

Diagnosis and Treatment of Ewing Sarcoma

Kamal AF¹, Putro RNH¹, Pattiata R²

1. Department of Orthopaedy and Traumatology, Faculty of Medicine, University of Indonesia
2. Department of Pathological Anatomy, Faculty of Medicine, University of Indonesia

ABSTRACT

Ewing's sarcoma is a malignant small round cell neoplasm that mostly affects the young age on the body axis and long bones. The incidence is quite rare yet it is notorious for its poor prognosis. Certain characteristics of the patient could determine the prognosis. Diagnosis is often made late due to the deep situated mass or the axial situated mass. Imaging beginning from plain radiograph to CT and MRI is necessary to support the diagnosis and determine the stage of the disease. Diagnosis establishment still requires histopathological examination now supported with spesific immnuohistochemistry staining. Histopathological results could also be used to evaluate prognosis in the form of response towards chemotherapy. Management of Ewing's sarcoma requires systemic chemotherapy combined with surgery or radiotherapy for local control. Chemotherapy protocols for Ewing's sarcoma is continuously developed for intensification using supportive modality treatment advancements. Local control on Ewing's sarcoma is performed by combining surgery and radiotherapy. The defect after surgery can now be reconstructed to increase the quality of life.

Keywords: *Ewing's Sarcoma, diagnosis, treatment, chemotherapy, radiotherapy, local control, reconstruction*

Corresponding author:
Dr. Achmad Fauzi Kamal, SpOT
Departement of Orthopaedy dan Traumatology
FKUI/RS.dr. Cipto Mangunkusumo
Jl. Diponegoro No. 71, Jakarta 10430
Phone. +62-21 392 9655
Fax. +62-21 390 5894

Diagnosis dan Tata Laksana Sarkoma Ewing

ABSTRAK

Sarkoma Ewing adalah neoplasma yang tersusun oleh sel kecil bulat yang ganas, yang kebanyakan menyerang usia muda pada batang tubuh dan tulang panjang. Insiden sarkoma Ewing cukup jarang namun sarkoma Ewing terkenal memiliki prognosis yang buruk. Karakteristik tertentu pada penderita turut menentukan prognosis. Diagnosis sering terlambat karena massa tumor yang terletak dalam atau pada batang tubuh. Diperlukan pencitraan dari foto polos sampai ke CT dan MRI untuk menunjang diagnosis sekaligus staging. Penegakan diagnosis tetap membutuhkan pemeriksaan histopatologi yang kini telah didukung dengan pewarnaan imunohistokimia spesifik. Pemeriksaan histopatologi juga dapat digunakan untuk menilai prognosis berupa respon terhadap kemoterapi. Tata laksana sarkoma Ewing memerlukan kemoterapi sistemik digabungkan dengan pembedahan atau radioterapi untuk kontrol lokal tumor. Protokol kemoterapi untuk sarkoma Ewing terus dikembangkan untuk intensifikasi dengan memanfaatkan perkembangan modalitas suportif. Kontrol lokal pada sarkoma Ewing dilakukan dengan kombinasi pembedahan dan radioterapi. Defek tulang setelah kontrol lokal dapat dilakukan rekonstruksi untuk meningkatkan kualitas hidup pasien.

Kata kunci: Sarkoma Ewing, diagnosis, tata laksana, kemoterapi, radioterapi, kontrol lokal, rekonstruksi

Pendahuluan

Pada tahun 1921, James Ewing mendeskripsikan sarkoma sel kecil pada tulang.¹ Sarkoma tersebut kini menyandang namanya, sarkoma Ewing. Sarkoma Ewing adalah neoplasma ganas yang terdiri dari sel kecil bulat yang tidak membentuk matriks.² Meskipun angka kejadiannya jarang akan tetapi sarkoma Ewing menyerang usia muda dan dahulu memiliki prognosis yang buruk, sampai dikembangkan tata laksana dalam beberapa dekade terakhir.³ Sarkoma Ewing adalah penyakit sistemik, dengan sebagian besar pasien telah mengalami mikrometastasis saat diagnosis. Pada pengamatan-pengamatan terdahulu bahwa pasien-pasien dengan sarkoma Ewing berakhir dengan buruk bila ditatalaksana dengan radiasi atau amputasi tumor primer saja. Kemoterapi memberikan perbaikan angka *survival* karena kemampuannya mengendalikan mikrometastasis.³ Perbaikan protokol kemoterapi memberikan hasil yang lebih baik dari beberapa dekade yang lalu. Kontrol lokal dilakukan dengan reseksi tumor primer dan atau radioterapi.^{4,5} Mengembangkan tata laksana kemoterapi memberikan angka *survival* yang cukup baik pada pasien-pasien yang terdiagnosis sebelum ada metastasis. Namun demikian tata laksananya tetap melibatkan pembedahan radikal serta kemoterapi yang mahal dan menyakitkan,

dan pasien-pasien yang datang dengan metastasis tetap memiliki prognosis yang buruk.^{4,6,7}

Epidemiologi

Menurut registrasi tumor tulang Jepang, sarkoma Ewing adalah sarkoma tulang tersering ketiga setelah osteosarkoma dan khondrosarkoma. Pada pasien di bawah 20 tahun sarkoma Ewing merupakan sarkoma tersering setelah osteosarkoma.⁵ Namun demikian sarkoma Ewing di Jepang tetap merupakan neoplasma yang jarang, hanya kira-kira 20 kasus baru teregistrasi setiap tahunnya. Data dari Amerika Serikat menunjukkan rentangan 0,3 kasus per satu juta pada anak di bawah 3 tahun sampai 4,6 kasus per satu juta pada remaja usia 15 – 19 tahun.⁸ Data dari register subdivisi Onkologi Orthopedi FKUI-RSCM tahun 1995 – 2008 mencatat rata-rata 2 kasus baru setiap tahunnya atau rata-rata 3% dari seluruh kasus tumor muskuloskeletal tiap tahun.

