr. IGNG Ngoerah Denpasar and histopathological examinations were implemented during the period of June 2021-July 2022. Types I-II were associated with benign tumors. Meanwhile, the type of III-V as malignant tumors were compared with the histopathological characteristics of soft tissue tumors.

Results: From 30 samples, it was found the result of the spearman rank test was about the relationship between TIC and soft tissue tumor characteristics. It was shown that the p value was 0.014 ($p < 0.05$), and the result of diagnostics test with a 2x2 table obtained a sensitivity value of 89.47% and a specificity of 9.09%

Conclusion: Time intensity curve on DCE MRI is able to distinguish the characteristics of soft tissue tumors of the extremities, especially malignancies.

Keyword : Time Intensity Curve, Dynamic Contrast Enhancement, Soft tissue Tumor Extremity, Magnetic Resonance Imaging, Qualitative Analysis.

Pendahuluan

Tumor dapat timbul karena proliferasi dari sel yang tidak terkendali dan sangat cepat. Terdiri dari neoplasma besar dan heterogen. Tumor jaringan lunak dapat dibedakan berdasarkan karakteristiknya, yaitu tumor jinak dan ganas (sarkoma), tumor jinak lebih sering ditemukan dibanding ganas, dengan rasio setidaknya 100:1 (Soni dkk, 2014). Meskipun dengan rasio rendah, angka kejadian di Amerika pada tahun 2019, kurang lebih mencapai 13.000 orang (Roland, 2020). Menurut data dari rumah sakit rujukan nasional kanker di Indonesia, menyatakan sarkoma jaringan lunak masuk dalam sepuluh jenis kanker paling sering di tahun 2013 dan sekitar 75% terjadi pada regio ekstremitas (Mahyudin dkk, 2020). Pada *CT Scan* massa menunjukkan kepadatan yang sama

dengan otot dan kurang memberikan informasi yang spesifik. *Magnetic Resonance Imaging (MRI)* merupakan modalitas imaging pilihan yang paling tepat pada pemeriksaan dengan klinis *soft tissue sarcoma* (Li X dkk, 2020). Dalam beberapa tahun terakhir, perkembangan MRI perfusi seperti sekuens *Dynamic Contrast Enhancement (DCE)* mampu memberikan informasi struktural dan metabolik yang rinci tentang jaringan tumor, sehingga hasil imejing diagnostik dapat mendekati diagnosis histologis secara non-invasiv DCE berguna untuk menilai karakteristik fisiologis pembuluh darah tumor, termasuk perfusi, pembuluh darah, permeabilitas, volume darah, ekstraseluler dan ekstraseluler serta fraksi volume. Teknik ini menilai farmakokinetik dari agen kontras yang disuntikkan saat masuk dan keluar dari suatu jaringan (Yankeelov dkk, 2012). Analisis DCE-

MRI dapat dibagi menjadi tiga jenis: kualitatif, semi kuantitatif, dan kuantitatif. Analisis kualitatif merupakan analisis dasar DCE MRI. Hal ini didasarkan pada evaluasi subjektif dari tipe *Time intensity curve* (TIC) untuk menentukan laju aliran masuk dan waktu pembersihan media kontras ke dalam tumor (Zhang dkk, 2020). Modalitas imaging menjadi krusial dalam penentuan sebuah diagnose dalam kasus *soft tissue* tumor sebagai acuan klinis dalam menentukan *treatment* yang tepat bagi pasien, selain itu kolaborasi multidisiplin diagnostik imejing dengan lainnya seperti histopatologi menjadi hal yang mutlak sebagai upaya pelayanan kesehatan yang komprehensif terhadap pasien.

Metode

Jenis penelitian ini adalah kuantitatif deskriptif retrospektif untuk mengetahui hubungan dari *Time intensity curve* (TIC) dan karakteristik tumor *soft tissue* pada ekstremitas, serta sensitivitas dan spesifisitas dalam membedakan karakteristik tumor *soft tissue* pada ekstremitas. Penelitian menggunakan sampel sebanyak 30 (tiga puluh) orang yang melakukan pemeriksaan MRI dengan sekuen DCE dengan klinis *soft tissue* tumor ekstremitas di RSUP Prof. Dr. I G.N.G. Ngoerah Denpasar pada periode Juni 2021-Juni 2022. Kriteria inklusi yaitu hasil pemeriksaan MRI yang menggunakan analisis DCE kualitatif dan memiliki hasil histopatologi sedangkan kriteria eksklusi adalah rentang pemeriksaan MRI dengan hasil histopatologi kurang dari enam bulan.

