

Rhabdomyosarcoma: Malignant Threatening in Children

Muhartono

Departemen of Anatomical Patologic, Medical Faculty, Lampung University

Abstract

Rhabdomyosarcoma is a malignant cancer that is most often found in children. The most common symptom is a lump or swelling. Until now the cause of rhabdomyosarcoma is not certain. The diagnosis of rhabdomyosarcoma can be done with a fine needle aspiration biopsy and the certainty of the diagnosis made by biopsy tumor mass that is usually performed with general anesthesia and continued by histopathological examination. In general, the treatment is done with surgery, radiation, and chemotherapy. [JuKeUnila 2014;4(7):1-5]

Keywords: cancer, child, rhabdomyosarcoma.

Pendahuluan

Rhabdomyosarkoma adalah kanker jaringan lunak dengan derajat keganasan tinggi dan timbul dari sel-sel mesenkimal primitif yang akan menjadi otot lurik.¹ Kanker ini paling sering ditemukan pada anak-anak. Sebagian besar terjadi pada anak usia 1-5 tahun.² Rhabdomyosarkoma lebih sering terjadi pada anak laki-laki dibandingkan anak perempuan dengan perbandingan 2:1.^{3,4}

Di Amerika Serikat diperkirakan lebih dari 250 kasus baru ditemukan pertahun. Rhabdomyosarkoma menempati urutan ketiga tersering pada anak setelah tumor Wilm's dan Neuroblastoma.⁵ Rhabdomyosarkoma embryonal adalah tipe yang paling banyak ditemukan dan mencapai 70-80% kasus. Rhabdomyosarkoma alveolar lebih banyak terjadi pada orang dewasa dengan lokasi tersering di ekstremitas dan mempunyai prognosis buruk.²

Tumor ini berkembang di bagian manapun dari tubuh. Daerah yang sering ditemukan adalah

kepala, leher, saluran urogenital, testis, rahim atau vagina, lengan atau kaki. Kadang-kadang tumor juga ditemukan dalam otot atau anggota badan, di dada atau di dinding perut. Jika tumor di kepala atau leher, kadang-kadang dapat menyebar ke otak atau cairan sekitar saraf tulang belakang.⁶

Isi

Hingga saat ini penyebab Rhabdomyosarkoma belum diketahui secara pasti. Faktor genetik dan lingkungan diduga sebagai penyebab timbulnya penyakit ini. Tumor ini merupakan tumor langka dan hanya terjadi pada beberapa pasien. Walaupun sebagian besar rhabdomyosarkoma terjadi secara sporadik, namun demikian 10-33% rhabdomyosarkoma dapat berkembang karena faktor genetik.⁷

Anak-anak dengan gangguan genetik langka tertentu memiliki risiko lebih tinggi terkena rhabdomyosarkoma. Beberapa anak dengan cacat lahir tertentu mengalami peningkatan risiko, dan beberapa keluarga memiliki mutasi

gen memungkinkan risiko terserang kanker ini.⁷

Rhabdomyosarkoma walaupun jarang dapat dihubungkan dengan sindroma kanker familial seperti Sindrom *Li-Fraumeni*, *Blastomapeuropulmonary*, *Neurofibromatosis tipe 1*, Sindrom *Beckwith-Wiedemann*, Sindrom *Costello*, Sindrom *Noonan*.⁷

Anggota keluarga dengan sindroma *Li-Fraumeni* lebih sering berkembang menjadi penyakit rhabdomyosarkoma, leukemia, kanker payudara, dan beberapa kanker lainnya seperti karsinoma adrenokortikal. Sindrom *Li-Fraumeni* berhubungan dengan mutasi *germline* dari gen p53.⁸

Rhabdomyosarkoma juga berhubungan dengan sindrom *Beckwith-Wiedemann*. Sindrom ini berhubungan dengan kelainan pada kromosom 11p15. Pada lokasi tersebut terdapat gen *IGFII*.^{2,8}

