

Early Detection of Malignancy in Children

Hikari Ambara Sjakti

Tujuan:

1. Mengetahui latar belakang pentingnya deteksi dini kanker pada anak.
2. Mengetahui strategi diagnosis dini kanker pada anak.
3. Mengetahui skrining kanker pada anak dengan *cancer predisposition syndrome*.

Deteksi dini pada kanker tentunya merupakan suatu hal yang sangat penting karena berkorelasi erat dengan prognosis pasien. Apalagi mengingat bahwa kanker pada anak bukanlah suatu morbiditas yang dapat dicegah. Diagnosis dini berperan besar dalam menentukan keberhasilan pengobatan kanker, baik pada kanker hematologi maupun tumor padat. Risiko kematian dalam 1 bulan setelah diagnosis pasien tumor padat meningkat 7,53 kali bila didiagnosis pada stadium 3 atau lebih dibandingkan pada stadium dini.¹ Pada keganasan hematologi dilaporkan angka kesintasan (*overall survival*) pasien limfoma Hodgkin stadium 2 mencapai 99%, sedangkan stadium 3 secara signifikan lebih rendah yaitu 96%.² Keterlambatan orang tua di Indonesia membawa anak ke dokter dilaporkan antara 0-189 hari dengan median 5 hari sejak timbulnya gejala. Keterlambatan diagnosis terjadi dalam 58 hari (median) dengan rentang 3-4015 hari.³

Selain meningkatkan mortalitas, keterlambatan diagnosis pada remaja diketahui menurunkan kualitas hidup secara mental. Lamanya waktu terdiagnosis kanker dari sejak ada gejala sampai datang ke dokter onkologi dan terdiagnosis menurunkan kualitas hidup dan meningkatkan depresi. Proses yang panjang dan traumatik serta mendapatkan hasil yang buruk merupakan penyebab utama.⁴ Untuk itu perlu diupayakan diagnosis kanker sedini mungkin. Komponen penting dalam diagnosis dini kanker anak adalah pengetahuan dan kesadaran tentang gejala kanker baik orang tua maupun dokter; proses diagnostik yang cepat dan tepat, serta upaya pengobatan yang cepat.

Penyebab keterlambatan diagnosis kanker pada anak dapat terjadi akibat berbagai alasan. Peran orang tua, tenaga kesehatan atau dokter dan

penyedia fasilitas kesehatan dapat terjadi secara sendiri-sendiri maupun bersamaan.⁵ Pada pasien anak seringkali keterlambatan diagnosis disebabkan deteksi yang terlambat atau tidak disadari sebagai kelainan oleh orang tua maupun tenaga medis. Kurangnya pengetahuan tentang kanker, usia anak, jenis kanker dan lokasi tumor padat merupakan faktor yang berperan penting dalam keterlambatan diagnosis.^{6,7} Keterlambatan diagnosis juga dikaitkan dengan status sosial ekonomi, ketersediaan asuransi kesehatan, dan daerah tempat tinggal.⁸ Araz dkk.⁶ mendapatkan bahwa keterlambatan diagnosis dapat disebabkan keterlambatan orang tua dan dokter dalam menegakkan diagnosis (Gambar 1).⁶ Keterlambatan diagnosis pada laporan tersebut ditentukan dengan menghitung waktu keterlambatan periode pertama yaitu waktu dari ditemukan gejala sampai orang tua membawa anak ke dokter. Keterlambatan kedua dihitung waktu dari konsultasi medis pertama hingga diagnosis dapat ditegakkan dan dianggap sebagai keterlambatan tenaga medis. Secara bermakna didapatkan bahwa keterlambatan diagnosis dipengaruhi oleh usia anak dan jenis tumor. Pasien usia kurang dari 1 tahun lebih jarang terlambat dibandingkan pasien usia lebih dari 1 tahun.⁶ Semakin tua usia anak, makin sering terlambat dibawa ke dokter.^{3,6,7} Anak usia kurang dari 2 tahun lebih cepat dibawa ke dokter karena makin muda usia biasanya mendapat lebih banyak perhatian orang tua. Selain itu perubahan bentuk tubuh seperti benjolan atau ketidaksimetrisan tubuh dapat terlihat lebih mudah. Pada remaja, keterlambatan dapat terjadi akibat penundaan pemeriksaan karena pengetahuan remaja yang kurang. Suatu survey di Inggris melaporkan bahwa pasien remaja tertunda sekitar 2 minggu sejak datang ke dokter umum sampai ke dokter onkologi untuk diperiksa karena merasa tidak ada kepentingannya.⁹