Dilakukan uji deskriptif sampel dan variabel penelitian untuk menggambarkan karakteristik dari sampel dan variabel dalam bentuk tabel, kemudian dilakukan uji korelasi non parametrik *Rank Spearman* untuk mengetahui hubungan antara TIC dan karakteristik *soft tissue* tumor. Pada uji ini kurva tipe TIC I-II mewakili *soft tissue* tumor *benign*, sedangkan tipe TIC III-V mewakili *malignant*.

Untuk mengetahui sensitifitas dan spesifisitas penelitian ini menggunakan metode uji diagnostik, untuk membedakan karakteristik tumor *soft tissue* jinak dan ganas berdasarkan tipe *Time intensity curve* (TIC), dengan pemeriksaan histopatologis sebagai *gold standard*. Data disajikan dalam bentuk tabulasi silang 2 x 2.

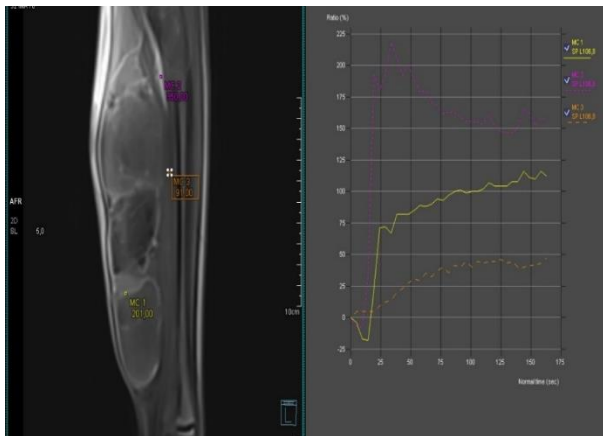
Hasil dan Pembahasan

Teknik pemeriksaan *dynamic contrast enhancement* dilakukan dengan sekuen T1 Vibe Sagital (T1 *masurement* 1) beberapa kasus dibuat pada irisan coronal atau aksial, pada akuisisi *dynamic measurement* ke-2 dilakukan injeksi media kontras intravena menggunakan injector volume 5 ml Gadovist, serta 30 ml saline dengan flowrate 3ml/detik pada waktu yang bersamaan. Sekuen *dynamic* dilakukan dalam 35 *measurement*, temporal resolution 5 detik, dimana satu *measurement* terdiri dari 18-20 gambar. Total waktu akuisisi *dynamic* 3,12 menit.

Parameter yang digunakan pada sekuen *dynamic* adalah, Time Repetion (TR) : 5,1 ms, Time Echo (TE) : 1,86 ms, Flip Angle (FA) : 15⁰, voxel size : 1.0 x 1.0 x 5.0 mm, NEX : 1 dan slice thickness : 5 mm. Pasca sekuens *dynamic* dilanjutkan dengan sekuen post kontras T1 TSE Fatsat Axial, T1 TSE Dixon Coronal dan T1 TSE Dixon Sagital. Beberapa kasus Dokter Spesialis meminta ditambahkan Angio TWIST Sagital untuk melihat pembuluh darah yang terlibat memberi suplai darah ke tumor. Pada kasus *soft tissue* tumor ekstremitas penggunaan body coil lebih sering dilakukan, kecuali pada bayi dan anak-anak menggunakan *small flex coil*.

Kurva TIC diperoleh dengan menggunakan software MR basic pada workstation MRI, Dokter spesialis radiologi akan mengevaluasi sekuen T1 Vibe Sagital dalam bentuk cine atau native, mengamati daerah yang mengalami *enhacement* dan melakukan ROI dengan teknik pixel by pixel. Tiga titik ROI masing-masing ditempatkan ditempatkan pada feeding arteri atau pembuluh darah (untuk melihat input arteri), pada *soft tissue* yang normal atau otot (sebagai pembanding daerah lesi), dan daerah lesi yang mengalami *enhancement* pasca pemberian kontras. Masing-masing ROI akan membentuk kurva intensitas terhadap waktu.

