



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Tinjauan Pustaka

TATALAKSANA RADIOTERAPI KANKER ENDOMETRIUM DENGAN FOKUS PADA STADIUM DINI

Kartika Erida Brohet, Irwan Ramli

Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Informasi Artikel

Riwayat Artikel

- Diterima November 2014
- Disetujui Desember 2014

Alamat Korespondensi:

dr. Kartika Erida Brohet

Departemen Radioterapi RSUPN
Cipto Mangunkusumo, Fakultas
Kedokteran Universitas Indonesia,
Jakarta.

E mail: brohetkartika@gmail.com

Abstrak / Abstract

Kanker endometrium merupakan keganasan ginekologi terbanyak pada wanita di dunia, dan kedua terbanyak di Indonesia. Oleh karena sebagian besar kanker endometrium ditemukan pada stadium dini (I-II), maka terapi utamanya adalah dengan pembedahan. Pemilihan terapi adjuvan yang tepat akan memperbaiki kontrol lokal, sedapat mungkin harus meminimalisasi toksisitas akibat efek samping yang mungkin terjadi, dan harus dilakukan kasus per kasus berdasarkan stadium dan faktor risiko pasien. Oleh karena itu, pengetahuan mengenai dasar pemilihan terapi dan tekniknyanya akan dibahas dalam makalah ini, dengan fokus utama pada radioterapi.

Kata kunci : kanker, endometrium, stadium dini, radioterapi, adjuvan.

Endometrial cancer is the most common gynecological malignancy in the world, and second most common in Indonesia. Most patients with endometrial cancer were diagnosed in early stages (I-II), so they were mostly treated with surgery. Choosing the best adjuvant therapy may improve local control, minimize toxicity, and must be reviewed case per case according to patient's stadium and risk factors. Due to this condition, knowledge regarding basic principles of therapy and its technique will be reviewed in this paper, with its main focus in radiotherapy.

Keywords: cancer, endometrium, early stage, radiotherapy, adjuvant.

Hak Cipta ©2015 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Kanker endometrium adalah transformasi ganas dari stroma endometrium dan atau kelenjar endometrium yang ditandai dengan membran inti sel yang ireguler, nukleus atipikal, aktivitas mitosis yang meningkat, hilangnya pola atau gambaran normal kelenjar, serta ukuran sel yang ireguler.¹ Uterus merupakan organ fibromuskular, yang terletak di pelvis, di antara rektum dan buli.^{2,3} Rerata ukuran uterus pada orang dewasa adalah panjang 8 cm, lebar 5 cm, dan tebal 2,5 cm.

Ketebalan lapisan endometrium bervariasi selama siklus menstruasi, tapi pada akhir menstruasi ketebalannya sekitar 2- 3 mm. Dinding uterus disusun oleh miometrium, yang terdiri dari serat otot polos.^{2,3} Pembuluh darah utama yang memperdarahi uterus adalah arteri uterine, yang memasuki uterus pada isthmus

setelah bersilangan dengan ureter. Drainase limfatik korpus uteri terutama ke kelenjar getah bening obturator, iliaka interna, dan iliaka eksterna. Aliran limfatik dari fundus mengiringi arteri ovarika dan drainasenya adalah ke kelenjar getah bening para aorta.³

Menurut data World Health Cancer (WHO) tahun 2012, kanker endometrium merupakan kanker peringkat keenam terbanyak yang diderita wanita Indonesia, dengan insidens 6.475 kasus (4%).^{4,5} Di dunia, insidens kanker endometrium menempati peringkat kelima tertinggi kanker pada wanita, yaitu sebanyak 319.605 kasus (4,8%).⁴

Walaupun kanker ini umumnya menyerang wanita usia pasca menopause, tetapi ada juga sebagian kecil pasien (5-30%) yang didiagnosis pada usia < 30 tahun.⁴

Jumlah kematian yang disebabkan oleh kanker endometrium pada tahun 2011 adalah sebanyak 8.120.⁴

Etiologi dan faktor risiko

Etiologi kanker endometrium belum diketahui secara pasti, tetapi terdapat beberapa faktor risiko yang berhubungan. Faktor risiko utama adalah ketidakseimbangan hormon estrogen. Kadar estrogen yang tinggi dalam sirkulasi dan kadar progesteron yang rendah menyebabkan efek mitogenik dari estrogen tidak diimbangi dengan efek inhibisi dari progesteron.^{2,4}

Faktor risiko lainnya adalah nuliparitas, akibat siklus menstruasi yang anovulatoir, obesitas, wanita dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) di atas 25 kg/m² risiko terkena kanker endometriunya meningkat dua kali lipat, dan menjadi 3 kali lipat pada wanita dengan IMT lebih dari 30 kg/m².^{4,5,6} Diabetes mellitus Tipe-2 dan hipertensi juga meningkatkan risiko kanker endometrium. Seringkali dua faktor risiko ini dianggap berhubungan dengan kanker endometrium secara sekunder, yaitu akibat obesitas yang melatar belakngannya, akan tetapi terdapat data yang menunjukkan kedua faktor risiko ini ternyata secara independen mempengaruhinya.