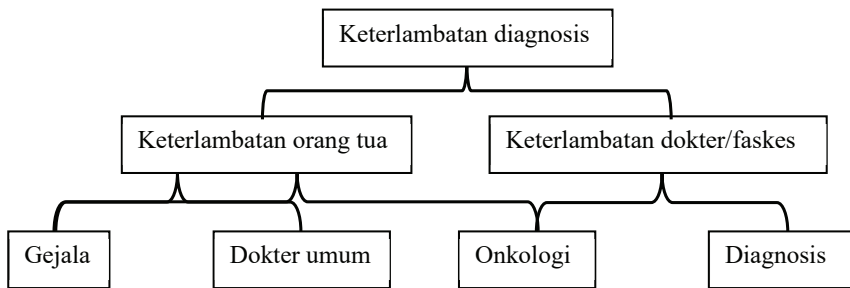
Jenis kanker atau tumor juga berperan penting dalam keterlambatan diagnosis. Pasien tumor padat secara bermakna lebih sering terlambat didiagnosis dibandingkan leukemia. Pada kelompok tumor padat terlihat keterlambatan nyata pada pasien dengan tumor otak³ dan tumor genitalia,⁶ Orang tua lebih cepat mengenali perubahan patologis pada anak dengan kanker darah dibandingkan tumor padat. Waktu yang dibutuhkan orang tua untuk mengenali gejala akibat leukemia adalah yang paling cepat, dan yang paling lama adalah tumor otak. Pasien dengan tumor padat dan penyakit stadium awal memiliki keterlambatan dokter dan keterlambatan total yang lebih lama. Berdasarkan jenis dokter pertama yang dikunjungi pasien, keterlambatan dokter lebih jarang terjadi pada dokter anak dibandingkan dokter lain. Hal ini terjadi karena dokter anak secara mendasar lebih memahami keadaan patologis anak.

Stadium kanker dianggap berkorelasi dengan keterlambatan diagnosis. Separuh hingga dua pertiga kasus tumor padat di Meksiko dan Peru didiagnosis pada stadium 3 atau stadium 4. Hal ini terjadi diduga akibat presentasi tumor

yang baru tampak pada stadium lanjut. Pada beberapa jenis tumor yang sangat agresif, diagnosis dapat ditegakkan lebih dini karena orang tua lebih mudah mengenali tanda klinis tersebut.^{7,10}

Dari semua aspek tersebut di atas, hal terpenting yang berkorelasi pada keterlambatan diagnosis adalah peran orang tua. Pengenalan tanda klinis oleh orang tua baik khusus penyakit kanker maupun sesuatu yang tidak normal pada anak berdampak pada keterlambatan diagnosis kanker anak. Pengetahuan orang tua mengenai gejala dan tanda kanker bervariasi di negara maju dan negara berkembang, dengan porsi sebagian besar orang tua di negara berkembang umumnya belum memahami hal tersebut.^{5,10}

Peran dokter dan fasilitas kesehatan yang tidak efektif juga memiliki peran dalam keterlambatan diagnosis. Dokter pertama yang dikunjungi oleh pasien ternyata berperan besar dalam mengenali dan mendiagnosis kanker anak lebih cepat, tergantung kapasitas pengetahuan dokter tersebut. Dokter umum dan dokter onkologi tentunya memiliki kewaspadaan yang berbeda, dan kecepatan merujuk pasien dari dokter ke ahli onkologi secara bermakna menentukan kecepatan diagnosis. Suatu studi mendapatkan bahwa penundaan rujukan selama 2 minggu akibat adanya pandemi Covid-19 telah meningkatkan kehilangan waktu kehidupan pada pasien kanker.



Gambar 1. Peran orang tua dan tenaga kesehatan dalam keterlambatan diagnosis pasien kanker. (diilustrasikan dari kepustakaan). Keterangan: faskes: fasilitas kesehatan.⁶

Strategi diagnosis dini

Upaya mempercepat diagnosis kanker anak perlu dilakukan dengan menilik berbagai aspek yang berperan. Seyogyanya setiap lini dapat diintervensi agar target diagnosis dini tercapai. Paling tidak terdapat 3 hal yang dapat dilakukan untuk mencapai tujuan tersebut, yaitu meningkatkan kesadaran orang tua dan tenaga kesehatan, meningkatkan efektifitas diagnosis di fasilitas kesehatan dan skrining kanker.

1. Meningkatkan kesadaran masyarakat dan kualitas pengetahuan dokter/ tenaga kesehatan.

Karena tanda/gejala kanker pada anak sebagian besar tidak spesifik, penting bagi orang tua dan pengasuh untuk memiliki pengetahuan yang optimal mengenai tanda/gejala awal keganasan pada anak. Reviu sistematis mendapatkan bahwa intervensi di negara berkembang untuk meningkatkan deteksi dini kanker pada anak melalui pelatihan tenaga kesehatan dan/atau kampanye kesadaran masyarakat mungkin saja efektif, meskipun bukti ini masih sedikit dan lemah. Perlu penelitian jangka panjang dengan desain yang tepat untuk menguatkannya.¹¹ Meskipun demikian tetap diakui bahwa kesadaran atau pengetahuan orang tua dan tenaga kesehatan tetap berperan besar dalam deteksi dini kanker anak karena dari titik itulah awal mula kontak pasien dengan dokter dalam memulai proses penegakan diagnosis.