Predileksi sarkoma Ewing adalah pada jenis kelamin laki-laki (rasio laki-laki:perempuan=1,3-1,5:1).^{5,9,10} Sarkoma Ewing dapat terjadi dari usia muda sampai lanjut usia, dengan 80% terjadi pada usia lebih muda dari 20 tahun. Insiden puncak terjadi pada dekade kedua.^{5,10} Data dari registrasi subdivisi Onkologi Orthopedi FKUI-RSCM tahun 1995-2008 mencatat lebih dari setengah kejadian pada jenis kelamin laki-laki, dan un-

tuk usia pasien 74% berada di bawah 20 tahun.

Sarkoma Ewing menunjukkan predileksi pada batang tubuh dan tulang panjang. Pada batang tubuh didominasi oleh pelvis, diikuti skapula, kolumna vertebra, iga dan klavikula. Pada tulang panjang, lokasi yang paling sering adalah femur, diikuti humerus, tibia dan tulang-tulang lengan bawah. Kebalikan dari osteosarkoma, sarkoma Ewing tulang panjang muncul dari diafisis.⁵ Berdasarkan data dari 1426 pasien pada European Intergroup Cooperative Ewing Sarcoma Studies(EI-CESS), 59% pasien laki-laki dan 41% perempuan. Lokasi utama meliputi ekstremitas bawah(41%), ekstremitas atas(9%), dinding dada(16%), pelvis(26%), tulang belakang(6%), dan tulang tengkorak(2%). Pada sarkoma ekstraskletal, lokasi tersering adalah batang tubuh(32%), ekstremitas(26%), kepala dan leher(18%), retroperitoneum(16%), dan lokasi lain(9%).¹¹ Sarkoma Ewing ekstra skeletal paling sering pada dinding dada, otot-otot paravertebra, ekstremitas, bokong, dan rongga retroperitoneum.⁵ Data dari registrasi subdivisi Onkologi Orthopaedi FKUI-RSCM menunjukkan lokasi yang sering di femur(26%), pelvis(19%), tibia(19%), tulang belakang(7%), humerus(7%), sedangkan lokasi lain hanya terdapat 1 kasus dari tahun 1995–2008(skapula, ulna, kranial, toraks, klavikula dan ibu jari kaki).

Gambaran Klinis

Nyeri dan benjolan adalah gejala tersering yang pasien dengan sarkoma Ewing, nyeri merupakan gejala yang pertama dirasakan.^{2,5,10} Pada awalnya nyeri dapat intermiten dan ringan, namun dengan cepat menjadi berat sehingga memerlukan obat anti nyeri.^{2,5} Pada sarkoma Ewing yang terletak di aksial seperti di tulang belakang, nyeri punggung dapat menjadi keluhan utama, gangguan berkemih dan buang air besar tergantung luas dan lokasi tumor di tulang belakang.³

Pertumbuhan tumor lambat laun menimbulkan pembengkakan yang dapat terlihat atau teraba pada daerah yang terkena. Pembengkakkannya tegang, elastis, keras, terdapat nyeri tekan, tumbuh dengan cepat dan terdapat peningkatan suhu lokal.^{5,12} Massa tumor sendiri dapat tak diketahui dalam jangka waktu lama pada kasus-kasus tumor pelvis, tulang belakang, atau femur yang tak teraba karena dalamnya atau pada kasus-kasus sarkoma Ewing yang meluas hanya ke *cancellous bone* atau sepanjang kanal medula tulang panjang tanpa melebar ke luar korteks.^{4,5} Jarang terjadi fraktur patologis pada sarcoma Ewing¹⁰ yaitu hanya 10-15% kasus saat diagnosis.^{3,12}

Gejala umum lain meliputi demam, anemia, dan tan-



Gambar 1. Gambaran lesi permeatif (a) dan onion skin (b) pada pasien-pasien dengan sarkoma Ewing di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

da-tanda non-spesifik inflamasi seperti peningkatan laju endap darah(LED), leukositosis, dan peningkatan serum lactate dehydrogenase(LDH).^{4,5,10,12-14}

Pencitraan

Foto Polos. Pemeriksaan pencitraan awal pada kecurigaan tumor tulang adalah foto polos dari dua proyeksi. Lesi tipikal pada sarkoma Ewing adalah berbatas tidak tegas, permeatif atau “*moth eaten*”, lesi intrameduler destruktif yang disertai reaksi periosteal yang mengenai diafisis atau metadiafisis tulang panjang(Gambar 1a).^{3,5} Korteks umumnya menipis dan tampak hancur pada lokasi tumor.³ Pada tulang panjang, ketika tumor keluar dari korteks, yang hanya menunjukkan sedikit perubahan pada gambaran rontgen, tumor akan mengangkat periosteum secara bertahap sehingga terjadi pembentukan tulang baru reaktif subperiosteal berlapis yang pernah dianggap karakteristik yakni gambaran “*onion skin*”(Gambar 1b).^{2,3,5,14,15} Gambaran lain yang dapat dilihat adalah “*saucerization*”, yakni gambaran di mana massa jaringan lunak tumor tampak menginvasi korteks dari luar diikuti penebalan korteks di proksimal dan distal.^{2,10}