Gambar 1. MRI DCE antebrachi sinistra sampel pasien laki-laki, 13 tahun dengan klinis *soft tissue* tumor pada antebrachi sinistra

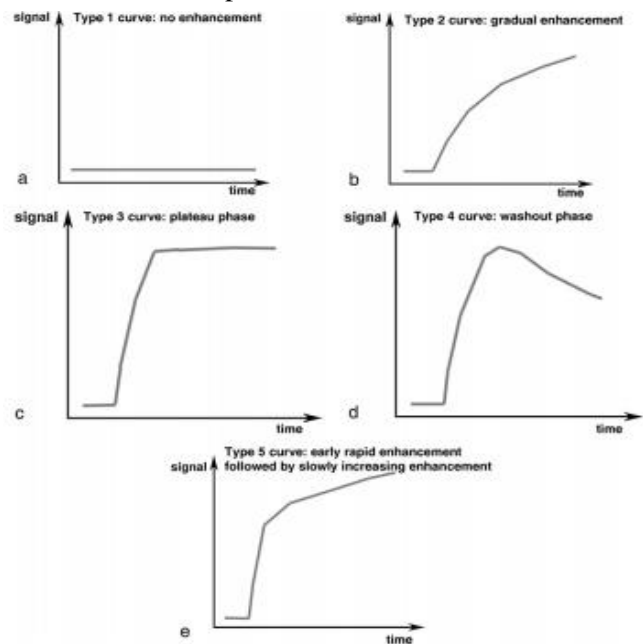


Pada gambar 1, ROI pertama / MC 1 (kuning) diletakkan pada lesi yang *enhancement* saat pemberian kontras membentuk kurva TIC tipe V, ROI kedua / MC 2 (merah) diletakkan pada pembuluh darah membentuk kurva arteri input function (AIF) dan ROI ketiga / MC 3 (orange) diletakkan pada *soft tissue* normal membentuk kurva reguler *soft tissue*.

Penilaian visual dari bentuk TIC memiliki beberapa keuntungan seperti, mudah dilakukan sehingga berpengaruh pada efisiensi waktu pelayanan dan dapat dengan mudah diterapkan dalam klinis rutin sehari-hari. Dalam beberapa literatur dan penggunaan dalam aplikasi klinis yang berbeda-beda terdapat 5 (lima) tipe kurva utama TIC (Lavini dkk., 2013) (Drapé, 2013) :

- a) Tipe 1, tidak ada *Enhancement* (misalnya, *lipoma* atau *haematoma*)
- b) Tipe 2, peningkatan samar dan bertahap (misalnya, tumor jinak atau *schwannoma*)
- c) Tipe 3, peningkatan awal yang cepat diikuti oleh plateau (spesifisitas terbatas untuk karakterisasi tumor: tumor vaskular jinak, tumor *desmoid*, abses, beberapa tumor ganas)
- d) Tipe 4, peningkatan awal yang cepat diikuti oleh fase washout (tumor yang sangat vaskular dengan kompartemen *interstisial*. kecil termasuk beberapa tumor ganas (*histiocytofibroma* ganas, sarkoma sel sinovial, dan *leiomyosarcoma*) dan beberapa tumor jinak [misalnya, tumor *giantcell* dan *osteoid osteoma nidus*])
- e) Tipe 5, peningkatan awal yang cepat diikuti oleh peningkatan bertahap yang lambat (misalnya, tumor setelah radioterapi atau kemoterapi dan tumor dengan kompartemen *interstisial*. besar seperti tumor *myxoid*)