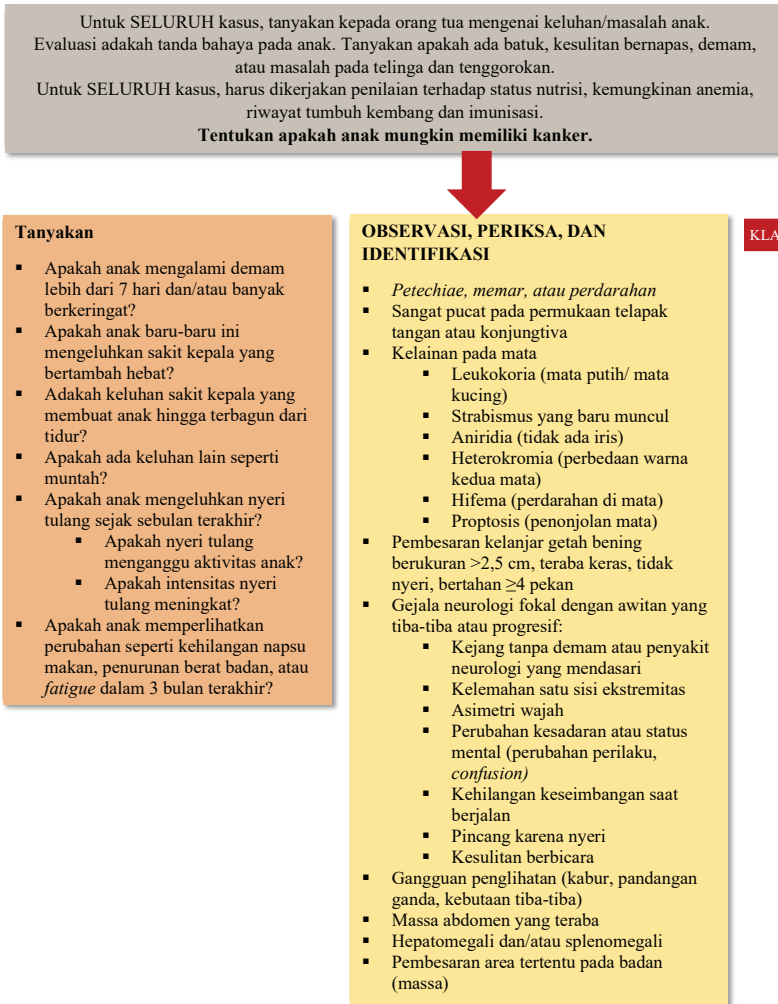
Pengetahuan dan kesadaran dokter dan perawat bervariasi tergantung pada banyak hal, diantaranya kondisi pendidikan negara dan interaksi antara tenaga kesehatan. Beberapa laporan menekankan kurangnya pengetahuan pada perawat dibandingkan dokter, sehingga intervensi sebaiknya dilakukan lebih banyak pada perawat. Laporan ini menyimpulkan agar sebelum dilakukan intervensi sebaiknya dilakukan pemetaan dahulu.¹² Berbagai model dan media telah banyak digunakan untuk mengedukasi masyarakat terkait kewaspadaan dini kanker anak.

Peran dokter dalam pengenalan awal gejala kanker sangat krusial. Kewaspadaan kanker anak harus senantiasa diterapkan pada hampir semua pasien anak, sehingga setiap anak harus dinilai (Gambar 2) dan diklasifikasi sesuai risiko kemungkinan menderita kanker (Tabel 1).

Setelah menentukan klasifikasi risiko pasien, dokter perlu menetapkan langkah yang sesuai. Pada kasus dengan kecurigaan kuat kanker, stabilisasi pasien dan alur rujukan segera dilakukan. Pemberian informasi yang akurat dan bijaksana kepada orang tua pasien sangat penting untuk memudahkan rujukan dan menghindari ketakutan orang tua yang akan mengganggu proses selanjutnya. Pada kasus yang meragukan, informasi yang jelas mengenai kemungkinan kanker dan rencana dokter disertai jadwal yang jelas sebaiknya disepakati bersama. Dokter juga bisa menganjurkan orang tua untuk mencari pendapat kedua terkait penyakit anak, atau merujuk langsung ke dokter onkologi anak.