Computed-Tomography (CT) scan dan Magnetic

Resonance Imaging (MRI). *CT scan* dapat menunjukkan pola destruksi tulang dan informasi mengenai ekstensi intrameduler, di samping itu *CT* juga dapat memberikan gambaran keterlibatan ekstraosseus.¹⁶ Namun, demarkasi yang lebih jelas ditunjukkan *MRI* antara jaringan normal dan abnormal sehingga *MRI* lebih baik daripada *CT* untuk memberikan gambaran ekspansi ke bagian intrameduler dan hubungan lesi ke saraf dan pembuluh darah yang berdekatan serta dapat mengevaluasi perluasan massa jaringan lunak yang dapat menjadi cukup besar tanpa memerlukan kontras intravena.^{3,15,16} Secara khusus, *MRI* dapat mengungkapkan ekstensi melalui lempeng epifisis.¹⁶ Gambaran tipikal *MRI* adalah lesi yang melibatkan segmen besar dari rongga intramedula, yang meluas melebihi area yang digambarkan foto polos. Namun demikian, *MRI* kurang memuaskan dalam memperlihatkan gambaran destruksi korteks dibandingkan *CT Scan*.¹⁵ Penting untuk disadari bahwa baik *CT* maupun *MRI* memiliki kelebihan dan kekurangan masing-masing seperti tersebut di atas. Penggunaan disesuaikan dengan keadaan, meski pada sebagian besar keadaan, *MRI* lebih unggul.

MRI juga digunakan untuk menilai respon terhadap kemoterapi atau radioterapi neoajuvan karena dapat mendeskripsikan regresi massa tumor ekstraskeletal. Sekarang ini *MRI* menjadi pencitraan baku evaluasi kemoterapi dan radioterapi neoajuvan. Terdapat penelitian yang menunjukkan bahwa *PET thallium-201 scintigraphy* dapat memberikan informasi yang berharga daripada *MRI* untuk respon terapi.^{4,17}

Pencitraan *CT* pada sarkoma Ewing juga berperan dalam staging, dalam hal ini *CT scan thorax* untuk menentukan keberadaan metastasis ke paru.^{4,5} Pencitraan lain untuk staging adalah *bone scan* dengan radionukleotida technetium-99 m untuk mengidentifikasi metastasis skeletal.^{5,16}

Staging

Enneking dkk.¹⁸ menciptakan sistem *staging* untuk tumor muskuloskeletal untuk membantu pembuatan keputusan dalam tata laksana. Sistem ini berdasarkan derajat keganasan (*grade*) histologik tumor, perluasan lokal, dan keberadaan metastasis. Grading neoplasma tergantung selularitas lesi dan gambaran sitologis dari sel-sel neoplasma. Neoplasma *low grade* memiliki gambaran menyerupai sel-sel asal. Neoplasma *high grade* memiliki sel-sel ganas yang tidak terdiferensiasi sehingga sulit diidentifikasi sel-sel asalnya. Sebagian besar tumor tulang digradasikan dari 1 sampai 4. *Grading*



Gambar 2. Gambaran massa tumor sarkoma Ewing intra operasi pada pasien di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

neoplasma memerlukan variasi morfologik. Sarkoma Ewing memiliki sedikit variasi dari tumor ke tumor, sehingga tidak ada cara yang praktis untuk melakukan grading.^{10,19} Sarkoma Ewing digolongkan sebagai *high-grade*.¹⁰ Tumor-tumor dianggap terjadi di kompartemen anatomi. Sarkoma yang terkurung dalam tulang adalah intrakompartemen, bila meluas ke jaringan lunak maka digolongkan ekstrakompartemen.^{19,20} Grading histologis dan deskripsi anatomis tumor digabungkan untuk mendefinisikan stage. Stage IA—*low-grade*, intrakompartemen; stage IB—*low-grade*, ekstrakompartemen; stage IIA—*high-grade*, intrakompartemen; stage IIB—*high-grade*, ekstrakompartemen; dan stage III dengan metastasis.^{19,20} Lesi *high-grade* seperti sarkoma Ewing termasuk pada stage II. Kebanyakan pasien dengan sarkoma Ewing jatuh pada stage IIB atau III akibat perluasan di luar kompartemen anatomik atau metastasis.⁵ Seperti telah disebut pencitraan untuk staging adalah *CT scan thorax* dan *bone scan*.

Patogenesis

Patogenesis sarkoma Ewing masih diperdebatkan, terutama mengenai sel-sel yang menjadi asal muasalnya. Sarkoma Ewing terkait dengan translokasi kromosom spesifik yang kemudian membentuk gen gabungan/fusi yang mengkode protein-protein. Gabungan gen terdiri dari domain transaktivasi EWS dan domain pengikat DNA yang merupakan salah satu dari keluarga faktor