Penggunaan terapi sulih hormon dan kontrasepsi oral sangat meningkatkan risiko kanker endometrium (Risiko Relatif atau RR 10-20), tetapi jika dikombinasi malah memiliki efek protektif (RR 0,3-0,5).⁴ Penggunaan tamoxifen pada pasien kanker payudara juga dihubungkan dengan peningkatan risiko seseorang terkena kanker endometrium. Faktor predisposisi genetik yang diturunkan, terutama pada pasien *Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer* (HNPCC) menyumbang 5% dari seluruh kasus kanker endometrium. Mutasi pada 4 gen "mismatch repair" yaitu hMLH1, hMSH2, hMSH6, atau hPMS2 telah diidentifikasi pada pasien sindroma Lynch. Angka keterlibatan segmen uterus bagian bawah yang berhubungan dengan pasien kanker dengan HNPCC cukup tinggi.^{4,6}

Histopatologi

Jenis histopatologi kanker endometrium tersering adalah adenokarsinoma. Adenokarsinoma endometrium dibagi menjadi 2 tipe berdasarkan gambaran morfologi, patogenesis dan prognosisnya. Kedua tipe tersebut adalah adenokarsinoma endometrium Tipe 1 dan Tipe 2.^{7,8,9}

a) Adenokarsinoma endometrium Tipe 1

Merupakan tipe kanker endometrium yang paling sering ditemukan (80-95% dari semua karsinoma endometrium). Pada umumnya, kanker jenis ini timbul akibat hiperplasia endometrium. Gambaran morfologi histopatologi tipe ini menunjukkan adanya fokus hiperplasia di dalam karsinoma. Adenokarsinoma endometrium Tipe 1 memiliki diferensiasi yang baik serta sulit untuk dibedakan dengan kelenjar endometrium normal. Kanker tipe ini tidak menginvasi sampai bagian dalam miometrium dan prognosisnya baik.^{7,8,9}

b) Adenokarsinoma endometrium Tipe 2

Adenokarsinoma endometrium tipe ini lebih jarang muncul (10-15% dari seluruh kasus kanker endometrium) dan tidak ada hubungannya dengan hiperplasia. Penderita kanker tipe ini biasanya lebih tua dari penderita Tipe 1 dan diferensiasinya buruk.^{7,8,9} Tipe ini juga tidak ada hubungannya dengan estrogen. Tingkatan atau *grading* histopatologinya juga lebih tinggi. Jenis tumor yang termasuk dalam tipe ini adalah serosa, sel jernih (*clear cell*), musinosum, serta tidak berdiferensiasi. Jenis lainnya yang relatif lebih sering muncul adalah skuamosa, transisional dan jenis lainnya yang sangat jarang. Jenis serosa dan sel jernih merupakan kanker endometrium Tipe 2 yang paling sering muncul pada wanita usia tua dengan endometrium yang atrofi.⁴ Prognosis pasien dengan karsinoma serosa dan sel jernih lebih buruk dibandingkan Tipe 1.^{7,8,9}

Diagnosis dan penentuan stadium

Pemeriksaan patologi anatomi merupakan baku emas penentuan diagnosis kanker endometrium.² Namun, sebelum dilakukan pemeriksaan patologi anatomi, perlu dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang yang mendukung penentuan diagnosis. Pada anamnesis dan pemeriksaan fisik harus diperhatikan ukuran dari uterus, keterlibatan dari leher rahim dan vagina, asites, dan pembesaran KGB daerah pelvis atau inguinal.

Biopsi aspirasi endometrium merupakan langkah pertama yang dapat diterima dalam mengevaluasi pasien dengan perdarahan uteri abnormal atau yang dicurigai mengalami proses patologis pada endometriunya. Akurasi diagnostik dari biopsi endometrium yang dilakukan di poli rawat jalan adalah sebesar 90-98% jika dibandingkan dengan hasil temuan dilatasi kuretasi (D&C) atau histerektomi.² Jika dicurigai adanya lesi

patologis pada serviks, maka dilakukan kuretase endoserviks pada saat biopsi endometrium.² Tes pap merupakan uji diagnostik yang tidak dapat diandalkan, karena hanya 30-50% pasien dengan kanker endometrium yang memiliki hasil tes pap abnormal.²

Histeroskopi dan D&C dilakukan jika terjadi stenosis serviks, perdarahan yang berulang setelah biopsi endometrium memberikan hasil negatif, atau jika spesimen yang didapatkan kurang adekuat untuk menjelaskan perdarahan abnormal.² Ultrasonografi transvaginal dapat berguna membantu biopsi endometrium. Ketebalan endometrium lebih dari 4 mm yang terlihat dari USG membutuhkan evaluasi lebih lanjut.²