2. Mempercepat proses diagnostik (fasilitas kesehatan)

Proses diagnostik di fasilitas kesehatan tentunya harus diupayakan tersedia, efisien dan tidak menunggu waktu yang lama. Pemeriksaan



Gambar 2. Algoritma penilaian setiap pasien anak oleh dokter.¹³

penunjang terutama pemeriksaan patologi atau pencitraan sering menjadi alasan lamanya diagnosis. Peran dokter dalam hal ini adalah membuat proses terjadi seefisien mungkin. Advokasi mengenai pentingnya hal ini perlu dilakukan terus menerus pada jajaran terkait.

3. Skrining kanker anak

Umumnya diketahui bahwa skrining kanker anak bukan merupakan program yang rutin dilakukan mengingat kompleksitas etiologi kanker anak. Skrining kanker pada anak saat ini lebih ditujukan pada kelompok berisiko tinggi, yaitu dengan predisposisi yang jelas atau pada penyintas

Tabel 1. Klasifikasi kecurigaan kanker anak.¹³

Evaluasi	Klasifikasi	Tata laksana
Salah satu dari tanda berikut - Demam lebih dari 7 hari tanpa penyebab yang jelas - Sakit kepala dengan karakteristik: persisten dan progresif, terutama nokturnal, membangunkan dari tidur atau saat bangun pagi yang dapat disertai muntah - Nyeri tulang yang progresif dan mengganggu aktivitas sehari-hari dalam sebulan terakhir <i>Petechiae, memar, dan/atau perdarahan</i> - Sangat pucat pada permukaan telapak tangan atau konjungtiva - Leukokoria (mata putih/ mata kucing) - Strabismus yang baru muncul - Aniridia (tidak ada iris) - Heterokromia (perbedaan warna kedua mata) - Hifema (perdarahan di mata) - Proptosis (penonjolan mata) - Pembesaran kelanjat getah bening berukuran >2,5 cm, teraba keras, tidak nyeri, bertahan ≥ 4 pekan - Gejala neurologi fokal dengan awitan yang tiba-tiba atau progresif: - Kejang tanpa demam atau penyakit neurologi yang mendasari - Kelemahan satu sisi ekstremitas - Asimetri wajah - Perubahan kesadaran atau status mental (perubahan perilaku, <i>confusion</i>) - Kehilangan keseimbangan saat berjalan - Pincang karena nyeri - Kesulitan berbicara - Gangguan penglihatan (kabur, pandangan ganda, kebutaan tiba-tiba) - Massa abdomen yang teraba - Hepatomegali dan/atau splenomegali - Massa pada area tertentu pada badan tanpa tanda peradangan	KEMUNGKINAN KANKER ATAU PENYAKIT BERAT LAINNYA	- Rujuk segera ke rumah sakit rujukan yang memiliki unit hemato onkologi anak; apabila tidak memungkinkan rujuk ke rumah sakit yang memiliki spesialis anak - Stabilisasi pasien, apabila perlu berikan cairan intravena, oksigen, dan manajemen nyeri - Apabila dicurigai tumor otak dan terdapat deteriorasi neurologi, mulai manajemen untuk hipertensi intrakranial
Salah satu dari tanda berikut: - Penurunan napsu makan dalam 3 bulan terakhir - Penurunan berat badan dalam 3 bulan terakhir - Kelelahan atau <i>fatigue</i> dalam 3 bulan terakhir - Keringat malam berlebihan tanpa penyebab yang jelas - Pucat ringan pada telapak tangan dan konjungtiva - Pembesaran kelanjat getah bening yang nyeri atau bertahan <4 pekan atau berukuran diameter $\leq 2,5$ cm atau tidak - Pembesaran pada area tertentu pada badan tanpa tanda peradangan	MEMILIKI RISIKO KANKER	- Lakukan pemeriksaan fisis lengkap untuk mencari penyebab - Evaluasi asupan anak, perbaiki bila ada yang tidak sesuai - Apabila terdapat penurunan napsu makan, berat badan, atau kelelahan, rujuk ke dokter spesialis anak untuk evaluasi ke arah TB, HIV - Apabila terdapat pucat ringan, mulai pemberian besi dan pantau selama 14 hari. Rujuk segera apabila perburukan. Apabila dalam 1 bulan tidak ada perbaikan lakukan pemeriksaan darah tepi dan apusan darah tepi untuk evaluasi penyebab. Tata laksana sesuai penemuan. - Tata laksana pembesaran KGB dengan antibiotik, bila perlu. Rujuk apabila tidak ada perbaikan. - Tata laksana massa dengan tanda peradangan menggunakan antibiotik atau anti radang bila perlu. Rujuk apabila tidak ada perbaikan. - Ajarkan tanda bahaya. Segera kembali bila terjadi tanda bahaya. - Pastikan pemantauan imunisasi dan tumbuh kembang
Tidak memenuhi kriteria untuk kedua klasifikasi di atas	TIDAK MEMILIKI KANKER	- Pastikan pemantauan imunisasi dan tumbuh kembang - Pastikan lingkungan bebas rokok - Anjurkan diet sehat seimbang dan aktivitas fisik

