



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Radiasi Adjuvan Pasca Operasi pada Sarkoma Pleiomorfik Jaringan Lunak Regio Torso yang Mengalami Kekambuhan: Sebuah laporan kasus dalam 2 tahun *follow-up*

Ni Ayu Wulandari, Arie Munandar

Unit Pelayanan Onkologi Radiasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

Informasi Artikel:

Diterima: Mei 2019

Disetujui: Juli 2019

Alamat Korespondensi:

dr. Ni Ayu Wulandari

E-mail:

niayu.dr@gmail.com

Abstrak/Abstract

Sarkoma jaringan lunak / *soft tissue sarcoma* (STS) merupakan keganasan yang jarang terjadi. Manajemen STS telah berkembang dalam beberapa dekade terakhir menuju pengobatan modalitas gabungan seperti operasi dan radioterapi untuk memungkinkan menjaga struktur jaringan agar masih dapat berfungsi optimal. Peran radioterapi sebagai adjuvan pasca operasi telah terbukti mampu meningkatkan kontrol lokal pada pasien dengan margin bedah positif. Dalam laporan kasus ini akan dibahas mengenai tatalaksana radiasi pada seorang wanita berusia 73 tahun pasca operasi eksisi luas akibat kekambuhan STS dengan margin positif. Dalam evaluasi lanjutan dua tahun pasca radiasi, pasien memiliki kontrol lokal yang baik walaupun ditemukan adanya metastasis paru.

Kata kunci: Sarkoma regio torso, radiasi, adjuvan, kekambuhan

Soft tissue sarcoma (STS) is a rare malignancy. STS management has evolved in recent decades towards combined modalities treatment such as surgery and radiotherapy to enable maintaining tissue structures to be functioning optimally. Postoperative radiotherapy (RT) has been approved improving local control in patients with positive surgical margins. Lung metastases in sarcomas often occur in the case with predictor profiles such as large tumor size (in this case > 10 cm), depth, and degree of tumor. In this case report, a 73-year-old woman post wide excision due to STS of the trunk in flank area recurrence with positive margins. In two years follow up after radiation, there was good local control, although lung metastasis appeared.

Keywords: Malignant melanoma, skin melanoma, radiotherapy

Hak Cipta ©2019 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Sarkoma jaringan lunak / *soft tissue sarcoma* (STS) merupakan keganasan yang jarang terjadi. Neoplasma ini bersifat heterogen secara biologis dan histologis dapat berasal dari jaringan mesenkim di seluruh tubuh. Sarkoma jaringan lunak tubuh / *soft tissue sarcoma-trunk wall* (STS-TW) meliputi tumor sarkoma pada dinding dada, *flank*, daerah tulang belakang dan *paraspinal*, serta dinding panggul. Meskipun lebih jarang daripada sarkoma yang timbul di ekstremitas, sarkoma di lokasi ini mewakili 20% dari semua STS.¹ Secara histologi ada 3 sub tipe dominan STS: lipo-

sarkoma (26-64,5%), leiomyosarkoma (13,2-31%) dan sarkoma pleomorfik tidak berdiferensiasi / *Undifferentiated Pleiomorphic Sarcoma* (UPS) (7-27%).² Tata-laksana STS telah berkembang dalam beberapa dekade terakhir menuju pengobatan modalitas gabungan seperti operasi dan radioterapi (RT) untuk memungkinkan menjaga struktur jaringan agar masih dapat berfungsi optimal. Tingkat kontrol lokal dengan operasi dan RT melebihi 90% untuk ekstremitas, tetapi lebih rendah (sekitar 60%) untuk sarkoma retroperitoneal, dan lebih rendah di lokasi lain di mana kendala anatomi mendominasi pengambilan keputusan terapi.

Selain itu manajemen sarkoma terus berkembang dengan potensi integrasi pengobatan sistemik ke dalam paradigma pengobatan, termasuk kemoterapi dan / atau terapi target.³

Dalam tulisan ini penulis akan melaporkan sebuah kasus sarkoma pleiomorfik tidak berdiferensiasi regio *torso* area *flank* pada pasien usia lanjut yang mengalami kekambuhan setelah 8 tahun pasca operasi. Bagaimana tatalaksana komprehensif yang dilakukan terutama pada aspek radiasi, dan hasil *follow-up* 2 tahun pasca terapi radiasi juga akan dibahas pada laporan kasus ini.