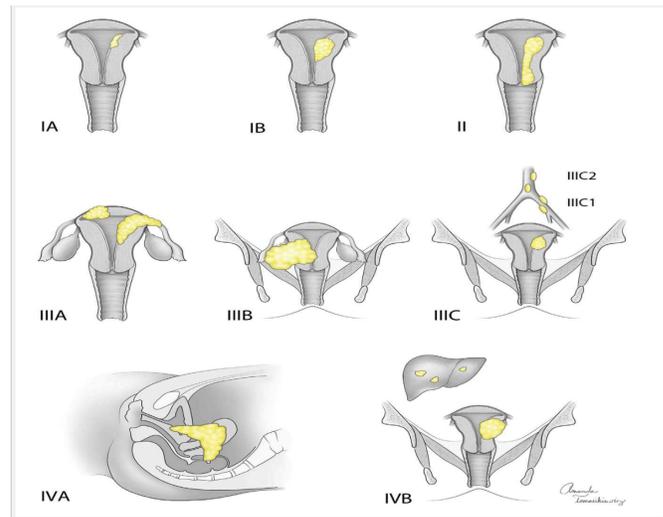
Menurut pedoman French National Cancer Institute (FNCI), penentuan stadium dilakukan berdasarkan pemeriksaan klinis dan pencitraan, termasuk MRI. Jika MRI dikontraindikasikan, maka CT-Scan abdomen pelvis dan USG pelvis dapat dipertimbangkan. PET-CT dapat dipertimbangkan jika diduga stadiumnya III-IV. Antigen Ca-125 tidak termasuk bagian dari proses penentuan stadium, akan tetapi dapat dipertimbangkan apabila dicurigai Stadium III-IV.¹⁰ Kadar Ca-125 pada serum juga bermanfaat dalam pertimbangan pemilihan jenis operasi. Kadar Ca-125 pre operasi > 40 U/ml bisa menjadi indikasi untuk limfadenektomi paraaorta dan seluruh pelvis pada saat penentuan stadium berdasarkan operasi, tanpa adanya bukti metastasis.² Menurut pedoman European Society for Medical Oncology (ESMO), evaluasi prabedah yang harus dilakukan adalah :foto thoraks, USG transvagina, pemeriksaan darah lengkap, fungsi hati dan ginjal. Pemeriksaan CT-Scan abdomen diindikasikan untuk mendeteksi penyebaran ekstrapelvis. Pemeriksaan MRI kontras paling baik untuk mendeteksi keterlibatan serviks.¹¹

Stadium

International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) menyarankan penggunaan pembedahan sebagai cara menentukan stadium karsinoma korpus uteri. Penentuan stadium dengan cara ini juga dapat mengenali faktor prediktor yang dapat memprediksi prognosis 5 tahun pasien dengan lebih baik dan menentukan terapi ajuvan terbaik bagi pasien.

Penentuan stadium secara pembedahan pada kanker endometrium harus meliputi lavase peritoneal untuk pemeriksaan sitologi, biopsi semua lesi yang men-

curigakan dengan eksplorasi pelvis dan abdominal, histerektomi radikal, salpingooforektomi bilateral dan diseksi KGB pelvis dan paraaorta bilateral.⁴ Uterus diperiksa untuk menentukan ukuran tumor, kedalaman invasi miometrium, stroma servikal dan ekstensi glandular. Semua KGB pelvis dan paraaorta yang mencurigakan harus diperiksa patologinya.^{4,12} Penentuan stadium dapat dilihat pada Tabel 1,2 serta Gambar 1.



Gambar 1. Ilustrasi penentuan stadium kanker endometrium.²

Radioterapi

Radioterapi memegang peranan penting dalam tatalaksana kanker endometrium. Radioterapi seringkali digunakan sebagai terapi ajuvan pasca pembedahan atau sebagai terapi definitif untuk pasien yang inoperabel secara medis atau yang mengalami rekurensi lokal. Teknik radioterapi yang diberikan mencakup brakiterapi dan atau radiasi eksterna.

Dalam beberapa tahun terakhir, cukup banyak studi yang membandingkan keunggulan masing-masing teknik. Karena sebagian besar pasien kanker endometrium terdiagnosa pada stadium dini, maka terapi utamanya adalah dengan pembedahan dan radioterapi sebagai ajuvan. Maka dari itu, studi yang telah dilakukan paling sering terkait peran radioterapi sebagai ajuvan pasca operasi dan karya ilmiah ini akan lebih menitikberatkan peran radiasi pada keadaan tersebut.

Pada pasien pasca bedah, pilihan tatalaksananya adalah observasi, brakiterapi intravaginal, dan radiasi eksterna pelvis.^{13,14} Beberapa uji klinis telah

Tabel 1. Perbandingan penentuan stadium kanker endometrium berdasarkan FIGO tahun 1988 dan 2009.⁴

Stadium (1988)	Stadium (2009)	Deskripsi
I	I	Tumor terbatas pada endometrium.
I A-B	I A	Tumor menginvasi <50% ketebalan endometrium.
I C	I B	Tumor menginvasi >50% ketebalan endometrium.
II	II	Tumor menginvasi stroma jaringan pengikat serviks tapi tidak meluas keluar uterus
II A	-	Keterlibatan endoserviks saja
II B	-	Invasi stroma serviks
III	III	Penyebaran lokal dan atau regional tumor
III A	III A	Invasi tunika serosa dan atau adneksa
III B	III B	Metastasis ke vagina atau parametrium
III C	III C	Metastasis ke KGB pelvis dan atau paraaorta
-	III C1	Metastasis ke KGB pelvis
-	III C2	Metastasis ke KGB paraaorta dengan atau keterlibatan KGB Pelvis
IV A	IV A	Invasi mukosa buli dan atau rectum
IV B	IV B	Metastasis jauh, termasuk intraabdomen dan atau KGB inguinal