kanker. Pada kelompok penyintas kanker anak, skrining kanker (*secondary malignancy*) biasanya dianjurkan dengan menargetkan jenis kanker tertentu, misalnya kanker kolorektal. Kolonoskopi dapat dilakukan pada anak penyintas kanker asimtomatik. Sekitar 64% pasien dideteksi adanya lesi adenomatosa kolon pada penyintas kanker yang pernah mendapatkan radiasi abdomino-pelvis, dan tidak ditemukan pada penyintas dengan riwayat kemoterapi obat alkilasi.¹⁴ Mutasi genetik Protection of Telomeres-1 (POT1) rs58722976 diketahui berhubungan kuat dengan kanker tiroid sebagai *secondary malignancy* pada penyintas kanker anak. Adanya mutasi POT1 meningkatkan risiko kanker tiroid sebanyak 6,1 kali, sehingga pemeriksaan ini dapat dijadikan sebagai salah satu objek skrining kanker pada penyintas.¹⁵ Untuk evaluasi risiko kanker pada penyintas kanker, alat skrining yang disebut alat McGill Interactive Pediatric OncoGenetic Guidelines (MIPOGG) diketahui dapat digunakan dan cukup baik dalam skrining risiko kanker (*secondary malignancy*). Alat ini seyogyanya diperuntukan bagi anak dengan kecurigaan kanker karena mengalami suatu sindrom yang disebut sebagai *cancer predisposition syndrome* (CPS), namun telah dibuktikan cukup handal dalam menilai risiko *secondary malignancy*.¹⁶ Penelitian pada 3.367 penyintas kanker anak mendapatkan *secondary malignancy* pada 317 (2.4%) anak. Alat MIPOGG dapat memprediksi kasus tersebut terutama pada penyintas kanker padat, dan bukan pada penyintas kanker darah.¹⁶

Skrining kanker pada anak dapat dilakukan pada kelompok anak yang didiagnosis CPS, yang berisiko mengalami kanker di kemudian hari.¹⁷ Kondisi CPS dilaporkan bertanggung jawab pada kejadian 10% kasus kanker anak. Diagnosis CPS makin banyak ditegakkan seiring perkembangan pemeriksaan *next generation sequencing* (NGS), *whole genome sequencing* (WGS) atau *whole exome sequencing* (WES). Pemeriksaan genetik ini membuka jalan untuk mengetahui kaitan antara suatu kelainan genetik dengan neoplasm.¹⁸ Kelompok CPS klasik diantaranya adalah neurofibromatosis tipe 1 (NF1), *Beckwith–Wiedemann syndrome* (BWS), *Li–Fraumeni syndrome* (LFS), Von Hippel–Lindau (VHL), *multiple endocrine neoplasia syndromes* (MEN). Pasien NF1 berisiko mengalami glioma optik, plexiform neurofibroma atau *malignant peripheral nerve sheath tumors* dan neoplasma *central nervous system* (CNS).¹⁹ Pasien BWS berisiko mengalami *juvenile myelomonocytic leukemia* (JMML), tumor embryonal seperti tumor Wilms, hepatoblastoma, neuroblastoma, rhabdomyosarkoma, dan karsinoma adrenokortikal. Pasien LFS mengalami mutasi TP53 *tumor suppressor gene* dan berisiko menderita tumor otak, karsinoma adrenokortikal, kanker hematologis, tumor tulang, *soft tissue sarcomas*, tumor payudara dan tumor paru. Keganasan yang terkait VHL

adalah tumor CNS (*retinal hemangioblastomas, cerebellar hemangioblastomas*) dan jaringan viscera (*renal cell carcinoma, pheochromocytoma, pancreatic neuroendocrine tumors*).¹⁸⁻²⁰ Pada Tabel 2 dapat dilihat anjuran skrining untuk mendeteksi kanker pada masing-masing kelainan.

Tabel 2. Jenis sindrom dan upaya pemeriksaan skrining kanker.¹⁸

Sindrom	Pemeriksaan
Li Fraumeni syndrome	Dari lahir-18 tahun: USG abdominal & pelvis /3-4 bulan MRI kepala /tahun WBMRI/ tahun
Neurofibromatosis 1	Lahir- 8 thn: ophthalmologi/6 bln sampai usia 1 tahun usia 8-20 thn: ophthalmologi/1-2 tahun usia 16-20 thn: WBMRI
Constitutional mismatch repair deficiency	Sejak usia 6 thn: WBMRI /tahun MRI kepala/6 bulan (bila ada tumor otak) usia 4-6 thn: endoskopi, ileokolonoskopi/tahun
Bloom syndrome	usia 15 thn: kolonoskopi/2 tahun, darah samar tinja/6 bulan usia 20-25 tahun: MRI/USG payudara/2 tahun
Xeroderma pigmentosum	Pemeriksaan kulit/3 bulan Pemeriksaan tumor okular, telinga dan tenggorokan/3-6 bulan