Sindrom *Costello* merupakan kelainan kongenital yang sangat jarang terjadi. Anak-anak dengan kelainan ini terdapat gangguan dominan autosomal yang ditandai dengan retardasi pertumbuhan pascanatal, wajah kasar, kulit longgar dan keterlambatan perkembangan. Pada sindrom ini terdapat peningkatan risiko perkembangan tumor padat dan paling sering menimbulkan rhabdomyosarkoma.^{2,8}

Sindrom *Noonan* adalah kelainan bawaan dominan autosomal dominan yang relatif sering ditemukan baik pria dan wanita.⁸ Gambaran klinis sindrom ini adalah cacat jantung bawaan biasanya stenosis katup pulmonal, *atrium septal defect*, *hypertrophic cardiomyopathy*, perawakan pendek,

masalah belajar, *pectusexcavatum*, gangguan pembekuan darah, dan konfigurasi karakteristik fitur wajah termasuk leher berselaput dan jembatan hidung datar.⁹ Pada sindrom ini sangat berisiko terjadinya rhabdomyosarkoma.

Sindrom lain yang berhubungan dengan rhabdomyosarkoma adalah neurofibromatosis type 1. Neurofibromatosis type 1 disebut juga *von Recklinghausen disease*, tumor syaraf multipel dapat meningkatkan risiko terjadinya rhabdomyosarkoma.⁸

Beberapa faktor lingkungan yang diduga berperan dengan prevalensi rhabdomyosarkoma Penggunaan orang tua terhadap marijuana dan kokain, penyinaran sinar X, makanan dan pola makan, polusi lingkungan yang mengandung zat-zat karsinogen, penggunaan obat-obat sitostatika dalam hal ini obat kemoterapi, sering kontak dengan sinar matahari terutama pada anak-anak, penggunaan alkohol sebelumnya, kontak dengan zat-zat karsinogen di daerah tempat bekerja khususnya pada orang dewasa.⁸

Di dalam inti sel terdapat 23 pasang kromosom. Kromosom tersebut diturunkan oleh induk ke pada anaknya. Kromosom ini terdiri atas dua tali pintalan panjang *deoksiribonukleat acid* (DNA) membentuk *heliks ganda*. Setiap tangga terdiri atas nukleotida yang tersusun atas 4 bagian dari DNA yaitu *Adenin*, *Guanin*, *Tiamin*, *Sitosin*. Urutan susunan tiga dari 4 nukleotida ini menentukan cara kerja dan fungsi gen.¹⁰ Dasar perubahan kearah keganasan terletak pada mutasi. Mutasi sering disebut defek

pada struktur DNA di dalam suatu gen.^{10,11}

Pada rhabdomiosarkoma alveolar terjadi translokasi antara lengan panjang khromosom 2 dengan lengan panjang khromosom 13 tepatnya pada $t(2;13)(q35;q14)$.^{7,10} Translokasi ini melibatkan gen PAX3 atau gen PAX7 yang terletak pada khromosom 1p36 yang dipercaya mengatur transkripsi selama perkembangan dari neuromuskular dan gen FKHR atau yang dikenal dengan gen FOXO1a yaitu gen transkripsi.^{7,11,12}

Dari analisis cDNA microarray menyatakan bahwa fusi PAX-FKHR mengekspresikan fibroblas khusus yang merupakan faktor myogenik. PAX-3-FKHR dapat meregulasi ekspresi c-MET. C-MET merupakan sebuah *receptor tyrosine kinase* yang berimplikasi pada transformasi. Penggunaan *polymerase chain reaction* untuk mendiagnosis alveolar RMS didasari oleh genetika lebih dapat diterima secara luas.^{11,12}

Rhabdomiosarkoma embrional mempunyai *loss of heterozygosity* (LOH) pada lokus 11p15.¹⁰ LOH ini diakibatkan oleh kehilangan informasi genetik dengan duplikasi dari material paternal genetik pada lokus ini. Regio ini merupakan bagian yang menarik karena lokasinya pada gen IGFII. Gen IGFII dapat mengkode *growth factor* dipercaya dapat memainkan peranan penting dalam patogenesis rhabdomiosarkoma.¹²