Laporan Kasus

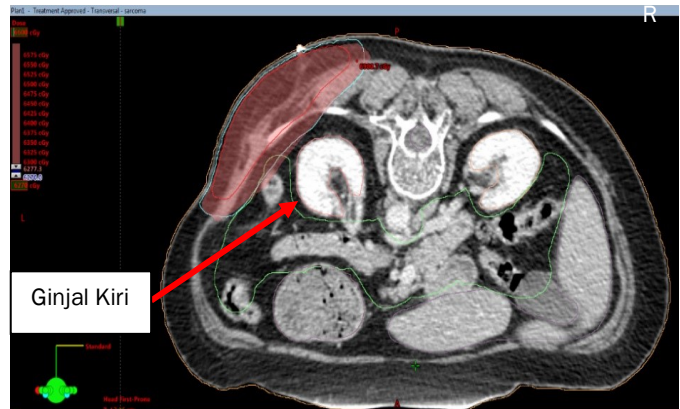
Wanita berusia 73 tahun dengan keluhan benjolan di atas pinggang belakang kiri, menjalani operasi dengan hasil patologi anatomi suatu *fibrous histiocytoma* ganas. Ketika itu, Dokter menyarankan untuk dilakukan operasi ulang namun pasien menolak. Delapan tahun kemudian muncul benjolan kembali pada pinggang belakang kiri yang semakin lama semakin membesar, disertai adanya rasa nyeri yang semakin memberat selama 2 tahun. Pasien menjalani MRI (Gambar 1) dengan hasil dijumpai massa dinding abdomen regio lumbal kiri dengan ukuran $\pm 9,7$ (*mediolateral*) x 13,7 (*kraniokaudal*) x 11,12 (*anteroposterior*) cm.



Gambar 1. MRI abdomen dengan kontras menunjukkan massa (tanda panah) pada regio flank ditahun 2016, massa $\pm 9,7$ cm (*mediolateral*) x 13,7 cm (*kraniokaudal*) x 11,12 cm (*anteroposterior*).

Dilakukan operasi kembali. Pemeriksaan histopatologi menunjukkan suatu sarkoma pleomorfik tidak berdiferensiasi dengan batas sayatan masih terdapat tumor. Pada pemeriksaan MRI pasca operasi tampak lesi kistik dengan komponen fibrosis di regio flank kiri (daerah post operasi). Pasien didiagnosis dengan sarkoma

jaringan lunak *pleomorphic regio torso* rT4N0M0 (AJCC 8). Setelah penyembuhan luka pasca operasi pasien menjalani radiasi eksterna dengan teknik *Intensity Modulated Radiation Therapy* (IMRT) dengan total dosis 66 Gy dalam 33 fraksi, posisi simulasi prone, perencanaan sinar 1 fase. *Organ at risk* yang dimasukkan adalah usus, hati, medulla spinalis, terutama untuk kasus ini adalah ginjal.⁴ Cakupan dosis 95% diperoleh pada 94,7 % PTV, dan Ginjal kiri menerima dosis mean 21,75 Gy dengan rata-rata 0,65 gy/fraksi (Gambar 2 & 3).