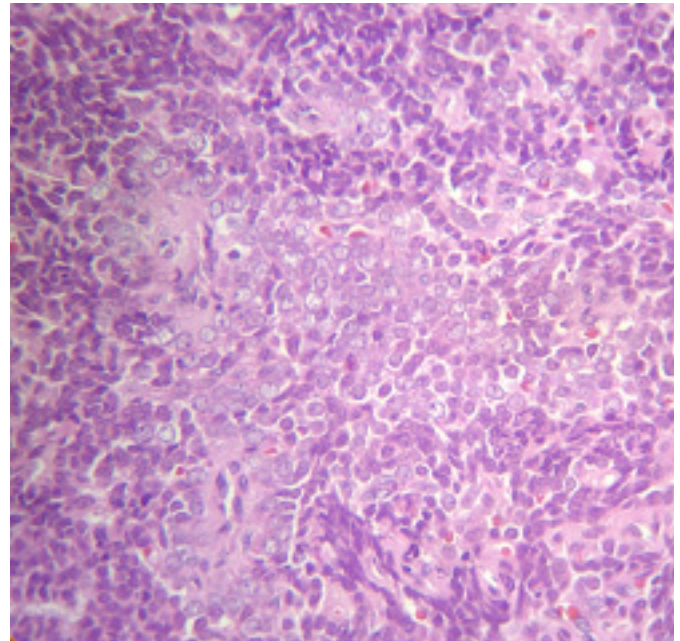
transkripsi yakni FLI1, ERG, ETV1, ETV4 dan FEV.^{14,21} Lebih dari 85% sarkoma Ewing terkait dengan translokasi kromosom t(11;22)(q24;q12) yang menghasilkan gen gabungan EWS-FLI-1. Protein yang dihasilkan bersifat sebagai faktor transkripsi aberan yang menderegulasi program ekspresi gen sel-sel target, sehingga menampilkan fenotip neuroektodermal primitif.²² Ekspresi gen gabungan ini yang diyakini berperan kunci dalam patogenesis sarkoma Ewing. Sebuah studi menunjukkan gen gabungan EWS-FLI-1 memiliki ekspresi yang stabil pada sel-sel punca mesenkim, yang dapat menjadi petunjuk patogenesis lebih lanjut dari sarkoma Ewing dan bisa menunjukkan sel-sel yang menjadi asal muasal.²³

Gambaran makroskopik

Massa tumor secara karakteristik lunak, berwarna putih (seperti daging ikan), lembab, berkilat dan kadang-kadang tembus cahaya.² Apabila disayat isinya dapat mengalir seperti pus yang dapat mengarah ke diagnosis yang salah seperti osteomyelitis.^{2,10} Daerah-daerah litik dengan disrupsi korteks tanpa pembentukan osteoid tumor merupakan karakteristik sarkoma Ewing.³ Zona nekrosis, perdarahan, bahkan pembentukan kista sering dijumpai. Jaringan neoplastik sering tercampur dengan jaringan proliferasi tulang dan fibrotik di daerah periosteal.² Korteks sering menebal, dan jaringan tumor sering dijumpai di antara lapisan-lapisan periosteum.¹⁰ Rongga medula sepertinya menjadi asal dari semua tumor ini. Meskipun tumor dapat mengenai bagian manapun pada tulang panjang, dan melibatkan sebagian besar panjang tulang, namun sebagian besar tumor ditemukan di regio metadiaphisis (gambar 2).²

Histopatologi

Biopsi untuk mendapatkan spesimen dilakukan setelah dilakukan pencitraan. Metode biopsi dapat dengan aspirasi jarum halus (sitologi). Ahli bedah orthopedi onkologi yang akan melakukan operasi definitif harus dilibatkan dalam biopsi sehingga dapat diletakkan pada lokasi yang sesuai.⁵ Bila tidak didapatkan konfirmasi diagnostik maka dilakukan *open biopsy*. Secara mikroskopis sarkoma Ewing menunjukkan massa tumor lobulated, tersusun atas sel-sel bulat kecil yang uniform dengan nukleus bulat yang mengandung kromatin halus dan nukleolus kecil, sitoplasma yang sedikit atau eosinofilik (rasio inti dengan sitoplasma yang tinggi), dan membran sitoplasma yang tidak jelas.^{14,15} Tampak pula bagian-bagian yang nekrotik menunjukkan gambaran *ghost cell*. Struktur *rosete* kadang dapat ditemukan.



Gambar 3. Gambaran histopatologis pasien dengan sarkoma Ewing di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Gambaran mitotik dan nekrosis beragam frekuensinya, namun biasanya rendah. Sebagian kecil tumor ditemukan memiliki sel-sel yang lebih besar dengan kontur inti yang ireguler dan nukleolus yang prominen (Gambar 3). Glikogen sitoplasmik biasanya juga ada dengan pulasan periodic acid-Schiff positif atau diastase-digestif positif.¹⁵

Untuk membedakan sarkoma Ewing dari tumor sel kecil sering diperlukan pemeriksaan sitogenetik atau imunohistokimia. Pulasan imunohistokimia terhadap produk gen MIC2, CD99, suatu protein membran permukaan, dilaporkan positif pada 9 dari 10 kasus sarkoma Ewing. Translokasi t(11;22)(q24;q12) terdapat pada lebih 85% kasus sarkoma Ewing.²⁴

Faktor prognostik

Faktor prognostik untuk Sarkoma Ewing dapat dilihat sebelum tata laksana dan sesudah tata laksana pra-bedah. Faktor prognostik setelah tata laksana pra-bedah dapat dilihat dari respon terhadap kemoterapi.

Sebelum tata laksana. Faktor prognostik sebelum tata laksana dapat dinilai dari beberapa aspek meliputi lokasi, ukuran, usia, jenis kelamin, LDH dan metastasis. Pasien dengan lokasi tumor di distal ekstremitas memiliki prognosis paling baik, lokasi di proximal ekstremitas prognosis intermediet, dan memburuk pada lokasi di aksial.^{6,7,25} Pasien dengan volume tumor yang lebih besar

memiliki *event-free survival* (EFS) 8 tahun yang lebih buruk. Bila ukuran tumor >200 ml (EFS: 42%), maka memiliki prognosis lebih buruk daripada ukuran 100 - 200 ml (70%) dan <100 ml (63%).²⁶ Mengenai usia, meskipun beberapa studi menunjukkan batasan yang berbeda untuk usia, namun secara garis besar usia yang lebih tua memiliki prognosis yang lebih buruk.^{6,7,25} Pasien laki-laki dengan Sarkoma Ewing memiliki prognosis yang lebih buruk.²⁵ Dari pemeriksaan laboratorium, peningkatan LDH pada pasien memberikan prognosis yang lebih buruk.^{25,27} Apabila saat diagnosis ditemukan metastasis maka pasien memiliki prognosis yang buruk.^{6,7} Fraktur patologis bukan merupakan faktor prognosis pada sarkoma Ewing.²⁸

