

Sarkoma Ewing: Diagnosis dan Tatalaksana

Hisbul Waton¹, Helmi Ismunandar², Oktadoni Saputra³, Ratna Dewi Puspita Sari⁴

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

² Bagian *Orthopedic*, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³ Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

⁴ Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Sarkoma Ewing / *Ewing Sarcoma* (ES) adalah kelompok tumor tulang primer ganas terbanyak urutan kedua setelah osteosarcoma. Sarkoma ewing banyak terjadi pada usia 10 sampai 20 tahun atau sering terjadi pada dekade kedua dengan prevalensi pria lebih banyak dibandingkan wanita. Penyebab pasti sarkoma Ewing tidak diketahui tetapi saat ini dianggap terkait dengan translokasi kromosom 11 dan 12, yang menghasilkan perpaduan gen EWS dan FL-1 pada sekitar 90% kasus. Sarkoma Ewing sering salah didiagnosis karena ukuran lesi yang besar dan prognosis pasien yang buruk. Keluhan umum pada pasien sarkoma Ewing adalah nyeri patologis, demam, bengkak, dan patah tulang. Selain itu, penelitian laboratorium menunjukkan peningkatan laju sedimentasi eritrosit, anemia, diikuti dengan peningkatan jumlah sel darah putih dan peningkatan *laktat dehidrogenase* (LDH). Sinar-X menunjukkan lesi tembus cahaya atau ngelat dengan batas yang tidak jelas, reaksi periosteal, sisik seperti bawang, dan jaringan lunak yang luas di sekitar kelenjar atau area tubuh. Pengobatan sarkoma Ewing adalah pendekatan multimodal yang menggabungkan kemoterapi, pembedahan, dan radiasi, dan kombinasi ini meningkatkan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun pasien dengan sarkoma Ewing lebih dari 80%.

Kata Kunci: Diagnosis, sarkoma ewing, tatalaksana

Ewing's Sarcoma: Diagnosis and Treatment

Abstract

Ewing's sarcoma (ES) is the second most common bone malignancy. It is accompanied by osteosarcoma. Ewing's sarcoma is most common in people between the ages of 10 and 20, or becomes more common in their 20s, and most cases affect males. The exact cause of Ewing's sarcoma is unknown, but it is currently associated with a translocation of chromosomes 11 and 12 which results in fusion of the EWS and FL-1 genes in 90% of cases. Ewing's sarcoma is often diagnosed with an extensive lesion and metastases, so the patient's prognosis is poor. Complaints that are often found in patients with Ewing's sarcoma are pain, fever, mass and fracture pathology. In addition, laboratory tests found an increase in blood sedimentation levels (ESR), anemia followed by an increase in white blood cells, lactate dehydrogenase (LDH). Radiographs show ill-defined, punctate, penetrating, or moth-eaten lesions, onion-like periosteal reaction, and abundant soft tissue around the diaphysis or metaphysis. Treatment of Ewing's sarcoma is a multimodal approach that combines chemotherapy, physical therapy, and radiation therapy. This combination has been shown to increase the 5-year survival rate of patients with Ewing's sarcoma to over 50%.

Keywords: Ewing Sarcoma, diagnosis, treatment

Korespondensi: Hisbul Waton, alamat Jl. Perum Korpri Blok XI Korpri Raya Sukarame Bandar Lampung, hp 081273404427, e-mail: Hisbulwaton16@gmail.com

Pendahuluan

Sarkoma ewing pertama kali dijelaskan pada tahun 1921 oleh James Ewing. Dia menggambarkan tumor tulang kecil yang menyandang namanya, sarkoma Ewing¹. Sarkoma Ewing adalah tumor yang sangat maju yang berasal dari neuron primitif. Kasus sarkoma ewing lebih sering terjadi pada ras Kaukasia daripada ras lain².