Gambar 2. Tipe Kurva TIC I-V



Berdasarkan karakteristik jenis kelamin dari total 30 sampel secara keseluruhan, diketahui bahwa proporsi jumlah sampel laki-laki dominan yaitu sebesar 21 orang (70%) dan perempuan sebanyak 9 orang (30%). Berdasarkan karakteristik umur diketahui bahwa kelompok umur dewasa dan kelompok umur lansia memiliki jumlah yang sama yaitu 10 orang (33,3%), anak-anak sebanyak 2 orang (6,7%) dan remaja sebanyak 8 orang (26,7%). Berdasarkan regio pemeriksaan diketahui bahwa regio ekstremitas bawah lebih dominan yaitu sebanyak 20 pemeriksaan (66,7%) dan regio ekstremitas atas sebanyak 10 pemeriksaan (33,3%)

Tabel 1. Karakteristik Sampel

No	Karakteristik	Jumlah(n)	Persentase
1	Jenis Kelamin		
	Laki-Laki	21	70%
	Perempuan	9	30%
	Total Responden	30	100%
2	Kelompok Usia		
	5-11 Tahun (Anak-anak)	2	6,7%
	15-25 Tahun (Remaja)	8	26,7%
	26-45 Tahun (Dewasa)	10	33,3%
	>46 Tahun (Lansia)	10	33,3%
Total Responden	30	100%	
3	Regio Pemeriksaan		
	Ekstremitas atas	10	33,3%
	Ekstremitas bawah	20	66,7%
	Total Responden	30	100%

Gambaran jumlah tipe kurva TIC dan karakteristik *soft tissue* tumor yang diperoleh pada pengumpulan data, dapat dilihat pada tabel 2, diketahui bahwa tipe kurva TIC yang paling banyak ditemukan adalah tipe V sebesar 33% dan kurva TIC dengan tipe I tidak ditemukan pada seluruh sampel. Jumlah karakteristik *soft tissue* tumor *malignant* berdasarkan hasil histopatologi sebesar 63%.

Tabel 2. Karakteristik tipe kurva dan hasil histopatologi

No	Variabel	Jumlah (n)	Persentase
1	Tipe kurva TIC		
	Tipe I	0	0%
	Tipe II	3	10,0
	Tipe III	8	26,7
	Tipe IV	9	30,0
	Tipe V	10	33,3
	Total Responden	30	100%
2	Karakteristik <i>soft tissue</i> tumor		
	<i>Benign</i>	11	36,7
	<i>Malignant</i>	19	63,3
	Total Responden	30	100%

Uji korelasi Rank Spearman menunjukkan bahwa nilai koefisien korelasi (r) antara karakteristik *soft tissue* tumor dengan modalitas MRI berupa *time intensity curve* sebesar -0,315 dan nilai signifikansi (2-tailed) (P) sebesar 0,014, oleh karena $P < 0,05$ maka terdapat hubungan antara TIC DCE-MRI dan karakteristik *soft tissue* tumor. Hasil penelitian ini berkaitan dengan penelitian yang dilakukan oleh Lavini C. et al (2013) yang menyatakan prevalensi bentuk TIC dimana peningkatan *enhancement* yang cepat dan berkurangnya *enhancement* secara cepat tetap secara konsisten merupakan cerminan keganasan pada tumor. Analisa kualitatif ini menggunakan titik data yang diamati pada bentuk atau tipe dari *Time intensity curve* (TIC). Metode ini sederhana dan mudah diimplementasikan dengan menggunakan perangkat lunak yang tersedia secara komersial. *Time intensity curve* (TIC) diperoleh setelah penempatan ROI pada tumor dengan evaluasi mean curve pada workstation, memberikan perkiraan kasar tentang seberapa cepat kontras gadolinium masuk dan keluar dari tumor. *Angiogenesis* merupakan ciri khas dari kanker karena diperlukan untuk kelangsungan hidup dan pertumbuhan tumor. Proses *neoangiogenesis* ini menghasilkan pembuluh yang berliku-liku dan bocor karena

dinding pembuluh pada tumor mungkin terputus-putus. Karakteristik mikrovaskuler tumor termasuk kurangnya *propria muscularis*, persimpangan *interendothelial* yang melebar, dan membran *basement* yang terputus-putus atau tidak ada, yang semuanya berkontribusi pada peningkatan permeabilitas. (Gaddikeri dkk., 2016)