Keterangan : hasil pemeriksaan sitologi peritoneum harus dilaporkan bersama dengan stadium, akan tetapi berdasarkan pedoman FIGO tahun 2009 sitologi positif tidak mempengaruhi penentuan stadium. Pada pedoman FIGO tahun 1988, sitologi positif masuk kategori Stadium IIA.⁴

Tabel 2. Pembagian derajat keganasan histopatologi kanker endometrium.²

Derajat Keganasan	Deskripsi
Derajat 1	Diferensiasi baik, pola pertumbuhan padat atau nonskuamosa atau nonmorula jumlahnya $\leq 5\%$
Derajat 2	Diferensiasi menengah, pola pertumbuhan padat atau nonskuamosa atau nonmorula jumlahnya 6-50%
Derajat 3	Diferensiasi buruk, pola pertumbuhan padat atau nonskuamosa atau nonmorula jumlahnya $>50\%$

menggunakan klasifikasi stadium dan stratifikasi risiko terbaru FIGO tahun 2009, tetapi beberapa masih ada yang menggunakan pedoman tahun 1988.¹⁵ Klasifikasi stadium serta derajat keganasan telah dijabarkan sebelumnya pada Tabel 1 dan Tabel 2, sedangkan stratifikasi risiko berdasarkan FIGO tahun 2009 dibagi lagi seperti di bawah ini.¹⁵

- Risiko rendah : Stadium IA Derajat 1-2.
- Risiko menengah: Stadium IA Derajat 3, atau Stadium IB Derajat 1-2
- Risiko tinggi : Stadium IB Derajat 3 dan di atasnya.

Mayoritas pasien kanker endometrium memiliki risiko rendah hingga menengah (55%) atau menengah tinggi (30%). Hanya 15% yang memiliki risiko tinggi.¹⁷ Kesintasan 5 tahun pada pasien risiko menengah adalah 80-85%.¹⁶ Dua uji klinis besar, yaitu *Post Operative*

Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma (PORTEC-1) dan yang dilakukan oleh Gynecologic Oncology Group (GOG-99) pada pasien kanker endometrium Stadium 1 pasca operasi, membandingkan peran radiasi eksterna dan observasi. Hasil dari penelitian ini adalah bahwa radiasi eksterna secara signifikan mengurangi laju kekambuhan lokoregional, baik pada vagina, pelvis, maupun keduanya. Kedua uji ini juga menghasilkan pembagian kelompok risiko yang menunjukkan penurunan risiko absolut dari rekurensi lokoregional pasca radiasi eksterna.

Pada PORTEC-1, faktor risiko utama dari rekurensi adalah invasi lebih dari setengah myometrium, histologi Derajat 3, dan usia lebih dari 60 tahun. Untuk dapat dikategorikan menjadi risiko menengah-tinggi, maka harus memiliki setidaknya 2 dari 3 faktor risiko tersebut. Pasien dengan kategori menengah-tinggi ada-

lah yang paling mendapatkan manfaat dari radiasi eksternal, yaitu penurunan angka rekurensi 5 tahun dari 23% menjadi 5%.¹⁵ Selengkapnya mengenai pembagian kategori risiko ini dapat dilihat di Tabel 3.

Hasil penelitian GOG-99 menunjukkan bahwa pemberian ajuvan radiasi eksternal menghasilkan penurunan *hazard ratio* sebanyak 58% dari rekurensi kumulatif 4 tahun, pada kelompok kategori risiko menengah-tinggi. Ajuvan radiasi eksternal juga menurunkan rekurensi lokal pada kelompok ini, dari 13% menjadi 5%. Pada kelompok risiko rendah-menengah, radiasi eksternal juga menurunkan angka kekambuhan, meski tidak sebesar pada risiko menengah-tinggi, yaitu dari 5-6% menjadi 2%.^{16,17}

Dari hasil kedua uji klinis tersebut, diketahui bahwa penurunan risiko kekambuhan yang terutama adalah pada risiko kekambuhan di vagina. Kekambuhan di vagina menyumbang 75% dari seluruh kekambuhan lokoregional pada kelompok observasi. Meski mengurangi angka kekambuhan, radiasi tidak memperbaiki kesintasan maupun probabilitas metastasis jauh. Dasar pertimbangan apakah perlu untuk memberikan radiasi eksternal pada pasien dapat dilihat pada Tabel 3.