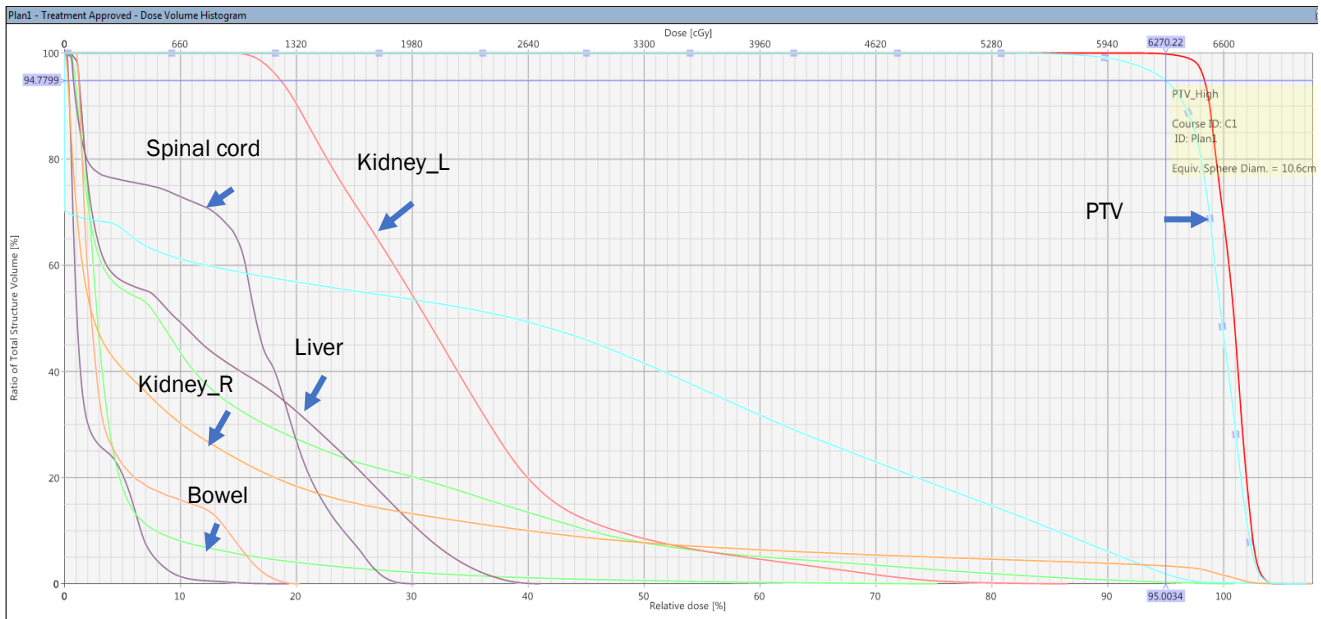
Gambar 2. Target dosis PTV 95% (arsir merah) dekat dengan ginjal kiri dan organ pencernaan, sehingga dilakukan CT simulasi posisi *prone*

Selama proses penyinaran, pasien mengalami keluhan *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) derajat I untuk kulit seperti kemerahan pada area penyinaran dan RTOG derajat I pada gastro-intestinal bawah dengan keluhan buang air besar cair selama dua hari, hilang tanpa terapi tambahan.

Kontrol pasca penyinaran dalam 12 bulan pertama tidak didapatkan keluhan pada area penyinaran dengan hasil pencitraan tidak didapatkan penyngatan atau lesi baru pada area penyinaran. Kemudian pasca 24 bulan penyinaran, tidak didapatkan keluhan pada area penyinaran, tidak terdapat lesi baru pada area penyinaran, tidak terdapat penurunan fungsi ginjal, tetapi muncul nodul baru pada paru-paru (Gambar 4 dan 5).