Respon terhadap tata laksana pra-bedah. Beberapa studi dilakukan terhadap pasien-pasien yang menjalani kemoterapi pra-bedah dengan melihat respon histologisnya, meskipun memiliki kriteria berbeda-beda untuk respon histologis, namun studi-studi tersebut secara umum menunjukkan bahwa pasien dengan sisa tumor minimal atau tidak ada sisa setelah kemoterapi pra-bedah memiliki EFS lebih baik daripada pasien dengan sisa tumor yang lebih besar.²⁹⁻³³ Pasien dengan respon yang buruk terhadap kemoterapi pra-bedah memiliki peningkatan risiko rekurensi lokal.³⁴

Tata laksana

Sebelum adanya era kemoterapi kurang dari 10% pasien dengan sarcoma Ewing bertahan, meskipun sarcoma Ewing radiosensitif.¹ Sampai tahun 1970-an, pembedahan merupakan metode utama tata laksana sarkoma di ekstremitas, namun pembedahan saja, khususnya reseksi luas, terkait dengan rekurensi local yang tinggi. Bahkan bila tercapai kontrol local lebih dari 80% pasien dengan sarkoma skeletal (sarkoma Ewing dan osteogenik) mengalami metastasis dan meninggal rata-rata dalam 2 tahun.³⁵

Tata laksana sarkoma Ewing memerlukan kemoterapi sistemik digabungkan dengan pembedahan atau radioterapi atau keduanya untuk kontrol lokal tumor. Dengan penggunaan regimen terapi multimodal termasuk kombinasi kemoterapi, pembedahan, dan radioterapi, angka kesembuhan 50% atau lebih dapat dicapai.⁴ Secara umum pasien mendapatkan kemoterapi sebelum tindakan untuk kontrol lokal. Pada pasien yang menjalani pembedahan, margin bedah dan respon histologik perlu dipertimbangkan dalam tata laksana pasca bedah.

Kemoterapi. Dasar kemoterapi kombinasi untuk sarkoma Ewing dimulai tahun 1974 ketika Rosen *et al*³⁶ dari *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* memperkenalkan kombinasi vincristine, actinomycin dan doxorubicin (VACD) yang memberikan survival jangka panjang pada 12 pasien sarkoma Ewing.³⁶ Sekarang ini kemoterapi untuk sarkoma Ewing selalu melibatkan vincristine, doxorubicin, ifosfamide, dan etoposide. Protokol kemoterapi di Amerika Serikat secara umum menggunakan vincristine, cyclophosphamide, dan doxorubicin kemudian digilirkan dengan ifosfamide/etoposide.³⁷ Protokol Eropa secara umum mengabungkan vincristine, doxorubicin dan alkylating agent dengan atau tanpa etoposide dalam satu siklus. Durasi kemoterapi primer berkisar antara 6 bulan sampai 1 tahun.³⁸ Seperti halnya protokol-protokol kemoterapi lain, protokol kemoterapi untuk sarkoma Ewing terus diuji coba untuk intensifikasi. Asumsi dari intensifikasi adalah bahwa kemoterapi memiliki kurva respon-dosis, sehingga memberikan terapi lebih banyak akan membunuh lebih banyak sel tumor, sehingga meningkatkan kemungkinan tata laksana yang sukses. Intensifikasi didukung oleh kemajuan modalitas suportif, salah satunya adalah identifikasi sitokin seperti granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) yang akan mempercepat penyembuhan neutrofil. Penelitian fase III yang sekarang berjalan ialah AEWS 0031 yang menggunakan strategi kompresi interval, yakni terapi diberikan setiap 2 minggu pada kelompok eksperimen dan tiap 3 minggu pada kelompok kontrol. Pasien-pasien pada penelitian ini diberikan G-CSF 24 jam sesudahnya.³⁹ strategi intensifikasi yang lain untuk sarkoma Ewing adalah *high-dose therapy* (HDT) dengan *autologous hematopoietic stem cell rescue*. HDT adalah modalitas terapi yang memiliki potensi efektifitas tinggi, meskipun perlu diteliti lebih lanjut karena ada juga penelitian yang menyatakan tidak terlalu bermanfaat.^{40, 41}

Kontrol lokal. Tata laksana untuk sarkoma Ewing menyeimbangkan agresivitas terapi untuk memaksimalkan kontrol lokal dengan meminimalisasi morbiditas. Kontrol lokal sarkoma Ewing dapat dilakukan dengan radioterapi dan atau pembedahan.

Sampai sekarang belum ada studi acak yang membandingkan modalitas kontrol lokal antara radioterapi saja dengan pembedahan saja. Meskipun beberapa studi retrospektif menunjukkan bahwa kontrol lokal akan lebih baik bila pembedahan memungkinkan, namun data-data tersebut tidak lepas dari bias seleksi bahwa

pembedahan dilakukan pada pasien-pasien dengan kondisi umum yang baik dan radioterapi pada pasien-pasien yang kondisi umum tidak memungkinkan.^{4,42,43} Pasien yang menerima radioterapi sebagai satu-satunya modalitas (radioterapi definitif) terapi umumnya adalah pasien-pasien yang sudah memiliki faktor prognosis buruk seperti ukuran tumor yang besar dengan lokasi yang sulit sehingga radioterapi sulit dilakukan dan pembedahan tidak mungkin dilakukan.⁴ Demikian juga bila hanya mungkin dilakukan *debulking* intralesi maka radioterapi lebih dipilih. Prosedur *debulking* intralesi tidak memperbaiki kontrol lokal, sebuah studi menunjukkan hasil yang sama antara *debulking* diikuti dengan radiasi dan radiasi saja.⁴³