Keganasan hematologi seperti leukemia dan limfoma berkorelasi dengan beberapa sindrom. *Ataxia teleangiectasia* dengan mutasi pada ATM gene berisiko 40% menderita *B-cell non-Hodgkin lymphoma* (NHL), *Hodgkin lymphoma* (HL), dan *T-cell acute lymphoblastic leukemia* (T-ALL). *Nijmegen Breakage Syndrome* (NBS) dengan adanya mutasi NBN gene berisiko tinggi menderita NHL dan T-ALL, selain itu cukup banyak ditemukan juga medulloblastoma, rhabdomyosarkoma, glioma, *papillary thyroid carcinomas*, gonadoblastoma, meningioma, neuroblastoma dan *Ewing sarcoma*.¹⁸ Beberapa penyakit atau sindrom yang melibatkan sumsum tulang seperti anemia Fanconi, *dyskeratosis congenita*, *Shwachman Diamond syndrome*, *Diamond Blackfan anemia* (DBA), *GATA2 deficiency* berkaitan dengan risiko keganasan hematologi. Kelainan genetik yang mendasari kondisi ini adalah gangguan *DNA repair*, yaitu varian patogen pada gen yang mengkode protein yang berperan penting dalam replikasi DNA dan/atau respons seluler terhadap kerusakan DNA.²¹ Pada Tabel 3 diuraikan risiko kejadian keganasan yang mungkin dialami disertai upaya skrining yang dapat dilakukan pada masing-masing kelainan.

Tabel 3. Diagnosis penyakit gangguan DNA repair terkait keganasan dan manajemen skrining kanker.²¹

	Diagnostic Testing & Other Biomarkers	Associated Malignancies	Management Recommendations
Ataxia Telangiectasia	Genetic testing Newborn screening: T-cell receptor Elevated AFP Karyotype: t(7;14)	Lymphoma, ALL, ovarian cancer, breast cancer, gastric cancer, melanoma, leiomyomas, sarcomas	History/physical, annual complete blood counts, metabolic profile, lactate dehydrogenase, avoid excessive radiation.
Bloom's Syndrome	Genetic testing Chromosome breakage with DEB and/or MMC abnormal sister chromatid exchange	Lymphoma, AML, ALL, sarcoma, genital and urinary tract carcinoma, medulloblastoma, retinoblastoma	annual complete blood counts, avoidance of radiation; breast MRI/ultrasound starting age 20–25 year, colonoscopy starting at age 15/2 years, fecal occult blood/6 months starting at age 15
Dyskeratosis Congenita	Genetic testing Telomere length measurement of leukocyte subsets using FISH	Head and neck SCC, AML, MDS, anogenital cancer	annual CBCs, ~annual bone marrow evaluations based on clinical features, early referral to HCT center, HPV vaccine, annual ENT evaluation beginning in adolescence
Fanconi Anemia	Genetic testing Chromosomal breakage with DEB and/or MMC	Head and neck SCC, AML, MDS, anogenital cancer	annual CBCs, annual bone marrow evaluations based on clinical features, early referral to HCT center, HPV vaccine, annual ENT cancer screening starting in teenage years
Nijmegen Breakage Syndrome	Genetic testing Chromosomal Breakage with DEB and/or MMC Chromosomal instability (7 & 14)	Lymphoma, medulloblastoma, glioma, rhabdomyosarcoma	History/physical, annual complete blood counts, metabolic profile and lactate dehydrogenase and avoid excessive radiation.
Rothmund-Thomson Syndrome	Genetic testing	Osteosarcoma, basal cell carcinoma, skin SCC	avoid ionizing radiation, consider imaging for osteosarcoma risk
Xeroderma Pigmentosa	Genetic testing	Melanoma, basal cell carcinoma, skin SCC, leukemia, brain & spinal cord tumors	Oncology: beginning at diagnosis - avoid excessive sunlight & ionizing radiation; early identification & treatment of skin lesions; exam for ocular & ENT neoplasms/6–12 months