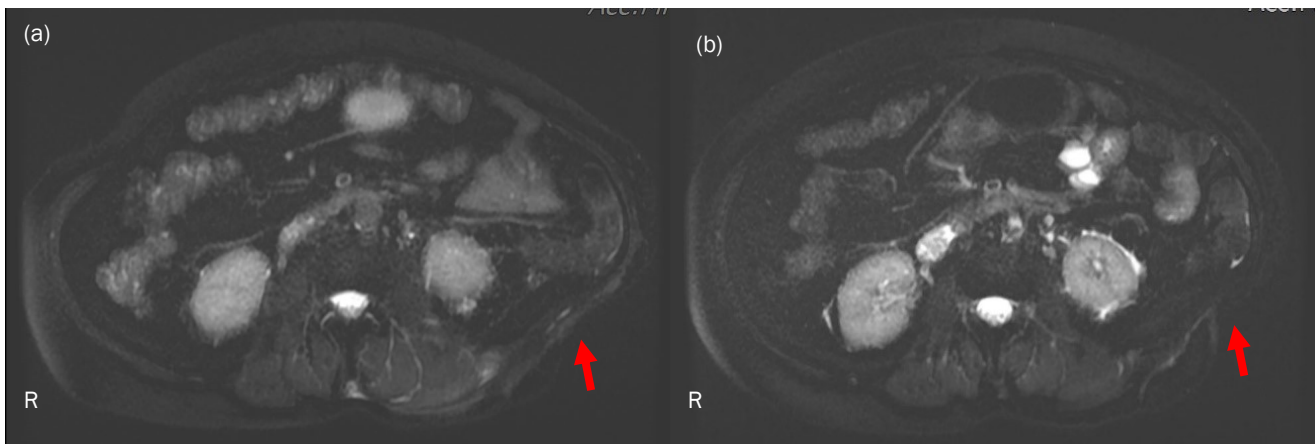
Pembahasan

Sarkoma jaringan lunak regio *torso* merupakan keganasan yang jarang terjadi.⁵ Pada pasien ini, pene-gakan diagnosis dilakukan dengan histopatologi dan imunohistokimia. Namun terdapat perbedaan antara hasil histopatologi pada operasi pertama dengan operasi kedua dimana hasil histopatologi pertama adalah *fibrous histiositoma* ganas dan histopatologi operasi kedua adalah *unidentified pleiomorfik sarcoma* (UPS). Akan tetapi, perlu diketahui bahwa pada tahun 2002, *World Health Organization* (WHO) mendefinisikan *fibrous histiositoma* ganas sebagai entitas diagnostik formal dan menamainya sebagai sarkoma pleomorfik yang tidak terdiferensiasi / *Undifferentiated pleomorphic sarcoma* (UPS) yang tidak dapat ditentukan / *not otherwise specified* (NOS),⁶ sehingga dua hasil

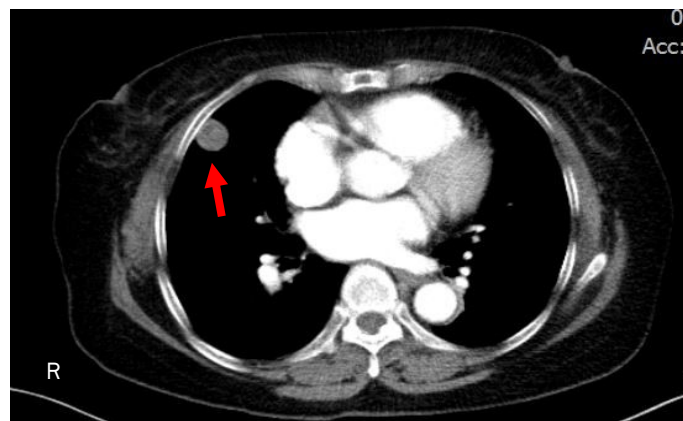


<i>Organ at risk</i>	<i>Constrain</i>	<i>Planning dose</i>
<i>Spinal cord</i>	<i>Max dose < 45 Gy</i>	<i>Max dose : 20,08 Gy</i>
<i>Kidney</i>	<i>Mean bilateral < 15-18 Gy</i>	<i>Mean dose Left : 21,75 Gy</i>
		<i>Mean dose Right : 2,94 Gy</i>
<i>Bowel</i>	<i>V45 < 195 cc</i>	<i>V45 : 140 cc</i>
<i>Liver</i>	<i>Mean < 30 Gy</i>	<i>Mean dose : 1,57 Gy</i>

Gambar 3. Histogram volume dosis *Planning Target Volume* (PTV) (garis biru) dan *organ at risk*



Gambar 4. MRI Abdomen dengan kontras (T2 *Fat saturated*) (a) 12 bulan pasca penyinaran tampak fibrosis dengan inflamasi minimal pada region *flank* kiri, (b) 24 bulan pasca penyinaran tidak tampak lesi residif di area *flank*



Gambar 5. Pada CT Thorax dengan kontras tampak nodul (tanda panah) di segmen 6 paru kanan yang dicurigai sebagai suatu metastasis

histologi pasien merupakan entitas yang sama, dapat dikatakan tumor mengalami kekambuhan pasca operasi 8 tahun yang lalu tetapi tidak jelas diketahui kapan kekambuhan mulai terjadi, pasien merasakan keluhan muncul kembali setelah 8 tahun pasca operasi, untuk kekambuhan dari sarkoma sendiri kebanyakan berkembang dalam 2 tahun pertama setelah terapi tetapi juga dapat terjadi kapan saja selama masa hidup pasien. Frekuensi dan lamanya *follow-up* bervariasi sesuai dengan jumlah faktor risiko yang dimiliki seseorang untuk terjadinya kekambuhan. Rata-rata pasien diikuti selama kurang lebih 10 tahun. Usia pasien saat terdiagnosa pertama kali adalah 65 tahun. Berdasarkan epidemiologi, sarkoma jaringan lunak pada dewasa umumnya muncul pada usia sekitar 50 hingga 70 tahun meskipun dapat muncul pada usia berapa pun. UPS sangat jarang pada orang yang berusia kurang dari 20 tahun.⁷