Untuk mengontrol sarkoma Ewing diperlukan dosis radiasi di atas 40 Gy, penggunaan dosis yang lebih rendah akan memberikan rekurensi lokal yang cukup besar.⁴⁴ Radioterapi definitif menggunakan dosis antara 55 dan 60 Gy. Bila pembedahan dilakukan sebelum atau sesudah radioterapi maka dosis yang diberikan adalah antara 45 dan 55 Gy.⁴ Dosis ini diberikan dalam fraksinasi harian 1,8-2 Gy, hiperfraksinasi diberikan dua kali sehari sebesar 1,6 Gy.⁴ Pada sebuah studi acak, didapatkan hasil yang sama antara radiasi satu kompartemen dengan radiasi tumor saja dan tambahan margin aman.⁴⁵ Target volume pemberian radioterapi adalah ekstensi tumor pada MRI dengan tambahan margin longitudinal 2-3 cm dan margin lateral 2 cm. Pada tumor yang terletak pada sumbu axial tubuh ditambahkan margin selebar 2 cm disekitar tumor. Daerah yang terkontaminasi dalam pembedahan, parut, dan lokasi drainase harus diikuti dalam lapang radiasi.⁴

Dengan demikian kontrol lokal pada sarkoma Ewing dilakukan dengan kombinasi pembedahan dan radioterapi. Kontrol lokal kombinasi lebih dipilih karena menunjukkan berkurangnya rekurensi lokal (<10%) dan meningkatkan survival secara keseluruhan bila dilakukan reseksi luas. Beberapa analisis retrospektif juga menunjukkan bahwa kontrol lokal akan lebih baik bila operasi memungkinkan.^{42,43} Namun demikian jika pencitraan pra-bedah menunjukkan memungkinkan untuk dilakukan reseksi luas, maka reseksi luas tanpa radioterapi. Bila margin bedah yang adekuat tidak pasti didapat, radioterapi pra-bedah sebaiknya dilakukan. Sarkoma Ewing cukup sensitif terhadap radiasi dan kemoterapi, bahkan pasien yang meragukan untuk kandidat limb salvage dapat menjadi kandidat setelah kemoterapi neoadjuvan dengan atau tanpa radiasi. Apabila margin bedah dinilai tidak adekuat setelah pembedahan,

radioterapi pasca bedah dapat dilakukan. Namun demikian sebuah studi di St. Jude's Children Hospital menunjukkan bahwa radiasi pada *surgical margin* yang positif tidak mengurangi *local failure*.⁴⁶ Demikian juga sebuah studi retrospektif di Italia yang melibatkan 512 pasien, radioterapi pasca bedah tidak memperbaiki kontrol lokal maupun *disease-free survival*.⁴⁷ Apabila pencitraan pra-bedah menunjukkan margin yang pasti tidak adekuat, maka amputasi merupakan satu-satunya pilihan bedah.

Rekonstruksi. Defek tulang yang cukup besar setelah reseksi dapat menimbulkan berkurangnya fungsi ekstremitas yang bersangkutan. Sebaiknya dilakukan rekonstruksi untuk mengembalikan atau memperbaiki fungsi ekstremitas yang bersangkutan. Pilihan utama untuk rekonstruksi antara lain: bone graft autogenik atau allogenik, dan endoprosthesis.

Dengan berkembangnya bedah mikro, maka dapat dilakukan bone graft yang tervascularisasi. Dengan tetap adanya aliran darah ke sel-sel *bone graft*, maka pembentukan dan penyatuan tulang akan menjadi lebih baik. Teknik ini memberikan perbaikan pada derajat keberhasilan operasi.⁴⁸ Allograft merupakan bentuk rekonstruksi menggunakan tulang mati (beku atau beku kering). Di negara tertentu allograft sulit didapatkan karena alasan sosio-religius, maka dikembangkan beberapa metode untuk menggunakan ulang tulang yang telah direseksi, yakni dengan: radiasi,⁴⁹ autoklav,⁵⁰ dan nitrogen cair.⁵¹

Penggantian dengan endoprostetik setelah reseksi memberikan hasil yang paling baik dibandingkan metode lain. Dengan demikian metode rekonstruksi paling populer setelah reseksi tumor tulang ganas adalah menggunakan endoprostetik.⁵² Komplikasi yang dapat timbul antara lain loosening, infeksi, dan patahnya prostesis masih belum dapat diselesaikan.

Sebuah prosedur rekonstruksi berupa rotationplasty dilaporkan oleh Children's Hospital of Philadelphia pada seorang anak perempuan usia lima tahun dengan sarkoma Ewing di distal femur yang belum bermetastasis. Pada pasien diberikan kemoterapi yang agresif dan *rotationplasty* setelah reseksi. Bagian medial dan distal tibia bersama dengan kaki dan pergelangannya diputar 180° dan disambungkan ke proksimal femur sehingga sendi pergelangan kaki dapat menjadi sendi lutut. Tujuh tahun setelah prosedur pasien memiliki gait fungsional yang baik.⁵³