Pasien dengan risiko menengah-tinggi (berdasarkan PORTEC-1 atau GOG-99) direkomendasikan untuk diberikan ajuvan radiasi pasca operasi. Selain indikasi seperti yang tercantum pada Tabel 3, secara keseluruhan indikasi untuk dilakukan radiasi eksternal pelvis pada umumnya terdiri dari keterlibatan KGB, derajat keganasan, kedalaman dari invasi miometrium penyebaran ekstra uterin dan histologi.⁸

Radiasi eksternal

Radiasi eksternal memiliki peran pada kanker endometrium stadium dini yang telah dihisterektomi, atau yang tidak memungkinkan atau menolak untuk dioperasi. Teknik radiasi yang diberikan bervariasi, bisa dengan teknik konvensional maupun dengan konformal 3 dimensi (3D-CRT) atau *Intensity Modulated Radiation Therapy* (IMRT).

Teknik konvensional radiasi eksternal pada kasus kanker endometrium menurut Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) merupakan radiasi eksternal seluruh pelvis/ *Whole Pelvis Radiation Therapy* (WPRT) dengan 4 lapangan foton. Teknik ini memaparkan sebagian besar isi rongga pelvis, termasuk usus halus pada dosis yang diresepkan. Meski dengan dosis total yang tidak terlalu tinggi (45-50 Gy), masih ada risiko kerusakan usus halus sebesar 5-15%.¹⁸ Teknik yang lebih konformal, yaitu IMRT, diharapkan dapat mengurangi efek samping radiasi, terutama pada pasien pasca operasi. Studi awal menunjukkan bahwa IMRT mengurangi dosis yang diterima usus halus sebesar 30-60% dari dosis yang diresepkan, dan diperhitungkan dapat mengurangi efek samping akut dan kronis di traktus gastrointestinal.¹⁸ Meski demikian, kurva isodosis yang sangat konformal dan sempit pada daerah volume target menimbulkan kekhawatiran meningkatnya risiko area penyebaran subklinis yang tidak mendapat dosis adekuat serta kemungkinan rekurensi pada daerah di luar lapangan penyinaran.¹⁸

Saat ini, studi multisenter yang membandingkan kedua teknik ini, yaitu RTOG 0418, baru mencapai Fase II.¹⁸ Pada studi ini, sebanyak 43 perencanaan IMRT pasien kanker endometrium Stadium I-IIIC dianalisis, dengan

Tabel 3. Perbandingan kriteria risiko menengah-tinggi pada pasien kanker endometrium Stadium 1 berdasarkan PORTEC-1 dan GOG-99.¹⁶

Risiko	PORTEC-1	GOG-99
Usia	> 60 tahun	Lihat keterangan di bawah
Derajat Keganasan	3	2-3
Invasi Myometrium	> 50%	> 66%
Invasi Limfovaskular	-	Ada
Risiko Menengah-Tinggi	Memiliki minimal 2 dari 3 faktor risiko di atas	Semua usia, 3 faktor risiko di atas. Usia > 50, minimal 2 faktor risiko di atas. Usia > 70, 1 faktor risiko di atas.

hasil sementara IMRT pada pasien kanker endometrium mampu laksana dengan panduan delineasi yang tepat dan *Quality Assurance* (QA) tersentralisasi.¹⁸

Radiasi eksterna konvensional

Simulasi lapangan pelvis konvensional menggunakan struktur anatomi tulang pelvis sebagai patokan untuk menentukan lapangan radiasi. Pasien berbaring di meja simulator dalam posisi supinasi dan dipasang balon kateter dengan kontras, penanda di rektum dan vagina. Pemberian kontras oral atau intravena dapat berguna untuk visualisasi dari usus.¹⁹

Batas lapangan simulasi adalah sebagai berikut :⁷

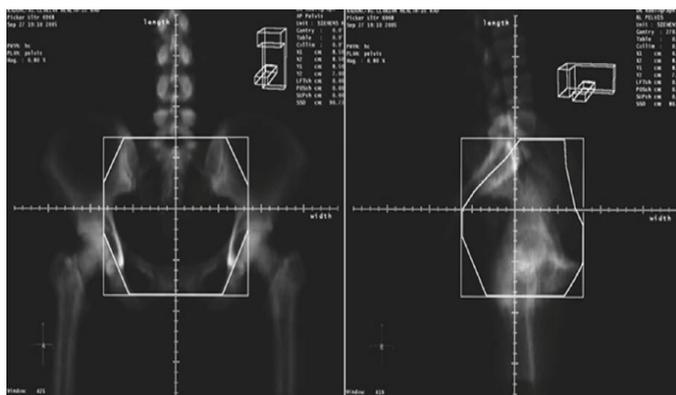
a) Lapangan Anterior-Posterior (AP) :

- Superior : antara tulang vertebra Lumbal 4 dan 5 (pada keterlibatan KGB iliaka komunis, batas atas dinaikkan setinggi Lumbal 3-4).
- Inferior : jika vagina tidak terlibat dibawah foramen obturator, jika vagina terlibat dibawah tuberositas ischium.
- Lateral : 2 cm dari *bony pelvis*.

b) Lapangan lateral:

- Superior dan inferior sama seperti lapangan anterior posterior.
- Anterior : anterior sampai simfisis pubis.
- Posterior : antara vertebra Sacrum 2 dan Sacrum 3 (atau 2 cm posterior dari perluasan tumor).