Pasien memiliki batas sayatan yang mengandung massa tumor. Radiasi diberikan berdasarkan pertimbangan risiko dan riwayat rekurensi yang terjadi, kasus dengan dengan batas sayatan yang positif, derajat keganasan menengah hingga atas yang belum dapat disingkirkan. Rekurensi lokal (RL), kekambuhan tumor di lokasi yang sama, akan terjadi pada sekitar 20-30% pada pasien dengan sarkoma jaringan lunak. Kejadian ini secara langsung dikaitkan dengan keberhasilan reseksi total tumor. Tingkat RL yang lebih tinggi tampak pada margin bedah positif, karena lokasi anatomis yang sulit dicapai. Dosis RT > 64 Gy pasca operasi pada batas sayatan positif, lokasi superfisial, dan lokasi ekstremitas dikaitkan dengan peningkatan kontrol lokal.⁸

Pada pasien ini dilakukan pembedahan kemudian dilanjutkan dengan radiasi adjuvan (pasca operasi). Menilik dari literatur, pasien dapat diberikan radiasi pre-operasi dengan dosis yang lebih rendah dari dosis radiasi pasca operasi. Tidak ada perbedaan hasil pemberian radiasi pada preoperasi atau pasca operasi dalam hal kontrol lokal, tetapi efek samping kronis lebih dikawatirkan pada kondisi pasca operasi sehingga penting untuk mengikuti perkembangan pasien pasca radiasi.

Radiasi yang diberikan pada pasien menggunakan satu fase perencanaan penyinaran dengan total dosis 66 Gy dalam 1 fase dengan melibatkan *Clinical Target Volume* (CTV) 2 cm dari scar operasi. Hasil awal studi Vortex oleh Robinson dkk.,⁹ pada pasien dengan volume radiasi yang lebih kecil pasca operasi (perluasan hanya 2 cm ke arah kranio-kaudal dan lateral) menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan dalam lokal kontrol 2 tahun, namun hasil studi jangka panjang masih dalam tahap penelitian. Pada kasus ini, CTV 2 cm diberikan kepada pasien karena lokasi radiasi dekat dengan tulang dan struktur organ intra-abdomen. Radiasi menggunakan teknik IMRT dengan 4 arah beam. Kriteria cakupan target yang digunakan

dalam uji klinis adalah lebih dari 99% PTV harus menerima > 97% dosis yang diresepkan, tetapi cakupan 95% dari 95% volume isodosis masih dapat diterima.⁴ Dalam kasus ini, cakupan dosis 95% hanya 94,7 % PTV karena prioritas pada ginjal (menghindari kecacatan fungsional ginjal). Dalam kasus ini, ginjal kiri menerima dosis mean 21,75 Gy dengan rata-rata 0,65 Gy / fraksi. Total dosis yang terkait dengan risiko cedera pada ginjal 5% dan 50% pada 5 tahun adalah 18-23 Gy dan 28 Gy, dalam 0,5-1,25 Gy / fraksi. Gangguan ginjal akibat radiasi yang sifatnya kronis terjadi pada lebih dari 18 bulan pasca penyinaran ditandai dengan hipertensi, peningkatan kadar kreatinin, anemia, dan gagal ginjal. Jika tidak ada perubahan dalam laju filtrasi glomerulus yang diamati dalam waktu 2 tahun setelah RT maka cedera kronis dianggap tidak terjadi.¹⁰ Pada pasien tidak terdapat kondisi anemia dan peningkatan kreatinin. Terjadi sedikit penurunan filtrasi ginjal dan kondisi hipertensi grade II yang sudah ada sejak sebelum pasien menjalani terapi radiasi sehingga kondisi hipertensi saat ini sulit ditentukan apakah merupakan akibat dari efek kronis penyinaran atau penyakit primer kronis hipertensi.