Berdasarkan tipenya rhabdomiosarkoma dibagi menjadi rhabdomiosarkoma tipe botrioid, rhabdomiosarkoma tipe sel spindel,

rhabdomiosarkoma tipe embrional, rhabdomiosarkoma tipe alveolar, dan rhabdomiosarkoma tipe anaplastik.¹⁰

Rhabdomiosarkoma embrional merupakan tipe yang paling banyak ditemukan pada anak-anak. Rhabdomiosarkoma alveolar lebih sering ditemukan pada orang dewasa. Rhabdomiosarkoma Botrioid merupakan tipe yang khas yang muncul di atas permukaan mukosa mulut, dengan bentuk tumor seperti polipoid dan seperti buah anggur. Rhabdomiosarkoma Sel Spindel memiliki pola pertumbuhan yang fasikuler, spindel, dan leimimatous. Jenis ini jarang muncul di daerah kepala dan leher, dan sering muncul di daerah paratestikuler. Rhabdomiosarkoma Anaplastik adalah tumor yang paling jarang terjadi, paling sering diderita oleh pasien berusia 30-50 tahun.⁷

Gejala bervariasi tergantung pada lokasi tumor. Tumor di hidung atau tenggorokan dapat menyebabkan perdarahan, menelan masalah, atau masalah neurologis jika mereka menyebar ke otak. Tumor di vagina terlihat menonjol dari pembukaan vagina. Kandung kemih dan vagina tumor dapat menyebabkan kencing atau obstruksi usus. Tumor pada otot dapat muncul benjolan yang menyakitkan dan sering dianggap cedera.⁷

Gejala yang paling umum adalah benjolan yang makin lama makin membesar. Gejala lain akan tergantung pada bagian tubuh yang terkena rhabdomiosarkoma tersebut. Pada daerah kepala atau leher dapat menyebabkan penyumbatan hidung atau tenggorokan. Pada mata dapat menyebabkan mata menonjol. Pada

bagian perut dapat menyebabkan rasa sakit atau dan sembelit. Pada kandung kemih dapat menyebabkan kencing darah dan kesulitan buang air kecil.⁷

Diagnosis rhabdomiosarkoma dibuat oleh spesialis patologi anatomi. Diagnosis rhabdomiosarkoma dapat dilakukan dengan pemeriksaan biopsi aspirasi jarum halus. Pemeriksaan ini semakin sering digunakan mengingat kurang invasif dan lebih murah. Kepastian diagnosis dilakukan dengan biopsi massa tumor. Spesialis Patologi Anatomi memastikan diagnosis dengan dasari morfologi sel-sel tumor dibawah mikroskop dengan pewarnaan hematoksilin atau pewarnaan imunohistokimia.^{7,13}

Pemeriksaan lainya bertujuan untuk mengetahui penyebaran massa tumor adalah ronsen dada untuk metastasis pada paru, ultrasonografi, scan CT atau MRI, dan tes blood and bone marrow x-ray.¹³

Secara umum, operasi dan terapi radiasi digunakan untuk mengobati daerah yang terserang tumor, sedangkan kemoterapi digunakan untuk mengobati penyakit di semua bagian dalam tubuh. Kemoterapi adalah bagian penting dari perawatan untuk mencegah penyebaran kanker.¹³

Prognosis dari penyakit rhabdomiosarkoma bergantung pada stadium, lokasi, ukuran tumor, metastase, respon tumor terhadap terapi, usia. Rhabdomiosarkoma yang terlokalisir, dapat mencapai angka harapan hidup 5 tahun >80% dengan kombinasi dari operasi, terapi radiasi, dan kemoterapi.^{7,13}