Jika didapatkan keterlibatan KGB paraorta/KGB pelvis bagian atas, maka dilakukan radiasi paraorta dengan lapangan radiasi *extended-field*.⁷ Pada lapangan radiasi *extended field*, batas atas setinggi atas Vertebra Lumbal 1.⁷ Dosis radiasi pasca operasi yang diberikan berkisar 45-50 Gy (1,8-2 Gy/fraksi).



Gambar 2. Lapangan enyinaran *whole pelvis* AP dan Lateral.⁷



Gambar 3. Lapangan penyinaran *extended field*.⁷

Radiasi eksterna 3 Dimensi Konformal dan IMRT

Data yang didapatkan dari beberapa studi terdahulu yang membandingkan lapangan radiasi konvensional dengan data limfangiogram, pengukuran intraoperatif, ataupun peletakan klip bedah, menunjukkan bahwa penentuan lapangan radiasi berdasarkan penanda anatomi ternyata kurang baik atau suboptimal menentukan lokasi KGB.²⁰ Penggunaan CT-Scan untuk delineasi dapat menggantikan peran limfogram untuk lokalisasi KGB.

Observasi dibandingkan dengan radiasi eksterna

Studi PORTEC-1 merandomisasi 715 pasien pasca HTSOB untuk dilakukan observasi saja atau diradiasi eksterna. Pasien yang diinklusi termasuk yang berada pada stadium IB (FIGO 1998) Derajat II dan III serta Stadium IC Derajat I dan II. Pasien dengan Stadium IB Derajat I dan IC Derajat III dieksklusi karena radiasi ajuvan dianggap tidak diindikasikan pada Stadium IB Derajat I dan kebanyakan dokter tidak memberikannya pada Stadium IC Derajat III. Tidak dilakukan pemeriksaan KGB dan dosis radiasi eksterna pelvis yang diberikan adalah 46 Gy dan 2 Gy/fraksi. Setelah 5 tahun, terdapat perbedaan bermakna yang mendukung pemberian radiasi eksterna dibandingkan observasi saja (rekurensi sebesar 4% pada yang diberikan ajuvan radiasi eksterna dibandingkan dengan 14% pada yang observasi saja; $p < 0.001$).⁴

Kesintasan hidup keseluruhan (*overall survival*) tidak berbeda pada kedua grup (81% pada grup radiasi dibandingkan 85% pada grup observasi), akan tetapi komplikasi pada yang diberikan radiasi eksterna pelvis lebih tinggi secara bermakna (25% dibandingkan 6%, $p < 0.0001$). Sebagai tambahan, banyak diantara pasien

yang mengalami kekambuhan lokal setelah dioperasi saja ditatalaksana dengan radioterapi definitif dan hasilnya baik.⁴

Uji klinis kedua yang dilakukan adalah GOG-99. Pada studi ini, terdapat 190 pasien Stadium IB hingga IIB (Derajat I sampai III) yang semuanya menjalani HTSOB, *pelvic washing*, dan pemeriksaan KGB lalu dirandomisasi menjadi kelompok observasi dan radiasi eksterna pelvis dengan dosis 50.4 Gy (1.8 Gy/fraksi). Setelah 2 tahun, terdapat perbedaan bermakna pada laju relaps, dengan kelompok yang diberikan radiasi eksterna ajuvan memiliki angka relaps lebih rendah (3% dibandingkan 12%; $p = .007$). Insidens rekurensi vagina setelah 2 tahun sebanyak 1,6% pada kelompok radiasi dan 7,4% pada kelompok observasi. Tidak terdapat perbedaan bermakna pada *overall survival* setelah 4 tahun, akan tetapi terdapat lebih banyak komplikasi pada pasien yang diberikan juga radiasi eksterna pelvis.

Secara umum, indikasi untuk radiasi eksterna pelvis tergantung dari faktor risiko kekambuhan pelvis, pada umumnya terdiri dari keterlibatan KGB, derajat keganasan, kedalaman dari invasi miometrium penyebaran ekstra uterin dan histologi. Indikasi spesifik dari brakiterapi setelah HTSOB bergantung kepada berbagai faktor resiko untuk kekambuhan vagina, yang biasanya terdiri dari stadium, derajat keganasan, kedalaman dari infiltrasi miometrium, invasi dari servik, histologi dan batas sayatan.⁴ Terdapat perbedaan rekomendasi dari berbagai pusat onkologi internasional, yang selanjutnya dibahas.