Tumor sarkoma ewing jarang terjadi, terhitung kurang dari 10% dari semua keganasan manusia, tumor ini yang paling agresif dan sering terjadi pada tulang panjang

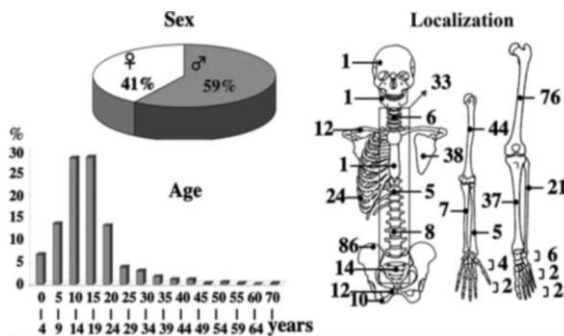
dan panggul dimana mereka dapat dengan cepat bermetastasis ke sumsum tulang, paru-paru dan jaringan lain³.

Sarkoma ewing sering salah didiagnosis sebagai tumor metastatik yang besar, menyebabkan prognosis yang buruk. Pengobatan sarkoma ewing yang efektif dengan kombinasi kemoterapi, pembedahan, dan radioterapi berdampak positif pada kelangsungan hidup pasien dengan penyakit ini².

Isi

Sarkoma Ewing adalah kelas tumor yang ditandai dengan adanya sel bulat kecil yang berasal dari sel saraf berpotensi majemuk karena diferensiasinya yang luas menuju fenotipe saraf, sedangkan beberapa orang berpendapat bahwa tumor ini muncul dari sel mesenkimal. Berdasarkan imunohistokimia, genetika, konkordansi, dan respons terhadap kemoterapi⁵. Sarkoma Ewing adalah kanker tulang primer tersering kedua setelah osteosarkoma dan paling sering terjadi pada dekade kedua kehidupan, antara usia 10 dan 20 tahun, dengan insiden lebih tinggi pada pria daripada wanita, Kaukasia Insiden lebih tinggi daripada orang Asia, Afrika, Amerika dan orang Asia².

Sarkoma ewing paling sering diamati pada poros dan tulang panjang. Batang tubuh terutama terdiri dari panggul, tulang belikat, tulang belakang, tulang rusuk, dan tulang selangka. Di antara tulang panjang, situs yang paling umum adalah tulang paha, humerus, tibia, dan lengan bawah. Tidak seperti osteosarkoma, osteosarkoma panjang Ewing muncul dari gigi permanen⁶.



Gambar 1. Proporsi jenis kelamin, usia dan lokasi sarkoma ewing⁶.

Berdasarkan data pada *European Intergroup Cooperative Ewing sarcoma Studies* (EI-CES) yang diambil dari data 1426 pasien, 59% didapatkan pasien laki-laki dan 41% perempuan dengan lokasi utama pada ekstermitas bawah (41%), ekstremitas atas (9%), dinding dada (16%) pelvis(26%), tulang belakang(6%), dan tulang tengkorak(2%). Pada sarkoma ekstraskeletal, lokasi tersering adalah batang tubuh (32%), ekstremitas (26%), kepala dan leher(18%), retroperitoneum(16%), dan lokasi lain(9%)⁷.

Penyebab sarkoma ewing masih belum diketahui tetapi saat ini dikaitkan dengan translokasi kromosom 11 dan 22, yang menghasilkan perpaduan gen EWS dan FLI-1 pada 90% kasus. Fusi gen lain yang mungkin terjadi pada tumor ini termasuk EWS-ERG, EWS-ETV, EWS-E1AF, EWS-FEV, dan ZSG⁵.

Tranlokasi	Fusi gene	Prevalensi
t(11;22)(q24;q12)	EWS-FLI1	90%
t(21;22)(q22;q12)	EWS-ERG	10%
t(7;22)(p22;q12)	EWS-ETV1	<1%
t(17;22)(q12;q12)	EWS-E1AF	<1%
t(2;22)(q33;q12)	EWS-FEV	<1%
Inv(22)	EWS-ZSG	<1%

Tabel 1. Kromosom translokasi pada Ewing Sarkoma⁵.

