

Ewing Sarkoma: Ulasan Singkat Keganasan

Rafi Gutra Aslam¹, Helmi Ismunandar², Risal Wintoko³, Exsa Hadibrata⁴, Anisa Nuraisa Djausal⁵

¹Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Bagian Orthopedi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

⁴Bagian Urologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

⁵Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Keganasan yang pertama kali diidentifikasi oleh James Ewing pada tahun 1921. Ewing sarkoma merupakan suatu keganasan tulang yang disebabkan akibat kelainan yang terjadi di sel progenitor mesenkim dipicu oleh faktor genetik dimana penderita memiliki susunan kromosom translokasi non-acak di t(11; 22) (q24;q12) atau t(21; 22) (q22; q12). Pada penderita ditemukan suatu bentukan patognomonis berupa reaksi periosteal yang menyerupai "kulit bawang" disertai dengan lesi menyerupai gigitan ngengat, dan segitiga Codman saat dilakukan pemeriksaan radiologis. Malignansi tulang dengan prevalensi tertinggi kedua di dunia setelah osteosarkoma, malignansi ini sering dialami oleh pria dengan puncak insidensi dikisaran terjadi pada dekade pertama dan kedua kehidupan dengan prognosis maksimal kurang-lebih mencapai 5 tahun. Keganasan yang terjadi di metafisis-diafisis tulang ini memiliki prognosis yang bervariasi sesuai stadium, metastasis, dan pengobatan pasien. Dalam penulisan artikel ini menggunakan metode ulasan literatur dari sumber artikel, jurnal, dan buku yang akan mengulas secara singkat terkait Ewing sarkoma dalam multi-aspek baik dalam etiologi, epidemiologi, patogenesis dan patofisiologi, manifestasi klinis, penanganan, stadium, prognosis, komplikasi, dan edukasi. Prognosis pasien Ewing sarkoma akan membaik apabila dilakukan terapi multimodal meliputi kemoterapi, radioterapi, dan tindakan operatif yang disesuaikan dengan keadaan pasien perindividu. Namun, tetap dibutuhkan penelitian lebih lanjut terkait penanganan untuk memperpanjang harapan hidup pasien dan meningkatkan prognosis yang rata-rata hanya mencapai 3 tahun.

Kata Kunci: Ewing Sarkoma, Multi-aspek, Kulit Bawang, Operatif, dan Radioterapi.

Ewing Sarcoma: Short-Review Malignancy

Abstract

A malignancy that identified first by James Ewing in 1921. Ewing sarcoma is a malignancy of the bones caused by abnormal activity of progenitor cell mesenchymal occurs by a genetic factor where the patient had a combination of translocation chromosome non-random in t(11; 22) (q24;q12) or t(21; 22) (q22; q12). The patient will have pathognomonic findings of periosteal reaction similar to "Onion skin", lesions like "Moth-eaten", and "Codman's Triangle" in radiology findings. Second highest malignancy bone prevalent worldwide after osteosarcoma. This malignancy occurs commonly in the male gender, incidence peaked in the approximately first decade in life with a prognosis range of about 5 years more or less. The malignancy occurs in the metaphysis-diaphysis part of the bone that has a variety of prognoses based on stage, metastasis, and therapy. Literature Review method is used in this article writing by article, journal, and book that review shortly about Ewing sarcoma from multi-aspect of etiology, epidemiology, pathogenesis and pathophysiology, clinical manifestations, treatment, staging, prognosis, complication, and education as the last topic. Prognosis of Ewing Sarcoma patient will be better if given multimodal therapy including chemotherapy, radiotherapy, and operation that adjusted with the condition in every patient. Nevertheless, further research is needed about best treatment in goals to extend patient survivability and enhance prognoses approximately in 3 years.