Referensi

1. Ewing J. Classics in oncology. Diffuse endothelioma of bone. James Ewing. Proceedings of the New York Pathological Society, 1921. [reprint]. *CA Cancer J Clin.* 1972;22(2):95-8.
2. Unni K. Ewing's Tumor. In: Unni K, editor. *Dahlin's Bone Tumors General Aspects and Data on 11,087.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 249-61.
3. Hornicek FJ. Ewing's Sarcoma. In: Menendez LR, editor. *Orthopedic Knowledge Update: Muskuloskeletal Tumors.* Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2002.p.195-202.
4. Bernstein M, Kovar H, Paulussen M, Randall RL, Schuck A, Teot LA, et al. Ewing's Sarcoma Family of Tumors: Current Management. *The Oncologist.* 2006;11(5):503-19.
5. Iwamoto Y. Diagnosis and treatment of Ewing's sarcoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2007;37(2):79-89.
6. Cotterill S, Ahrens S, Paulussen M, Jürgens H, Voûte P, Gadner H, et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol.* 2000;18(17):3108-14.
7. Rodríguez-Galindo C, Liu T, Krasin M, Wu J, Billups C, Daw N, et al. Analysis of prognostic factors in Ewing sarcoma family of tumors: review of St. Jude Children's Research Hospital studies. *Cancer.* 2007;110(2):375-84.
8. Esiashvili N, Goodman M, Marcus RJ. Changes in incidence and survival of Ewing sarcoma patients over the past 3 decades: Surveillance Epidemiology and End Results data. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008;30(6):425-30.
9. Strauss L. Ewing Sarcoma. *Emedicine.* 2009; [cited 2009 June 27]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/389464>.
10. Squazzo K. Small Cell Malignancies. In: Squazzo K, editor. *Tumors of the Bones and Joints AFIP Atlas of Tumor Pathology.* Maryland: Silver Spring ARP Press;2005.p. 209-22.
11. Raney R, Asmar L, Bagwell C, Breneman J, Crist W, Gehan E, et al. Ewing's sarcoma of soft tissues in childhood: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study, 1972 to 1991. *J Clin Oncol.* 1997;15(2):574-82.
12. Adler CP. Ewing's sarcoma. In: Adler CP, editor. *Bone diseases.* Berlin: Springer-Verlag; 2000. p. 353-7.
13. Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, Rimondini S, Longhi A, Bacchini P, et al. Prognostic factors in nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: analysis of 359 patients at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *J Clin Oncol.* 2000;18(1):4-11.
14. Ushigome S, Machinami R, Sorensen P. Ewing sarcoma / Primitive neuroectodermal tumour (PNET). In: Fletcher C, Unni K, Merlens F, editors. *Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone.* Lyon: World Health Organization. International Agency for Research on Cancer (IARC) Press; 2002.p.298-300.
15. Galindo C, Navid F, Khoury J, Krasin M. Ewing sarcoma family of tumors. In: Pappo A, editor. *Pediatric bone and soft tissue sarcomas.* Heidelberg: Springer-Verlag; 2006.
16. Greenspan A. Ewing Sarcoma. In: Greenspan A, editor. *Orthopedic imaging a practical Approach.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2004.p.728-31.
17. Nadel H. Thallium-201 for oncological imaging in children. *Sem Nuclear Med.* 1993;23(3):243-54.
18. Enneking W, Spanier S, MA G. The surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *J Bone Joint Surg Am.* 1980;62:1027-30.
19. Unni K. Introduction and scope. In: Unni K, editor. *Dahlin's bone tumors general aspects and Data on 11,087 cases.* 5 ed. Philadelphia: Lippincott - Raven; 1996. p.1-9.
20. Squazzo K. Introduction. In: Squazzo K, editor. *Tumors of the bones and joints AFIP atlas of tumor pathology.* Maryland: Silver Spring;2005.p.1-10.
21. Delattre O, Zucman J, Plougastel B. Gene fusion with an ETS DNA-binding domain caused by chromosome translocation in human tumours. *Nature.* 1992;359:162-5.
22. Hu-Lieskovan S, Zhang J, Wu L, Shimada H, Schofield D, Triche T. EWS-FLI1 fusion protein up-regulates critical genes in neural crest development and is responsible for the observed phenotype of Ewing's family of tumors. *Cancer Res.* 2005;65:4633-44.
23. Riggi N, Suvà M-L, Suvà D, Cironi L, Provero P, Terrier S, et al. EWS-FLI-1 expression triggers a Ewing's sarcoma initiation program in primary human mesenchymal stem cells. *Cancer Res.* 2008;68(7):2176-85.
24. Devaney K, Abbondanzo S, Shekitka K, Wolov R, Sweet D. MIC2 detection in tumors of bone and adjacent soft tissues. *Clin Orthop Relat Res.* 1995;310(176-87).
25. Bacci G, Longhi A, Ferrari S, Mercuri M, Versari M, Bertoni F. Prognostic factors in non-metastatic Ewing's sarcoma tumor of bone: an analysis of 579 patients treated at a single institution with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy between 1972 and 1998. *Acta Oncol.* 2006;45(4):469-75.
26. Ahrens S, Hoffmann C, Jabar S, Braun-Munzinger G, Paulussen M, Dunst J, et al. Evaluation of prognostic factors in a tumor volume-adapted treatment strategy for localized Ewing sarcoma of bone: the CESS 86 experience. *Cooperative Ewing Sarcoma Study. Med Pediatr Oncol.* 1999;32(3):186-95.
27. Bacci G, Longhi A, Ferrari S, Rimondini S, Versari M, Zanone A, et al. Prognostic significance of serum LDH in Ewing's sarcoma of bone. *Oncol Rep.* 1999;6(4):807-11.
28. Bramer J, Abudu A, Grimer R, Carter S, Tillman R. Do pathological fractures influence survival and lo-