Perubahan kromosom pada sarkoma ewing lebih umum daripada mutasi spontan karena faktor-faktor seperti radiasi, obat-obatan, trauma, dan penyakit lainnya⁵.

Terdapat beberapa faktor risiko yang dapat menyebabkan terjadinya sarkoma ewing, yaitu orang tua terpapar pestisida, pelarut kimia, dan buruh tani pada usia dini serta peningkatan usia orang tua saat terjadinya pembuahan dan hernia (baik inguinal maupun umbilikal)⁷.

Nyeri dan benjol adalah gambaran klinis umum pada pasien dengan sarkoma Ewing; nyeri mungkin ringan dan intermiten pada awalnya tetapi dengan cepat menjadi parah. Sarkoma Ewing terletak di poros tengah, seperti di tulang belakang, dan keluhan yang paling umum adalah nyeri punggung, masalah kencing, dan konstipasi, tergantung ukuran dan lokasi tumor di tulang belakang⁸. Selain itu terdapat keluhan lain seperti demam tinggi yang sering membuat klinisi menduga itu ialah infeksi. Massa dapat diabaikan untuk waktu yang lama, dan ada manifestasi klinis seperti fraktur patologis, tetapi hanya sekitar 10%. Gejala umum lainnya termasuk anemia, kehilangan nafsu makan, dan penurunan berat badan⁵.

Selain manifestasi klinis, kelainan laboratorium diamati, termasuk peningkatan ESR, leukositosis, anemia, dan kemudian peningkatan jumlah sel darah putih. Peningkatan kadar laktat dehidrogenase (LDH) di atas 200 IU/mL berhubungan dengan

metastasis, ukuran tumor, dan prognosis yang buruk⁹.

Pada penegakkan diagnosis untuk sarkoma ewing, pemeriksaan tumor biopsi merupakan *gold standard* untuk penegakkan diagnosis sarkoma ewing. Selain itu, terdapat beberapa pemeriksaan radiologis yang dapat dilakukan, yaitu:

- a. Foto polos
 Pada foto polos, penderita sarkoma Ewing sering memiliki kulit bawang di diafisis tulang panjang. Gambar *sunburst* juga ada, tetapi kurang umum².
- b. CT-Scan
 CT-Scan adalah pemeriksaan *gold standard* untuk penegakkan diagnosis sarkoma ewing².
- c. *Magnetic Resonance imaging* (MRI)
 MRI digunakan untuk menilai invasi tumor lokal, termasuk perluasan tumor intramedullary dan hubungan antara lesi dan jaringan sekitarnya, yang memungkinkan penentuan stadium tumor dan perencanaan pembedahan. MRI sering digunakan untuk menilai efektivitas perawatan tumor².
- d. *FDG-positron emission tomography* (PET) scans
 PET scan dengan pemeriksaan radiologi konvensional dapat menjadi alat bantu esensial untuk menentukan stadium dan *restaging* sarkoma ewing dengan sensitivitas 96% dan spesifisitas 92%. PET scan dapat dilakukan untuk melihat keberadaan metastasis di lokasi lain².

Sebagai tumor tingkat tinggi, sarkoma Ewing dapat diklasifikasikan menurut stadiumnya, yang membutuhkan CT scan dada untuk mendeteksi metastase dan bone scan untuk mendeteksi metastase tulang. Pembagian stadium dibagikan menjadi dua yaitu berdasarkan *enneking staging system* dan AJCC

Stadium	Derajat Histologik	Lokasi	Metastasis
IA	Rendah	Intrakompartemen	(-)
IB	Rendah	Ekstrakompartemen	(-)
IIA	Tinggi	Intrakompartemen	(-)
IIB	Tinggi	Ekstrakompartemen	(-)
III	Apapun	Apapun	(+)