Tingkat *angiogenesis* pada tumor berkorelasi dengan biologi tumor. Tumor yang terdiferensiasi dengan baik mungkin memiliki mikrovaskuler yang hampir normal, sedangkan tumor yang terdeferensiasi dengan buruk memiliki pembuluh yang tidak teratur dan bocor. Pembuluh darah yang bocor tidak efisien dalam pengiriman oksigen, sehingga berpotensi menjadikan hipoksia tumor. Proses kebocoran gadolinium dari kompartemen intravascular ke ekstrasvaskular tergantung pada beberapa faktor seperti aliran darah ke jaringan, pelemahan mikrovaskuler, permeabilitas vaskular, dan volume fraksional *ekstrasvaskular ekstraseluler space* (EES). Proses biologis inilah digunakan pada pencitraan DCE-MRI. (Gaddikeri dkk., 2016) Hal ini didukung oleh penelitian Kazerooni F., et al (2015) yang menyatakan analisis DCE-MRI didasarkan pada parameter kurva intensitas waktu (TIC) sebelum dan sesudah injeksi agen kontras. Metode ini berpotensi untuk mengidentifikasi *angiogenesis* tumor. (Varidha dkk., 2020).

Sensitivitas tipe kurva TIC DCE MRI dalam menentukan karakteristik *soft tissue* tumor pada ekstremitas dapat dilihat pada tabel berikut ini.:

Tabel 3. Tabel Uji Diagnostik 2x2

		Karakteristik Tumor		Total
		<i>Malignant</i>	<i>Benign</i>	
Tipe Kurva TIC DCE MRI	Tipe III-V	17	10	27
	Tipe I-II	2	1	3
Total		19	11	30

Nilai sensitivitas merupakan persentase dari tipe kurva TIC III-V dalam karakteristik *malignant* diantara seluruh sampel *malignant* sehingga :

$$Sensitivitas = \frac{17}{19} \times 100\% = 89,47\%$$

Maka nilai sensitivitas dari kurva TIC terhadap karakteristik *soft tissue* tumor ekstremitas sebesar 89,47%. Nilai spesifisitas dari kurva TIC terhadap karakteristik *soft tissue* tumor pada ekstremitas sebesar 9,09%. Berikut ini merupakan perhitungan nilai sensitifitas::

$$Spesifisitas = \frac{1}{11} \times 100\% = 9,09\%$$

Sensitivitas dari TIC DCE MRI sangat dipengaruhi oleh beberapa faktor yang harus diperhatikan oleh Radiografer, antara lain ; jenis sekuen, resolusi temporal dari sekuens dynamic, dan resolusi spasial gambar.(Vanhoenacker dkk., 2017) Essig M., dkk (2013) dalam publikasinya merekomendasikan protokol pada T1W DCE MRI, yaitu penggunaan sekuens fast T1W seperti Spoiled Gradient Recalled Echo (SPGR, GE Healthcare), T1 Fast Field Echo (T1FFE, Philips Healthcare), Volumetric Interpolated Breath-hold (VIBE, Siemens Healthcare) karena mengurangi inflow effect pada arterial input function dan mengurangi flow artefact pada *soft tissue* serta meningkatkan SNR, (Essig dkk., 2013) selain itu sekuens T1W sebelum dan sesudah pencitraan dinamic meningkatkan akurasi konversi intensitas sinyal terhadap waktu menjadi konsentrasi kontras gadolinium terhadap waktu.(Lavini dkk., 2013)

Temporal resolution yang digunakan pada DCE MRI 3-5 detik dan spatial resolution 1 mm inplane x 5 mm slice.(Essig dkk., 2013) TIC terbentuk dari fase wash in dan wash out sehingga sangat bergantung dari waktu akuisisi, waktu akuisisi minimum pada DCE MRI adalah 3 menit begitu pula dengan spatial resolusi, spatial resolusi yang kurang detail akan menghasilkan tipe dan bentuk kurva yang berbeda. Penggunaan protokol yang kurang tepat dapat berakibat pada perbedaan bentuk dan type TIC (Lavini dkk., 2013).