Keyword: Ewing Sarcoma, Multi-aspect, Onion ring, Operation, and Radiotherapy

Korespondensi: Rafi Gutra Aslam, alamat Jl. Pangeran Tirtayasa No. 22B Sukabumi, Bandar Lampung Lampung Indonesia, email rafigutraaslam@gmail.com, Nomor Handphone 085714264571

Pendahuluan

Ewing Sarkoma (ES) pertama kali dideskripsikan pada tahun 1921 oleh James Ewing dengan temuan sel sarkoma berukuran kecil dan berbentuk bulat yang menunjukkan bentuk patognomonis di tingkat molekular dan derajat diferensiasi neural yang bermacam-

macam. ES merupakan suatu tumor agresif yang dialami pasien berupa keganasan tulang dengan prevalensi di seluruh dunia sekitar 10-15%. Penderita ES umumnya akan merasakan pembengkakan dan rasa nyeri di area tulang yang mengalami keganasan¹⁻². Metode penelitian yang diterapkan untuk menulis

artikel ini yaitu dengan metode *literature review*, bertujuan mengulas kumpulan literatur untuk disintesis menjadi gabungan inti sari kumpulan data yang diperlukan dalam memenuhi kriteria ulasan penyakit Ewing sarkoma. Dalam ulasan literatur, diperoleh dari kumpulan ringkasan jurnal, artikel, dan buku yang relevan. Pemilihan sumber penulisan dilandaskan dengan pembatasan pada prognosis Ewing sarkoma serta beberapa hal yang mendukung serta mendahului topik yang diusung untuk memperoleh hasil artikel yang akurat.

Isi

Epidemiologi

ES merupakan bentuk tumor tulang ganas primer yang menempati peringkat kedua setelah osteosarkoma, sering terjadi pada fase kehidupan anak-anak sampai dewasa muda dengan prevalensi 2,9/juta pada populasi di dunia dan pada pasien yang lebih muda dari umur 20 tahun (Umur 15 dan 17 tahun sebagai puncak utama terjadinya keganasan). ES lebih sering dialami oleh pasien berjenis kelamin pria dibandingkan dengan wanita (Dengan skala perbandingan 3:1) dan sering terjadi pada pasien dari ras kaukasian dibandingkan dengan ras lain seperti asia dan negroid¹⁻⁶.

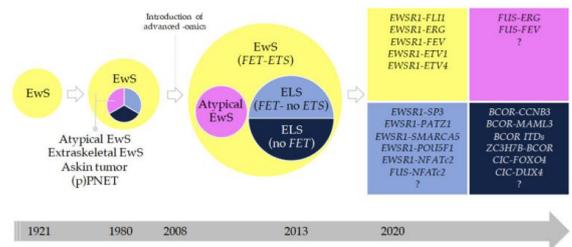
Etiologi

Belum terdapat relasi relevan terkait hubungan antara ES dengan faktor resiko lingkungan, paparan obat-obatan tertentu, riwayat pengobatan dengan memanfaatkan radiasi, ataupun riwayat keganasan pada keluarga. Penyebab utama dari ES (Sekitar 95%) disebabkan oleh suatu kelainan yang terjadi di sel progenitor mesenkim ini dipicu oleh faktor genetik dimana penderita ES memiliki patognomonis khas pada susunan kromosom translokasi non-acak di t(11; 22) (q24;q12) atau t(21; 22) (q22; q12) yang menyebabkan penyimpangan faktor kode transkripsi dan meningkatkan aktivitas pelepasan sel protein dari gen EWS pada kromosom 22 (Di 15% lebih kasus) dan gen FLI-1 di kromosom 11 (Di 80% lebih kasus) atau gen ERG di kromosom 21, serta gen lainnya seperti E1AF dan FEV^{2-3, 5-7}.