Gambar 2. Stadium Sarkoma Ewing menurut *Enneking Staging System*⁹

Stadium	TNM			Grade
	T	N	M	
IA	T1	N0	M0	G1, 2 <i>Low grade</i> , Gx
IB	T2	N0	M0	G1, 2 <i>Low grade</i> , Gx
	T3	N0	M0	G1, 2 <i>Low grade</i> , Gx
IIA	T1	N0	M0	G3, 4 <i>High grade</i>
IIB	T2	N0	M0	G3, 4 <i>High grade</i>
III	T3	N0	M0	G3
IVA	Apapun (T)	N0	M1a	Apapun (G)
IVB	Apapun (T)	N1	Apapun (M)	Apapun (G)
	Apapun (T)	Apapun (N)	M1b	Apapun (G)

Gambar 3. Stadium Sarkoma Ewing menurut AJCC¹⁰.

Keterangan pembagian stadium menurut AJCC dapat dijelaskan seperti berikut T1: tumor terbesar ≤ 8cm, T2: tumor terbesar > 8cm, T3: banyak tumor di dalam tumor yang sama. Nx: kelenjar getah bening regional tidak dapat dinilai, N0: tidak ada metastasis kelenjar getah bening regional, N1: terdapat metastasis kelenjar getah bening regional. M0: tidak ada metastasis jauh, M1: metastasis jauh (M1a: paru, M1b: organ lain). Gx: tidak terspesialisasi G1x: sangat terspesialisasi (level rendah), G2x: terspesialisasi sedang (level rendah), G3x: terspesialisasi buruk (level tinggi), G4x: tidak terdiferensiasi (level tinggi). ES dikategorikan dalam G4¹⁰.

Pengobatan sarkoma ewing terdiri dari beberapa komponen, antara lain kemoterapi, pembedahan, radiasi, dan kontrol lokal. Terapi kombinasi ini memiliki tingkat keberhasilan lebih dari 50%⁷. Monoterapi dengan pembedahan saja atau Radioterapi saja memiliki tingkat kelangsungan hidup 5 tahun kurang dari 10%, dibandingkan dengan 60-70% dan 20-40% penyakit metastasis yang diobati dengan berbagai modalitas, termasuk kemoterapi. Menurut Pedoman NCCN, pengobatan sarkoma Ewing dimulai dengan mengklasifikasikan sarkoma Ewing sebagai lokal atau metastatik, diikuti dengan kemoterapi selama 12 minggu untuk penyakit lokal dan metastatik. Setelah menjalani

kemoterapi, pasien akan dievaluasi ulang untuk menilai respons terhadap kemoterapi. Pasien dengan respon positif atau penyakit stabil dapat menjalani pembedahan, terapi radiasi definitif, dan kemoterapi. Atau, perawatan paliatif dapat diberikan kepada pasien dengan penyakit progresif dalam bentuk terapi radiasi atau pembedahan.

Kemoterapi sistemik digunakan untuk mengevaluasi efek pengobatan pada pasien dengan jaringan lunak terbatas dan fusi tulang, dan radioterapi diharapkan meminimalkan risiko patah tulang patologis bila digunakan sebagai satu-satunya bentuk pengobatan. Beberapa rejimen kemoterapi digunakan dalam pengobatan lini pertama sarkoma Ewing, termasuk VAC/IE (*vincristine*, *doxorubicin*, dan *cyclophosphamide* bergantian dengan *ifosfamide* dan *etoposide*), VAI (*vincristine*, *doxorubicin*, dan *Rurubicin*, *darubicin*, dan *ifosfamide*), VIDE (*Vincristine*, *ifosfamide*, *doxorubicin*, dan *etoposide*). Obat kemoterapi yang biasa digunakan untuk sarkoma Ewing metastatik antara lain *vincristine Alkaline*, *doxorubicin*, *cyclophosphamide*, *ifosfamide*, *etoposide* dan obat kemoterapi lainnya. Untuk pasien dengan sarkoma Ewing metastatik, pilihan pengobatan adalah VadriaC (*vincristine*, *doxorubicin*, dan *cyclophosphamide*). Biopsi biasanya diikuti dengan 3-6 siklus kemoterapi dan terapi obat lokal. Setelah pengobatan lokal, 6-10 siklus kemoterapi lokal diberikan setiap 3 minggu⁵.