Ringkasan

Rhabdomiosarkoma adalah keganasan yang berasal dari sel-sel mesenkimal primitif yang akan menjadi otot lurik dan mempunyai derajat keganasan tinggi. Rhabdomiosarkoma menempati urutan ketiga tersering pada anak setelah tumor Wilm's dan Neuroblastoma. Rhabdomiosarkoma embryonal merupakan tipe yang terbanyak. Tumor ini berkembang di bagian manapun dari tubuh. Daerah yang paling sering ditemukan adalah kepala, leher, saluran urogenital, testis, rahim atau vagina, lengan atau kaki. Faktor genetik dan lingkungan diduga sebagai penyebab timbulnya penyakit ini. Perkembangan rhabdomiosarkoma walaupun jarang dapat dihubungkan dengan sindroma kanker familial seperti Sindrom *Li-Fraumeni*, *Blastomopleuropulmonary*, *Neurofibromatosis tipe 1*, Sindrom *Beckwith-Wiedemann*, Sindrom *Costello*, Sindrom *Noonan*. Rhabdomiosarkoma embryonal mempunyai *loss of heterozygosity* (LOH) pada lokus 11p15. Pada rhabdomiosarkoma alveolar terjadi translokasi antara lengan panjang khromosom 2 dengan lengan panjang khromosom 13 tepatnya pada t(2;13)(q35;q14). Secara umum, operasi, terapi radiasi, dan kemoterapi digunakan untuk mengobati daerah yang terserang tumor.

Simpulan

Rhabdomiosarkoma sering terjadi pada anak, paling sering tipe embrional. Lokasi yang tersering adalah kepala dan leher. Prognosis penderita sangat baik bila ditemukan pada stadium awal.

Daftar Pustaka

1. Wang J, Tu X, Weiqi Sheng W. Sclerosing Rhabdomyosarcoma A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of Five Cases. *Am J Clin Pathol*. 2008;129:410-5.
2. Ulutin C, Bakkal BH, Kuzhan O. A Cohort Study of Adult Rhabdomyosarcoma: A Single Institution Experience. *World J. Med. Sci*. 2008;3(2):54-9.
3. Bhurgri Y, Bhurgri A, Puri A, et al. Rhabdomyosarcoma in Karachi 1998-2002. *Research Communication. Asian Pacific J Cancer Prev*. 2004;5: 284-290.
4. Edhy ATRK, Gatot D, Windiastuti E. Rhabdomiosarkoma pada anak: luaran klinis pada pasien yang mendapat terapi. *Indonesian Journal of Cancer*. 2011;5(2):83-87.
5. Stuart A, Radhakrishnan J. Rhabdomyosarcoma. *Indian J Pediatr*. 2004.71(4):331-337.
6. Lubis B. Rhabdomiosarkoma Retroperitoneal. e-USU Repository ©2005 Universitas Sumatra Utara 2005:1-8.
7. McDowell HP. Update on childhood rhabdomyosarcoma. *Arch Dis Child*. 2003;88:354-57.
8. American cancer society, 2013. Rhabdomyosarcoma. <http://www.cancer.org> [diakses 6 Februari 2014].
9. van der Burgt I. 2007. Review Noonan syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2007;2(4):1-6
10. Davicioni E, Anderson MJ, Finckenstein FG, et al. Molecular classification of rhabdomyosarcoma—genotypic and phenotypic determinants of diagnosis a report from the children's oncology group. *Am J Pathol*. 2009;174:550-64.
11. Williamson D, Missiaglia E, de Reynie`s A, et al. Fusion gene-negative alveolar rhabdomyosarcoma is clinically and molecularly indistinguishable from embryonal rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol*. 2010;28:2151-8.
12. Cardoso PCdS, Bahia MdO, Baruffi MR, et al. Chromosomal diagnosis in rhabdomyosarcoma. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2005;51(1):59-65.
13. Agarwala S. Pediatric rhabdomyosarcomas and nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2006;11(1):15-23.