Patogenesis dan Patofisiologi

Peran utama patogenesis di tingkat molekular ES berasal dari proses translokasi kromosomal

familial gen TET dan ETS, dimana terjadi proses perombakan kromatin sel yang dimediasi oleh leburan protein yang berasal dari EWS/FLI1 (gen pengatur keseimbangan dari aktivitas translokasi sel) sehingga mengakibatkan aktivasi dan pengaktifan gen pemicu onkogenik (Keabnormalitasan aktivitas mitosis). Mikrosatelit GGAA merupakan reseptor untuk EWS/FLI1 yang kelak akan mengatur regulasi peningkatan-penurunan ribuan gen, Kemungkinan terdekat dari etiologi ES beasal dari stem sel mesenkim (MSC) yang tidak memiliki fusi gen EWSR1-FLI1, hal ini diperkuat dengan temuan bahwa korelasi dari jumlah reseptor GGAA yang sedikit memengaruhi terhadap kecenderungan seseorang mengalami kerentanan terhadap ES akibat proses translokasi kromosom dan penyusunan ulang gen yang kompleks dibandingkan orang normal^{2-3, 5-7}.



Gambar 1: Etiologi genetik Perkembangan Ewing Sarkoma⁶

Manifestasi Klinis

Gejala ES umumnya diawali dengan terdapatnya rasa nyeri (sekitar 50% penderita mengalami nyeri intermiten yang memburuk pada saat malam hari), kekakuan, pembengkakan yang dapat persisten dalam beberapa minggu atau bulan yang diiringi oleh semakin besarnya lesi tulang, ketidakjelasan gejala yang dialami ini menyebabkan keganasan baru dapat terdiagnosis dimulai saat onset sudah berjalan selama 3-9 bulan (Menyebabkan keterlambatan waktu penanganan secara tepat). Predileksi ES mencakup seluruh bagian tulang seperti di *Os. Pelvis*, *Os. Humerus*, *Os. Humerus*, dinding toraks serta acapkali terjadi dari bagian diafisis tulang Panjang di bagian ekstremitas (Umumnya di *Os. Femur* dan *Os. Tibia*) dan area pelvis (25% total kasus) sebagai lokasi ke-2

tersering akibat keterlibatan dini jaringan ikat sekitar yang umumnya berukuran luas, ukuran lingkaran jaringan ikat sama dengan tulang yang terlibat serta dapat melebihi ukuran komponen dalam tulang, serta posisi anatomis yang berdekatan dengan jaringan neurovaskuler serta organ-organ viseral sehingga menyebabkan berkurangnya perlindungan anatomi untuk mencegah keganasan untuk dapat menyebar atau metastasis. Untuk kategori gejala sistemik mencakup demam dan penurunan berat badan, serta gangguan di paru-paru dan pleura (20% pasien) yang ditandai dengan suara nafas iregular, metastasis di sumsum tulang yang ditandai dengan trombositopeni pada profil laboratorium, serta dapat menyerang sistem syaraf pusat. Pada pemeriksaan radiologis dapat ditemukan gambaran “kulit bawang” sebagai patognomonis dari ES akibat reaksi periosteal yang membentuk gambaran seperti lapisan yang berlapis-lapis, triangulus Codman sebagai reaksi terangkatnya lapisan periosteal akibat dorongan malignansi, terdapat lesi di regio diafisis-metafisis yang menyerupai gigitan ngengat (Menyerupai gigitan serangga yang terlihat seperti lesi bekas pengerumunan gigitan), serta kemungkinan metastasis maupun *skip lesion* di lokasi lain yang dapat diperoleh dari gambaran X-ray, MRI, dan CT-scan. Pada pengamatan histologi patologi anatomi, ES tersusun dari sel bulat kecil dengan peningkatan rasio inti sitoplasma yang dapat dilihat dengan bentuk sel tumor kecil berwarna biru. ES memiliki sedikit sitoplasma eosinofilik yang mengandung banyak glikogen yang sering ditemukan saat proses pewarnaan jaringan menggunakan asam schiff periodik. Ekspresi CD99 yang merupakan produk hasil dari gen MIC2 meningkat dan dapat ditemukan dalam 80% total kasus dunia, ekspresi ini dianggap sebagai biomarker imunohistokimia yang memerankan perang kunci dalam menyediakan sarana migrasi leukosit menuju endotelium secara terus-menerus. Selain CD99, sel ES acapkali mengekspresikan CD45, sinaptotaksin, kromogranin, vimentin, keratin, desmin, Enolase Spesifik Neuron (NSE), dan S-100^{1-2, 4, 8}.