- cal recurrence rate in bony sarcomas? *Eur J Cancer*. 2007;43(13):1944-51.
29. Ferrari S, Bertoni F, Palmerini E, Errani C, Bacchini P, Pignotti E, et al. Predictive factors of histologic response to primary chemotherapy in patients with Ewing sarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29(6):364-8.
30. Oberlin O, Deley M, Bui B, Gentet J, Philip T, Terrier P, et al. Prognostic factors in localized Ewing's tumours and peripheral neuroectodermal tumours: the third study of the French Society of Paediatric Oncology (EW88 study). *Br J Cancer*. 2001;85(11):1646-54.
31. Paulussen M, Ahrens S, Dunst J, Winkelmann W, Exner G, Kotz R, et al. Localized Ewing tumor of bone: final results of the cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS 86. *J Clin Oncol*. 2001;19(6):1818-29.
32. Rosito P, Mancini A, Rondelli R, Abate M, Pession A, Bedei L, et al. Italian Cooperative Study for the treatment of children and young adults with localized Ewing sarcoma of bone: a preliminary report of 6 years of experience. *Cancer*. 1999;86(3):421-8.
33. Wunder J, Paulian G, Huvos A, Heller G, Meyers P, Healey J. The histological response to chemotherapy as a predictor of the oncological outcome of operative treatment of Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am*. 1998;80(7):1020-33.
34. Lin P, Jaffe N, Herzog C, Costelloe C, Deavers M, Kelly J, et al. Chemotherapy response is an important predictor of local recurrence in Ewing sarcoma. *Cancer*. 2007;109(3):603-11.
35. Priebat D, Malawer M. The Role of chemotherapy in the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. In: Malawer M, Sugarbaker P, editors. *Musculoskeletal cancer surgery: treatment of sarcomas and allied diseases*. Norwel: Kluwer Academic Publishers;2001.p.47-74.
36. Rosen G, Wollner N, Tan C, Wu S, Hajdu S, Cham W, et al. Proceedings: Disease-free survival in children with Ewing's sarcoma treated with radiation therapy and adjuvant four-drug sequential chemotherapy. *Cancer*. 1974;33(2):384-93.
37. Grier H, Krailo M, Tarbell N, Link M, Fryer C, Pritchard D, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med*. 2003;348(8):694-701.
38. Juergens C, Weston C, Lewis I, Whelan J, Paulussen M, Oberlin O, et al. Safety assessment of intensive induction with vincristine, ifosfamide, doxorubicin, and etoposide (VIDE) in the treatment of Ewing tumors in the EU-RO-E.W.I.N.G. 99 clinical trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47(1):22-9.
39. Womer R, West D, Krailo M, Dickman P, Pawel B. Randomized comparison of every-two-week v. every-three-week chemotherapy in Ewing sarcoma family tumors (ESFT). *J Clin Oncol* 26. 2008;26:Suppl 15.
40. Meyers P, Krailo M, Ladanyi M. High-dose melphalan, etoposide, total-body irradiation, and autologous stem-cell reconstitution as consolidation therapy for high-risk Ewing's sarcoma does not improve prognosis. *J Clin Oncol*. 2001;19:2812-20.
41. Barker L, Pendergrass T, Sanders J. Survival after recurrence of Ewing's sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol* 23. *J Clin Oncol*. 2005;23:4354-62.
42. Sailer S, Harmon D, Mankin H, Truman J, Suit H. Ewing's sarcoma: surgical resection as a prognostic factor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988;15:43-52.
43. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, Kuhlen M, Konemann S, Rube C, et al. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS81, CESS86 and EICESS92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55:168-77.
44. Arai Y, Kun L, Brooks M. Ewing's Sarcoma: local tumor control and patterns of failure following limited-volume radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21:1501-8.
45. Donaldson S, Torrey M, Link M, Glicksman A, Gilula L, Laurie F, et al. A multidisciplinary study investigating radiotherapy in Ewing's sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;42:125-35.
46. Krasin M, Rodriguez-Galindo C, Davidoff A, Billups C, Fuller C, Neel M, et al. Efficacy of combined surgery and irradiation for localized Ewings sarcoma family of tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;43(3):229-36.
47. Bacci G, Longhi A, Briccoli A, Bertoni F, Versari M, Picci P. The role of surgical margins in treatment of Ewing's sarcoma family tumors: experience of a single institution with 512 patients treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(3):766-72.
48. Wada T, Usui M, Isu K, Yamawaki S, Ishii S. Reconstruction and limb salvage after resection for malignant bone tumour of the proximal humerus: a sling procedure using a free vascularized fibular graft. *J Bone Joint Surg Br*. 1999;81:808-13.
49. Tsuboyama T, Toguchida J, Kotoura Y, Kasahara K, Hiraoka M, Nakamura T. Intra-operative radiation therapy for osteosarcoma in the extremities. *Int Orthop*. 2000;24:202-7.
50. Lauritzen C, Alberius P, Santanelli F, Vallfors B, Lilja J, Stephensen H. Repositioning of craniofacial tumorous bone after autoclaving. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1991;25:161-5.
51. Tsuchiya H, Wan S, Sakayama K, Yamamoto N, Nishida H, Tomita K. Reconstruction using an autograft containing tumour treated by liquid nitrogen. *J Bone Joint Surg Br*. 2005;87:218-25.
52. Malawer M, Chou L. Prosthetic survival and clinical results with use of large segment replacements in the treatment of high-grade bone sarcomas. *J Bone Joint Surg Am*. 1995;77:1154-65.
53. Dormans JP GS. Images in clinical medicine. Rotation-plasty for Ewing's sarcoma of the distal femur. *N Engl J Med*. 2004 19/8/2004;351(8):e7.