Beberapa jenis kanker secara spesifik memiliki kelainan genetik yang sama, misalnya retinoblastoma dan osteosarkoma, yaitu mutasi RB1 *tumor-suppressor gene*. Sebanyak 40% retinoblastoma merupakan akibat mutasi TP53, dan dengan dideteksinya mutasi ini dapat digunakan untuk melakukan skrining pada keluarga untuk kanker terkait.^{18,19} Contoh lain kaitan kanker dan sindrom adalah osteosarkoma pada DBA dan *Werner syndrome*, *medullary thyroid carcinoma* pada MEN2; *pleuropulmonary blastoma* pada DICER1 *polycythemia vera*; *pheochromocytoma* pada VHL, NF1, MEN2 dan MEN4; neuroblastoma pada *Sotos syndrome* dan *Turner*

syndrome, dan *pheochromocytoma* serta paraganglioma pada anak dengan mutasi SHDx.^{19,20} Suatu program penelitian untuk menerapkan skrining universal kanker pada bayi CPS dengan membuat panel skrining genetik. Beberapa jenis mutasi gen ditetapkan sebagai bagian dari panel dengan melihat kekerapan dan risiko kanker yang timbul (Tabel 4). Pada penelitian ini disimpulkan skrining dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas kanker anak pada bayi CPS, dan dapat diterapkan sebagai skrining universal untuk bayi lainnya. Perlu pertimbangan untuk menerapkan skrining seperti ini dengan menimbang manfaat dan efek negatifnya seperti kecemasan orang tua yang berlebihan serta biaya yang tinggi.²²

Tabel 4. Panel pemeriksaan genetik untuk skrining kanker pada bayi CPS.²²

Gene	Cancer	Surveillance benefit	Surveillance recommendation (for primary tumor)
<i>RET</i>	Medullary thyroid carcinoma	Primary prevention (thyroidectomy in 1 st years of life)	Prophylactic thyroidectomy
<i>RBI</i>	Retinoblastoma (hereditary)	Stage shift, avoid blindness through avoidance of enucleation, reduce chemo/ radiotherapy exposure	Eye exam: frequency varies by age, from every 2-4 weeks from birth to 8 weeks to every 6 months starting at 48 months
<i>TP53</i>	Adrenocortical carcinoma Choroid plexus Rhabdomyosarcoma Osteosarcoma	Stage shift, increased survival, avoidance of radiotherapy	US of abdomen and pelvis: from birth to age 18, every 3 to 4 months. Brain MRI: from birth to age 18, every 1 year.
<i>SMARCB1</i>	Rhabdoid tumors	Stage shift, increased survival	US of abdomen/kidneys: birth to age 5, every 3 months. Brain MRI: birth to age 5, every 3 months.
<i>DICER1</i>	Pleuropulmonary blastoma	Stage shift, increased survival, avoidance of radiotherapy	Chest X-ray: from 3 months to 8 years, every 6 months; from 8 to 12 years, every 1 year. Chest CT: once at 3-6 months old; repeat at 2.5-3 years old.
<i>SUFU, PTCH1</i>	Medulloblastoma	Stage shift, reduction of therapeutic intensity, increased survival,	Brain MRI: from birth to 3 years, every 4 months; from 3 to 5 years, every 6 months.
<i>PHOX2B, ALK</i>	Neuroblastoma	Stage shift, increased survival, avoidance of radiotherapy	US of abdomen: from birth to 6 years, every 3 months; from 6 to 10 years of age: every 6 months. Chest X-ray: from birth to 6 years, every 3 months; from 6 to 10 years of age: every 6 months.
<i>WT1</i>	Wilms tumor	Stage shift, nephron sparing surgeries, avoidance of radiotherapy	US of abdomen: from birth to 5 years of age, every 4 months.
<i>APC</i>	Hepatoblastoma	Stage shift, avoid radiotherapy, reduced need for liver transplant, increased survival	US of abdomen: from birth to 7 years of age, every 6 months.

Simpulan

Deteksi dini adalah kunci utama diagnosis dini kanker anak, dan merupakan factor yang berperan dalam meningkatkan prognosis. Dokter anak sebaiknya berperan aktif dalam mengedukasi orang tua (masyarakat) mengenai kewaspadaan dini kanker anak, dan aktif mendeteksi kemungkinan kanker pada semua pasien yang diperiksa. Kewaspadaan terhadap kanker anak seyogyanya ditingkatkan dengan makin tingginya prevalens kanker anak saat ini.