Penanganan

Pasien yang mengalami gejala khas dapat

dirujuk kepada bedah ortopedik untuk dapat melakukan biopsi yang bisa dilakukan dengan FNAB maupun biopsi terbuka untuk memperoleh lebih banyak sampel. Analisa molekuler sitogenik dari spesimen biopsi diberikan kepada pasien ES baik non-metastasis maupun metastasis meliputi penanganan secara interprofesional menggunakan kemoterapi dan terapi lokal baik operatif maupun radioterapi. Pengobatan dari ES bersifat multimodal yaitu terdiri dari kemoterapi, Tindakan operatif, dan/atau radioterapi memiliki prognosis tingkat harapan hidup meningkat dari hanya berkisar 10% (Hanya dilakukan kemoterapi) menjadi 20-30% (ES sistemik) dan 55-80% (ES lokal) dalam 5 tahun, dimungkinkan peningkatan ini terjadi akibat pendekatan secara multimodal serta tak terlepas dari kemungkinan terjadinya kekambuhan baik lokal (11-15%), sistemik (71-73%), hingga campuran (12-18%) penderita, Aktivitas genetik abnormal ini dapat dideteksi dari formasi transkripsinya yang bersifat kimerik (Banyak gen terlibat) dengan PCR (RT-PCR) dan Hibridasi Fluorosens In Situ (FISH) sebagai diagnosis definitif dalam mendiagnosis ES, berikut penjelasan berdasarkan lokasi tumor.

A. Malignansi lokal

Hasil penanganan terbaik diberikan dengan kombinasi terapi RT ditambahkan dengan adjuvantia kemoterapi menggunakan kombinasi (Opsional dengan memilih 1 kombinasi) dari VACA (Vincristine, Dactinomycin, Cyclophosphamide, dan Doxorubicin) atau VAC (Vincristine, Dactinomycin, dan Cyclophosphamide), VAIA (Vincristine, Dactinomycin, Ifosfamide, dan Doxorubicin), VAI (Vincristine, Dactinomycin, dan Ifosfamide). Kemoterapi lebih baik dilakukan setiap 2 minggu sekali dibandingkan 3 minggu sekali akibat tidak adanya peningkatan toksisitas obat-obatan dan lebih baik dimulai pra pemerian terapi lokal dan dilanjutkan pasca operatif apabila tak ditemukan tanda-tanda progresivitas malignansi untuk dapat meningkatkan harapan hidup dalam 3 tahun sebanyak 73-74%. Tindakan operatif lebih baik dilakukan bersamaan dengan pemerian radioterapi

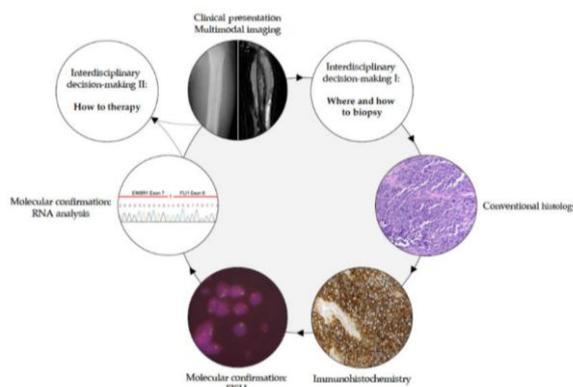
untuk menurunkan resiko kegagalan sistem lokal.

B. Malignansi metastasis

Menyerupai farmakologi sebelumnya di malignansi lokal dengan tambahan kemoterapi yang melibatkan bagian yang terkena metastasis serta pasien yang melakukan terapi radiasi untuk penanganan lokal dari metastasis mampu meningkatkan harapan hidup dalam 3 tahun sebanyak 35% .

C. Malignansi rekurensi

Diasosiasikan dengan prognosis yang buruk serta opsi pengobatan yang semakin terbatas. Dimana pemerian kemoterapi seperti Gemcitabine, Docetaxel, Bortezomib, dan Ecteinascidin-743 tak menunjukan peningkatan klinis ^{1-2, 4, 6, 10}.