Observasi dibandingkan dengan brakiterapi intravaginal

Berdasarkan studi PORTEC-2 pada kanker endometrium stadium dini, diketahui bahwa radiasi eksterna pelvis dapat menjadi berlebihan bagi banyak pasien yang menderita kanker endometrium stadium dini pasca operasi. Oleh karena itu, rekomendasi terapi harus diberikan sesuai masing-masing individu. Ketika memutuskan untuk merekomendasikan observasi, radiasi eksterna pelvis, atau brakiterapi intravaginal, faktor kemungkinan rekurensi pada pelvis dan atau vagina harus dipertimbangkan. Dalam kaitan dengan rekurensi vagina, data dari uji klinis acak menunjukkan brakiterapi intravaginal saja dapat cukup mengontrol potensi penyebaran mikroskopik pada vagina.⁴

Vagina merupakan satu-satunya lokasi rekurensi pada 15 dari 21 pasien (71,4%) pada studi GOG-99 dan 37 dari 51 pasien (72,4%) pada PORTEC-1, menjadikan vagina tempat yang paling sering mengalami kegagalan terapi. Dalam GOG-99, 12 dari 13 pasien dengan rekurensi vagina pada kelompok observasi diterapi dengan radiotherapy *salvage*, dan pengamatan selanjutnya menunjukkan 5 dari 13 pasien tersebut meninggal karena kanker endometrium.⁴

Tidak seluruh pasien pasca HTSOB mendapatkan tambahan manfaat dari brakiterapi intravaginal. Yang mendapat tambahan manfaat dari radiasi adalah yang memenuhi kriteria menengah-tinggi seperti rekomendasi GOG-99 dan juga PORTEC (lihat Tabel 3). Meski demikian, PORTEC-2 tidak menjelaskan peran brakiterapi intravaginal pada pasien yang memiliki faktor risiko tetapi tidak memenuhi syarat untuk dimasukkan kedalam risiko menengah-tinggi. Telah diketahui sebelumnya bahwa pasien dengan risiko menengah-tinggi memiliki tingkat rekurensi 5-6% dan dapat diturunkan menjadi kurang dari 2% dengan penambahan brakiterapi. Studi ini juga mengesampingkan histopatologi yang jarang, seperti *clear cell*. Oleh karena itu, penilaian untuk pemberian ajuvan brakiterapi sebaiknya dilakukan kasus per kasus dan disesuaikan dengan keadaan penderita. Demikian juga perlu didiskusikan berasama pasien, jika menurut mereka toksisitas vagina tersebut sebanding dengan penurunan kemungkinan rekurensi lokal, maka tetap perlu dipertimbangkan pemberian ajuvan pada pasien stadium awal yang tidak memenuhi syarat risiko menengah-tinggi (Tabel 3).¹⁶

Radiasi eksterna pelvis dibandingkan dengan brakiterapi intravaginal

Pada studi PORTEC-2, sebanyak 427 patients dirandomisasi menjadi kelompok radiasi pelvis ($n = 214$) atau brakiterapi intravaginal ($n = 213$). Pasien yang dimasukkan adalah Stadium (FIGO 1988) IB Derajat 3 dan berusia >60 tahun, IC Derajat 1 dan 2 dan berusia >60 tahun, dan IIA Derajat 1 dan 2 dari semua umur tetapi memiliki invasi myometrium <50%. Pada pembedahan, pasien menjalani HTSOB, bilas pelvis, dan pengangkatan KGB pelvis atau paraaorta yang mencurigakan. Studi ini menjadikan rekurensi vagina sebagai hasil akhir primer dan membandingkan efek samping pada pasien yang diterapi brakiterapi

intravaginal (VBT) HDR 3X7 Gy atau LDR 30 Gy pada kedalaman 0,5 cm saja, atau radiasi eksterna pelvis 46 Gy saja.⁴

Hasilnya ternyata tidak ada perbedaan bermakna pada tingkat rekurensi 5 tahun vagina (1,8% pada ajuvan VBT dibandingkan 1,6% pada radiasi eksterna saja, $p=0.74$). Meski demikian, terdapat perbedaan bermakna pada toksisitas gastrointestinal. Melihat angka rekurensi yang mirip pada kelompok VBT dan radiasi eksterna, tetapi ada peningkatan efek samping pada kelompok radiasi eksterna, maka pada pasien kanker endometrium Stadium I dengan risiko menengah-tinggi, terapi ajuvan yang direkomendasikan adalah brakiterapi intravaginal saja.¹⁶

Penentuan volume target pada brakiterapi

Target dari penyinaran adalah mukosa vagina dari punctum vagina, termasuk didalamnya parut operasi, dan untuk sebagian penulis keseluruhan panjang dari dinding vagina. Akan tetapi, sekitar 90% dari kekambuhan terjadi pada punctum vagina dan hanya 10% terjadi pada bagian distal, terutama di regio periuretra. Titik acuan adalah 5 mm di bawah permukaan vagina.²¹ Berdasarkan data patologi anatomi, 95% dari aliran limfatik vagina terletak pada kedalaman 3 mm dari permukaan vagina, sehingga harus dipastikan kedalaman 3 mm ini masuk dalam target volume.¹⁶ Permukaan mukosa harus kontak langsung terhadap permukaan aplikator. Ketebalan dinding vagina (2-8 mm) dapat menjadi pertimbangan, terutama jika dinding sangat tipis, karena akan memberikan efek dosis pada dinding depan rektum. Perhatian khusus harus diberikan pada punctum vagina dengan permukaan dan bentuk yang iregular setelah pembedahan. Jika ada parut tebal atau jarak tertentu antara aplikator dan mukosa, titik acuan disesuaikan secara individual, tetapi lokasi punctum vagina yang berdekatan secara langsung dengan usus harus tetap dipertimbangkan.²¹

Kloetzer dkk.,¹⁶ menyebutkan bahwa dari 108 pasien yang diberikan VBT pada panjang yang bervariasi, yaitu : apeks, setengah proksimal, serta keseluruhan vagina tidak menunjukkan perbedaan bermakna pada kesintasan maupun rekurensi, dan memberikan kesimpulan bahwa meradiasi kanal vagina proksimal sudah cukup. Perdebatan masih ada mengenai panjang dan ketebalan vagina optimal yang harus dicakup dalam target radiasi.