Radioterapi, adalah pengobatan lokal yang dapat digunakan sebagai terapi neoadjuvant, terminal atau adjuvant untuk mengurangi volume tumor dan memfasilitasi reseksi yang lebih baik. Terapi radiasi adjuvan dapat digunakan setelah operasi ketika margin insisi dianggap tidak mencukupi. Sebaliknya, terapi radiasi definitif digunakan pada kasus yang tidak dapat dioperasi, seperti tumor besar atau sentral¹⁰.

Pembedahan dilakukan pada pasien yang umumnya sehat, memiliki prognosis buruk, atau memiliki tumor yang terlalu besar untuk dideteksi. Jika operasi dilakukan sebelum atau sesudah radiasi, dosis radiasi yang paling umum adalah 45-55 Gy terlebih dahulu⁷. Berikut perbandingan

	Keuntungan	Kerugian
Pembedahan	<ul style="list-style-type: none"> - Pencegahan kekambuhan lokal sel kanker sensitif kemoterapi yang resisten terhadap kemoterapi. - Tidak ada kanker sekunder - Henti pertumbuhan tidak diamati pada pasien dengan insufisiensi lempeng epifisis. - Nekrosis tumor setelah kemoterapi neoadjuvant 	<ul style="list-style-type: none"> - Tumor besar yang tidak dapat dioperasi yang cukup besar (margin positif) dan terletak di pusat
Radioterapi	<ul style="list-style-type: none"> - Tumor besar, terletak di tengah-tengah badan. - Kanker yang kebal terhadap kemoterapi sebelum prosedur operasi 	<ul style="list-style-type: none"> - Risiko sarkoma sekunder, yang dapat menyebabkan regresi tumor dan kematian, tidak diketahui setelah kemoterapi tambahan. - Kelangsungan hidup secara keseluruhan lebih rendah dengan operasi yang dipimpin operasi.

Tabel 2. Keuntungan dan kerugian pembedahan dibandingkan radioterapi¹¹.

Setelah dilakukannya pengobatan dengan terapi multimodalitas, baik buruknya terapi dipengaruhi oleh beberapa faktor yang akan mempengaruhi prognosis pasien sarkoma ewing, yaitu:

Pertama usia pasien, dengan usia diagnosis lebih tua memiliki faktor prognosis kurang baik, pasien dengan usia lebih dari 12 tahun mempunyai *5-year survival* yang lebih

rendah dibandingkan dengan pasien berusia kurang dari 12 tahun¹². Kedua ukuran tumor pasien, dengan ukuran volume tumor ≥ 100 mL memiliki prognosis kurang baik. Beberapa literatur juga mengatakan bahwa ukuran lesi ≥ 200 mL memiliki prognosis lebih buruk. Pasien dengan volume tumor < 100 mL memiliki 3-year-disease-free survival (DFS) 78%, pasien dengan volume tumor ≥ 100 mL memiliki 3-year DFS 17%¹². Ketiga Lokasi tumor, lesi yang terletak di sentral (pelvis atau tulang belakang) mempunyai prognosis lebih buruk. Lesi tumor yang berasal dari pelvis atau femur mempunyai kecenderungan 5 sampai 7 kali lebih besar untuk berkembang menjadi tumor berukuran besar dibandingkan dengan tumor yang berasal dari tulang lainnya dikarenakan adanya lokasi tumor pada sentral sehingga tumor akan memiliki ruang yang lebih cukup memungkinkan untuk berkembang tanpa terlihat nyata secara klinis¹².

Ringkasan

Sarkoma Ewing adalah tumor yang ditandai dengan adanya sel bulat kecil yang berasal dari sel saraf berpotensi majemuk karena diferensiasinya yang luas menuju fenotipe saraf, sedangkan beberapa orang berpendapat bahwa tumor ini muncul dari sel mesenkimal². Penyebab sarkoma Ewing masih belum diketahui tetapi saat ini sudah dikaitkan dengan translokasi kromosom 11 dan 22, yang menghasilkan perpaduan gen EWS dan FLI-1 pada 90% kasus⁵.