Gambar 2: Skema Pemeriksaan Diagnosis Ewing Sarkoma ⁶

Diagnosis Banding

Berdasarkan pemeriksaan imunohistokimiawi dan temuan morfologi dengan riwayat klinis relevan dapat ditemukan beberapa diagnosis banding dari ES berupa neuroblastoma, rhabdomyosarkoma, limfoma, tumor neuroektodermal, tumor desmoplastik, osteosarkoma, osteomielitis dan sinovial sarkoma ².

Stadium

Sistem dalam menentukan stadium ES yang tersering untuk digunakan dikembangkan oleh MSTs (Musculoskeletal Tumor Society) dengan mengklasifikasikan tumor berdasarkan stadium I-III (Stadium I merupakan stadium rendah, stadium II merupakan stadium tinggi,

dan stadium III merupakan stadium metastasis) dan status kompartemen (Lokasi di korteks tulang dan ekstrakorteks tulang). Metode pengklasifikasian lain dikembangkan oleh AJCC (American Joint Committee on Cancer) yang dinilai berdasarkan ukuran tumor, metastasis ke nodus lymphoid, jarak kejauhan metastasis, dan stadium tumor (Berdasarkan diferensiasi seluler, tingkat kecepatan mitosis, dan luas jaringan nekrosis) sebagai komponen penilaian².

Prognosis

Metastasis pada ES umumnya terjadi di paru-paru (70-80%) dan tulang (40-45%), rata-rata terdapat 25% dari jumlah pasien yang memiliki metastasis memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan pasien tanpa metastasis disebabkan hampir 90% pasien yang mengidap metastasis mengalami kematian kurang dari 5 tahun akibat penyebaran onkogen. Oleh karena itu, dibutuhkan suatu sistem pengobatan yang dilakukan berdasarkan personal (Kebutuhan masing-masing pasien) untuk dapat mengatasi pasien dengan resiko rendah-tinggi sesuai dengan resiko yang dimiliki secara tepat tidak berlebihan maupun kekurangan menggunakan suatu model prognosis untuk pasien ES untuk dapat mengkategorikan pengobatan menurut profil resiko pasien masing-masing. Terkait prognosis di beberapa percobaan sebelumnya, Pasien dewasa lanjut memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan usia lainnya seperti anak-anak maupun dewasa muda, hal ini masi menjadi perdebatan dan dimungkinkan terjadi akibat pada dewasa lanjut sering ditemukan faktor resiko seperti gangguan pelvis maupun faktor biologis lain. Faktor prognosis lain yang dapat menjadi pertimbangan yaitu lokasi ES dimana apabila seseorang mengalami malignansi di bagian tulang lebih proximal maka akan memiliki prognosis yang lebih buruk, begitupula sebaliknya apabila malignansi terjadi di bagian tulang lebih distal maka pasien memiliki prognosis lebih baik. Lokasi metastasis yang terjadi di pulmoner memiliki prognosis lebih baik dibandingkan dengan metastasis ekstrapulmoner, pasien dengan tumor yang tidak menyisa pasca operasi pun memiliki prognosis lebih baik,

ukuran tumor baik diameter maupun volume yang dimiliki apabila semakin besar maka akan memperburuk prognosis, serta respons baik terhadap kemoterapi oleh pasien akan meningkatkan prognosis. Translokasi dari EWSR1-ETS tidak lagi menjadi faktor prognosis satu-satunya. Diperlukan penelitian lebih lanjut terkait upaya dalam meningkatkan prognosis harapan hidup pasien baik melalui penanganan kemoterapi, operatif, maupun radioterapi^{1-3,6,7}

Komplikasi

Pada penderita ES, komplikasi dapat terjadi akibat metastasis, rekurensi lokal, malignansi sekunder, fraktur patologis, tindakan operatif, dan tindakan yang berhubungan dengan radiasi maupun kemoterapi².