Spesifisitas yang rendah disebabkan oleh keterbatasan dari pola tipe kurva TIC, dimana pada beberapa kasus menunjukkan overlapping antara vaskularisasi lesi *benign* yang buruk atau nekrosis dengan vaskularisasi lesi *malignant*, terutama pada pola tipe III diawali dengan *enhancement* yang cepat diikuti kondisi plateau, pola vaskular seperti ini kemungkinan dimiliki oleh *benign* vaskular tumor, abses dan beberapa tumor dengan karakter *malignant* yang tidak spesifik.(Bruno dkk., 2019).

Simpulan

MRI perfusi dinamic kontras *enhancement*, memberikan informasi tentang vaskularisasi dan perfusi, permeabilitas kapiler, dan kompartemen *interstitial volume* sehingga *time intensity curve* pada DCE MRI mampu menjadi salah satu tool guna membedakan karakteristik dari suatu tumor terutama pada karakteristik ganas karena memiliki sensitivitas mencapai 89,47%.

Daftar Pustaka

- Bruno dkk., "Advanced magnetic resonance imaging (MRI) of soft tissue tumors: techniques and applications," *Radiologia Medica*, vol. 124, no. 4. Springer-Verlag Italia s.r.l., hlm. 243–252, Apr 01, 2019. doi: 10.1007/s11547-019-01035-7.
- Drapé, "Advances in magnetic resonance imaging of musculoskeletal tumours," *Orthopaedics and Traumatology: Surgery and Research*, vol. 99, no. 1. Elsevier Masson s.r.l., hlm. S115–S123, Feb 01, 2013. doi: 10.1016/j.otsr.2012.12.005.
- Essig dkk., "Perfusion MRI: The five most frequently asked technical questions," *American Journal of Roentgenology*, vol. 200, no. 1. hlm. 24–34, Jan 2013. doi: 10.2214/AJR.12.9543.
- Gaddikeri, dkk., "Dynamic contrast-enhanced MR imaging in head and neck cancer: Techniques and clinical applications," *American Journal of Neuroradiology*, vol. 37, no. 4. American Society of Neuroradiology, hlm. 588–595, Apr 01, 2016. doi: 10.3174/ajnr.A4458.
- Li dkk., "Soft tissue sarcoma: can dynamic contrast-enhanced (DCE) MRI be used to predict the histological grade?," *Skeletal Radiol*, vol. 49, no. 11, hlm. 1829–1838, Nov 2020, doi: 10.1007/s00256-020-03491-z.
- Lavini, M. S. Buijter, dan M. Maas, "Use of dynamic contrast enhanced time intensity curve shape analysis in MRI: Theory and practice," *Reports in Medical Imaging*, vol. 6, no. 1. hlm. 71–82, 2013. doi: 10.2147/RMI.S35088.
- Mahyudin, dkk., "Analysis of prognostic factors in soft tissue sarcoma: Cancer registry from a single tertiary hospital in Indonesia. A retrospective cohort study," *Annals of Medicine and Surgery*, vol. 57, hlm. 257–263, Sep 2020, doi: 10.1016/j.amsu.2020.07.053
- Soni dkk., "A prospective study of soft tissue tumors histocytology correlation," *Patholog Res Int*, vol. 2014, 2014, doi: 10.1155/2014/678628.
- Roland, "Soft Tissue Tumors of the Extremity," *Surgical Clinics of North America*, vol. 100, no. 3. W.B. Saunders, hlm. 669–680, Jun 01, 2020. doi: 10.1016/j.suc.2020.02.015.
- Vanhoenacker dkk., "Imaging of Soft Tissue Tumors", Fourth. Springer International Publishing, 2017. doi: 10.1007/978-3-319-46679-8.
- Varidha, dkk., "The Role of Dynamic Contrast Enhancement MR Imaging as A Modality to Differentiate between Benign and Malignant bone lesion," *International Journal of Research Publications*, vol. 57, no. 1, Jul 2020, doi: 10.47119/ijrp100571720201346.
- Yankeelov dkk., "Quantitative MRI in Cancer" Taylor & Francis, 2012
- Zhang dkk., "Benign or Malignant Characterization of Soft-Tissue Tumors by Using Semiquantitative

and Quantitative Parameters of Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging.” *Canadian Association of Radiologists Journal*, vol. 71, no. 1, hlm. 92–99, Feb 2020, doi: 10.1177/0846537119888409.