Pengobatan sarkoma ewing terdiri dari beberapa komponen, antara lain kemoterapi, pembedahan, radiasi dan kontrol lokal. Terapi kombinasi memiliki tingkat keberhasilan lebih dari 50%⁷. Monoterapi dengan pembedahan atau Radioterapi memiliki tingkat kelangsungan hidup 5 tahun kurang dari 10%, dibandingkan dengan 60%-70% dan 20-40% penyakit metastasis yang diobati dengan modalitas, termasuk kemoterapi. Setelah dilakukannya pengobatan dengan terapi, baik buruknya terapi dipengaruhi oleh beberapa factor yang akan mempengaruhi prognosis pasien sarcoma ewing yaitu usia, ukuran tumor dan lokasi tumor¹².

Simpulan

Sarkoma ewing merupakan neoplasma ganas yang biasanya terjadi lebih banyak pada laki-laki di dekade kedua nya. Sarkoma ewing biasanya ditemukan saat sudah bermetastasis dengan prognosis yang sudah tidak bagus lagi. Untuk tatalaksana sarkoma ewing dilakukan terapi multimodalitas dengan pembedahan, kemoterapi, radioterapi dan kontrol lokal untuk angka keberhasilan yang tinggi. Faktor dari keberhasilan pengobatan sarkoma ewing juga dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu usia, lokasi tumor dan juga ukuran tumor.

Daftar Pustaka

1. Ozaki T. Diagnosis and Treatment of Ewing Sarcoma of The Bone: A Review Article. *J Orthop Sci.*2015; 20:250-263.
2. Gozal F., Djakaria H M. Sarkoma Ewing. *Radioterapi & Onkologi Indonesia.*2021; 8(1):39-49.
3. Kementerian Kesehatan RI. Laporan Nasional Risdas 2018. Kementerian Kesehatan RI. Jakarta. 2018.
4. Ross KA., Smyth NA., Murawski CD., Kennedy JG. *The Biology of Ewing Sarcoma.* ISRN Oncology.2013.
5. Wiratnaya IGE. *Klinis Praktis Tumor Tulang.* Udayana University Press. Denpasar. 2018
6. Zollner SK., et al. Ewing Sarcoma-Diagnosis, Treatment, Clinical Challenges and Future Perspectives. *PubMed Central.*2021;10(8):1685.
7. Kamal AF., Putro RNH., Pattiata R. Diagnosis and Treatment of Ewing Sarcoma. *The Journal of Indonesian Orthopaedic.* 2011; 39(2):93-100.
8. Petrone AM., Macadon M., Burnei GH., Gavriiliu S., Ghita R. The Multidisciplinary Approach In a Case Of Pediatric Ewing's Sarcoma. *Journal of Surgical Sciences.* 2016;3(2):96-99.
9. Aurora H., Darinafitri I. Diferensiasi Tumor Primer Tulang Belakang Secara Radiologis. *Majalah Kesehatan.* 2019; 6(3):216-226.
10. Sari TT., Gatot D., Windiastuti E. Ewing's Sarcoma Family Tumors pada Anak (Keganasan Kelompok Sarkoma Ewing) di RS. Cipto Mangunkusumo. *Sari Pediatri.*2011; 13(2):117-122.

11. Kamal AZ., Djaja YP., Kodrat E., Salamah T. A Modified Buttockectomy as a Limb Salvage Procedure in Ischium Osteosarcoma: A Case Report. Indonesian Journal of Cancer. 2015; 9(2):89-95.
12. Bellan DG., et al. Ewing's Sarcoma: Epidemiology and Prognosis for Patients Treated at the Pediatric Oncology Institute, Iop-Graacc-Unifesp. Revista brasileira de ortopedia. 2012;47(4):446-500.