Lokasi metastasis jauh yang paling umum adalah paru-paru, umumnya ditentukan oleh profil prediktor seperti ukuran tumor yang besar (pada kasus ini > 10 cm), kedalaman, dan derajat tumor.⁴ Dalam 2 tahun kontrol lanjutan pada pasien didapatkan kontrol lokal yang baik, tidak terdapat lesi baru pada bekas tumor, tidak terdapat keluhan gangguan fungsi ginjal, tidak terdapat keluhan kekakuan anggota gerak dan nafas akibat fibrosis, tetapi terdapat nodul multipel baru pada paru dengan kesan metastasis. Berdasarkan literature, sebagian besar metastasis dari sarkoma termasuk UPS terjadi di paru-paru (90%), dan jarang terjadi untuk lokasi diluar paru-paru seperti kelenjar getah bening (10%), tulang (8%), dan hati (1%).¹¹ Sedangkan dampak kontrol lokal pada kelangsungan hidup secara keseluruhan masih tidak jelas dan menjadi kontroversial.⁷ Pilihan terapi lanjutan pada pasien ini bersifat individu dan bervariasi tergantung pada kondisi pasien dan faktor penyakit serta keterbatasan terapi sebelumnya. Pada pasien dengan metastasis paru yang dapat dioperasi (metastasektomi), kelangsungan hidup mungkin lebih panjang sekitar 20-50%. Kemoterapi diberikan pada pasien dengan metastasis jauh. Oleh karena pada pasien didapati adanya metastasis paru, maka pasien dikonsulkan ke bagian hematologi medik untuk tatalaksana selanjutnya.

Kesimpulan

Sarkoma jaringan lunak regio *torso* merupakan salah satu jenis keganasan jaringan ikat yang berasal dari sel mesenskimal yang jarang terjadi. Pemeriksaan histopatologi merupakan baku emas dalam menegakkan diagnosis sarkoma. Tatalaksana utama sarkoma jaringan lunak adalah operasi pengangkatan massa tumor dengan target batas margin negatif. Beberapa

faktor menjadi pertimbangan perlunya diberikan terapi radiasi tambahan adalah ukuran tumor, batas sayatan, dan derajat tumor. Radiasi dapat berperan sebagai neoadjuvan / (pre)operasi, adjuvan pasca operasi, dan merupakan terapi utama pada kasus dimana tindakan pembedahan tidak dapat dilakukan atau kasus paliatif. Radiasi dapat meningkatkan kontrol lokal tetapi tidak menurunkan kejadian metastasis jauh terutama pada kasus kekambuhan.

Daftar Pustaka

1. Salas S, Bui B, Stoeckle E, Terrier P, Collin F, Leroux A, et al. Soft tissue sarcomas of the trunk wall (STS-TW): a study of 343 patients from the French Sarcoma Group (FSG) database. *Ann Oncol.* 2009;20:1127–35.
2. Hager S, Makowiec F, Henne K, Hopt UT, Wittel UA. Significant benefits in survival by the use of surgery combined with radiotherapy for retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Radiat Oncol.* 2017;1–9.
3. Tiong SS, Dickie C, Haas RL, Sullivan BO. The role of radiotherapy in the management of localized soft tissue sarcomas The rationale for the use of RT Common types of RT. *Cancer Biol Med.* 2016;13:373–83.
4. Combs SE, Lu JJ, Lee NY, Lu JJ. Target Volume Delineation for Conformal and Intensity-Modulated Radiation Therapy. Vol. D.
5. Murray F Brennan, MD, Cristina R Antonescu, MD, Nicole Moraco, MA and S, Singer M. Lessons learned from the study of 10,000 patients with soft tissue sarcoma. *Ann Surg.* 2014;260(3):416–22.
6. World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue and Bone. Edited by Fletcher CDM, U. K., Mertens F., Lyon, France, IARC Press, 2002.
7. Kamat N V, Million L, Yao D, Donaldson SS, Mohler DG, Rijn M Van De, et al. The Outcome of Patients With Localized Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma of the Lower Extremity Treated at Stanford University. 2019;42(2):166–71.
8. National Comprehensive Cancer Network. Soft Tissue Sarcoma. *Clin Pract Guidel Oncol (NCCN Guidel.* 2019;4.2019.
9. Robinson MH, Gaunt P, Grimer R, Seddon B, Wylie J, Davis A, et al. Vortex Trial: A Randomized Controlled Multicenter Phase 3 Trial of Volume of Postoperative Radiation Therapy Given to Adult Patients With Extremity Soft Tissue Sarcoma (STS) : Oral Scientific Sessions. *Radiat Oncol Biol.* 2016;96(2):S1.
10. Dawson LAD, Kavanagh BRDK, Aulino ARCP, As et al. Radiation-Associated Kidney Injury. 2010;76(3):108–15.
11. Rawal G, Zaheer S, Yadav AK, Dhawan I. Metachronous Malignant Fibrous Histiocytoma A Rare Case Report. *Iran J Pathol.* 2018;13(4):474–478.