Edukasi

Tidak ada ukuran preventif yang dapat dilakukan terkait ES. Pasien dan relatif dapat dididikasikan terkait pentingnya hidup bergantung kepada seluruh pengobatan untuk meningkatkan hasil prognosis (Sekitar 5 tahun) dan mengedukasi terkait jangka hidup yang dapat dicapai pasien².

Ringkasan

Keganasan yang ditemukan di tahun 1921 ini merupakan keganasan tulang dengan prevalensi tertinggi kedua di dunia. Sering terjadi di ras kaukasian, kelamin pria, dan umur dekade 1-2. ES disebabkan oleh kelainan sel mesenkim akibat faktor genetik yang memicu mitosis berlebihan sel. Manifestasi klinis khas yang dimiliki oleh malignansi ini berupa terdapatnya gambaran “Kulit bawang” saat pemeriksaan radiologi. Penanganan yang dapat diberikan bersifat multimodal, dimana memerlukan kombinasi dari kemoterapi, radioterapi, dan tindakan operatif. Terkait prognosis ES berbeda-beda tergantung dari lokasi, ukuran, malignansi, multimodal terapi yang dilakukan dan terdapat pada pasien.

Simpulan

ES merupakan keganasan yang disebabkan oleh kelainan sel mesenkim akibat faktor genetik di kromosom translokasi non-acak di t(11; 22) (q24;q12) atau t(21; 22) (q22; q12) yang memicu onkogenik sel. Manifestasi klinis tidak ditemukan khas apabila dilihat secara

langsung, berbeda halnya apabila melalui radiologi dimana ditemukan patognomonis berupa terdapatnya gambaran “Kulit bawang”, triangulus Codman, serta lesi menyerupai gigitan serangga dan melalui imunohistokimia dimana ditemukan sel bulat bewarna biru yang memiliki multiinti. Penanganan yang dapat diberikan bersifat multimodal dengan kombinasi dari kemoterapi, radioterapi, dan tindakan operatif. Terkait prognosis ES berbeda-beda tergantung dari lokasi, ukuran, multimodal terapi yang dilakukan dan terdapat pada pasien. Oleh karena itu, dalam konfirmasi kasus ES harus memerlukan rangkaian pemeriksaan yang dimulai dari radiologis dilanjutkan dengan histopatologi dan diakhiri oleh pemeriksaan genetik sebagai penegak diagnosis terhadap ES, diperlukan penelitian lebih lanjut dalam meningkatkan harapan hidup pasien baik melalui penanganan kemoterapi, operatif, maupun radioterapi.

Daftar Pustaka

1. Bosma, S. E. et al. Prognostic factors for survival in Ewing sarcoma: A systematic review. *Surgical Oncology*. 2018; 27(4): 603-10.
2. Durer & Shaikh. *Ewing Sarcoma*. Long Island: Statpearls Publishing; 2022.
3. Ashour, M. et al. Prognosis and Outcome of Adult Patients with Ewing Sarcoma (Local Experience). *Journal of Cancer Therapy*. 2017; 08(08): 764-72.
4. Bellan, D. G. et al. Ewing's Sarcoma: Epidemiology and Prognosis for Patients Treated At the Pediatric Oncology Institute Iop-Graacc-Unifesp. *Revista Brasileira de Ortopedia (English Edition)*. 2012; 47(4): 446-50.
5. Gargallo, P. et al. Review: Ewing Sarcoma Predisposition. *Pathology and Oncology Research*. 2020; 26(4): 2057-66.
6. Zöllner, S. K. et al. Ewing sarcoma—diagnosis, treatment, clinical challenges and future perspectives. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(8).
7. Ash, S. et al. Excellent prognosis in a subset of patients with Ewing sarcoma identified at diagnosis by CD56 using flow cytometry. *Clinical Cancer Research*. 2011; 17(9): pp. 2900–2907
8. Chen, L. et al. Characteristics and

- prognosis of pelvic Ewing sarcoma: A SEER population-based study. PeerJ. 2019; (9).
9. Gao, F. et al. Establishing a novel prognostic tool for Ewing sarcoma patients: Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. Medicine. 2020; 99(46), p. e23050