Daftar pustaka

1. Green AL, Furutani E, Ribeiro KB, Rodriguez Galindo C. Death within 1 month of diagnosis in childhood cancer: an analysis of risk factors and scope of the problem. *J Clin Oncol*. 2017;35:1320-7.
2. Reedijk AMJ, Zijtregtop EAM, Coebergh JWW, Meyer-Wentrup FAG, Hebeda KM, Zwaan CM, dkk. Improved survival for adolescents and young adults with Hodgkin lymphoma and continued high survival for children in the Netherlands: a population-based study during 1990-2015. *Br J Haematol*. 2020;189:1093-106.
3. Handayani K, Sitaresmi MN, Supriyadi E, Widjajanto PH, Susilawati D, Njuguna F, dkk. Delays in diagnosis and treatment of childhood cancer in Indonesia. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63:2189-96.
4. Forster AS, Herbert A, Koo MM, Taylor RM, Gibson F, Whelan JS, dkk. Associations between diagnostic time intervals and health-related quality of life, clinical anxiety and depression in adolescents and young adults with cancer: cross-sectional analysis of the BRIGHTLIGHT cohort. *Br J Cancer*. 2022;126:1725-34.
5. Pedersen LH, Wahlberg A, Cordt M, Schmiegelow K, Dalton SO, Larsen HB. Parent's perspectives of the pathway to diagnosis of childhood cancer: a matter of diagnostic triage. *BMC Health Services Research*. 2020;20:969.
6. Araz NC, Guler E. Delays in diagnosis of childhood cancer in southeastern Turkey and the associated factors. *Pediatr Hematol Oncol*. 2015;32:153-63.
7. Vasquez L, Oscanoa M, Tello M, Tapia E, Maza I, Geronimo J. Factors associated with the latency to diagnosis of childhood cancer in Peru. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63:1959-65.
8. Berhane A, Hailu T, Mulugeta A. Determinants of delayed diagnosis among pediatric cancer patients from Ayder Comprehensive Specialized Hospital, Mekelle, Northern Ethiopia. *BMC Pediatr*. 2019;19:478.
9. Soomers V, Lidington E, Sirohi B, Gonzalez MA, Darlington AS, van der Graaf WTA, dkk. The prolonged diagnostic pathway of young adults (aged 25-39) with cancer in the United Kingdom: results from the young adult cancer patient journey study. *J Clin Med*. 2021;10.
10. Uribe-Ortiz LV, Garza-Ornelas BM, Vázquez-Fernández AC, Castorena-Torres F, Rodríguez-De-Ita J. Exploring knowledge of parents and caregivers on cancer symptoms in children: an observational study regarding the need for educational tools and health promotion in low- and middle-income countries. *BMC Pediatr*. 2022;22:638.

11. Zabih W, Thota AB, Mbah G, Freccero P, Gupta S, Denburg AE. Interventions to improve early detection of childhood cancer in low- and middle-income countries: a systematic review. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67:e28761.
12. Soares Martins QC, Gomes de Moraes Fernandes FC, Pereira Santos VE, Guerra Azevedo I, Góes de Carvalho Nascimento LS, Dos Santos Xavier CC, dkk. Factors associated with the detection of childhood and adolescent cancer in primary health care: a prospective cross-sectional study. *J Multidiscip Healthc*. 2020;13:329-37.
13. Early Diagnosis of Childhood Cancer. Washington, D.C: Pan American Health Organization; 2014.
14. Zadavec Zaletel L, Kos G. Screening colonoscopy according to guidelines in long-term survivors of childhood cancer-results of a population-based study. *J Cancer Surviv*. 2022;16:455-60.
15. Richard MA, Lupo PJ, Morton LM, Yasui YA, Sapkota YA, Arnold MA, dkk. Genetic variation in POT1 and risk of thyroid subsequent malignant neoplasm: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *PLoS One*. 2020;15:e0228887.
16. Cullinan N, Schiller I, Di Giuseppe G, Mamun M, Reichman L, Cacciotti C, dkk. Utility of a Cancer Predisposition Screening Tool for Predicting Subsequent Malignant Neoplasms in Childhood Cancer Survivors. *J Clin Oncol*. 2021;39:3207-16.
17. Rednam SP. Updates on progress in cancer screening for children with hereditary cancer predisposition syndromes. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31:41-7.
18. Filipiuk A, Kozakiewicz A, Kołmider K, Lejman M, Zawitkowska J. Genetic Disorders with Predisposition to Paediatric Haematopoietic Malignancies-A Review. *Cancers (Basel)*. 2022;14.
19. Rossini L, Durante C, Bresolin S, Opocher E, Marzollo A, Biffi A. Diagnostic Strategies and Algorithms for Investigating Cancer Predisposition Syndromes in Children Presenting with Malignancy. *Cancers (Basel)*. 2022;14.
20. Grant CN, Rhee D, Tracy ET, Aldrink JH, Baertschiger RM, Lautz TB, dkk. Pediatric solid tumors and associated cancer predisposition syndromes: Workup, management, and surveillance. A summary from the APSA Cancer Committee. *J Pediatr Surg*. 2022;57:430-42.
21. Walsh MF, Chang VY, Kohlmann WK, Scott HS, Cunniff C, Bourdeaut F, dkk. Recommendations for Childhood Cancer Screening and Surveillance in DNA Repair Disorders. *Clin Cancer Res*. 2017;23:e23-e31.
22. Yeh JM, Stout NK, Chaudhry A, Christensen KD, Gooch M, McMahon PM, dkk. Universal newborn genetic screening for pediatric cancer predisposition syndromes: model-based insights. *Genetics in Medicine*. 2021;23:1366-71.