Jenis VBT yang digunakan, baik HDR maupun LDR, bergantung pada masing-masing institusi dan preferensi praktisi. Terdapat beberapa keuntungan HDR dibandingkan LDR, diantaranya berkurangnya eksposur radiasi bagi staf, tidak memerlukan rawat inap di ruang yang aman dan terproteksi radiasi, tidak ada imobilisasi yang terlalu lama yang bisa menyebabkan terjadinya tromboemboli, serta kenyamanan pasien yang lebih baik. Demikian juga, HDR terbukti 22% lebih hemat dari segi ekonomi, dibandingkan LDR berdasarkan studi yang telah dilakukan.¹⁶

Mallinckrodt Institute di Washington, Amerika mempublikasikan studinya yang menyatakan bahwa tidak ada perbedaan kontrol lokal maupun kesintasan pada kedua jenis VBT ini. Studi *American Brachytherapy Society* (ABS) menyebutkan dosis yang paling sering digunakan adalah 7 Gy x 3 fraksi pada kedalaman 0,5 cm, dan jika dikombinasi dengan radiasi eksterna, maka dosis yang tersering adalah 5,5 Gy x 3 fraksi pada kedalaman 0,5 cm, meski dosis yang digunakan pada masing-masing pusat layanan radioterapi bisa bervariasi.¹⁶

Berdasarkan rekomendasi GEC ESTRO, *Clinical Target Volume* (CTV) untuk brakiterapi vagina adalah punctum vagina dan dinding vagina yang bersebelahan dengan sepertiga atas vagina, memberikan rerata panjang vagina yang diradiasi sepanjang 3-5 cm.²² Sebagai tambahan, MRI atau CT sebaiknya dilakukan pada saat aplikator terpasang di tempatnya.²¹ American Brachytherapy Society merekomendasikan penentuan dari ketebalan dinding uterus menggunakan CT, MRI atau USG. MRI memberikan informasi tambahan mengenai kedalaman dari miometrium dan invasi servik.²¹ Perhatian khusus perlu diberikan pada pasien yang histopatologinya papiler atau sel jernih, atau yang hasil operasinya menunjukkan invasi limfovaskular positif. Pada pasien-pasien ini, biasanya dilakukan penyinaran hingga seluruh panjang vagina, oleh karena adanya risiko rekurensi.²²

Teknik brakiterapi

Aplikator standar untuk brakiterapi vagina pada kasus pasaca operasi adalah:²¹

- a. Aplikator silinder (diameter 20-40mm) dan panjang (2,5-10cm).
- b. 2 ovoid dengan ukuran yang berbeda dengan 1 saluran pada tiap ovoid



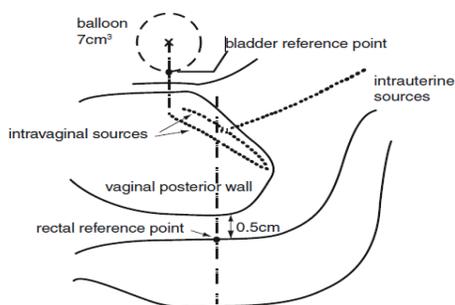
Gambar 4. Gambar Aplikator Silinder.⁷

Aplikator ovoid memiliki keuntungan secara teoritis (mengesampingkan toksisitas), yaitu membatasi dosis pada apeks vagina serta memungkinkan penggunaan kassa untuk mendorong buli dan rectum dari daerah yang akan diradiasi. Sayangnya, belum ada data yang membandingkan profil toksisitas dari berbagai aplikator seperti ovoid dan silinder.¹⁶

Secara garis besar, toksisitas VBT bergantung kepada dosis total, laju dosis, fraksinasi, dan panjang vagina yang diradiasi. Penelitian Sorbe dan Smeds menggunakan HDR VBT menunjukkan bahwa peningkatan dosis per fraksi meningkatkan toksisitas ke buli dan rectum, serta meningkatkan risiko atrofi serta pemendekan vagina. Komplikasi juga meningkat seiring semakin panjang vagina yang diradiasi.^{16,23}

Batasan dosis yang direkomendasikan adalah sebagai berikut dan cara penentuannya dapat dilihat di Gambar 5.^{7,22}

- Mukosa vagina bagian atas 150 Gy, Mukosa vagina 1/3 tengah 80-90 Gy, mukosa vagina bagian bawah 60-70 Gy.
- Kegagalan fungsi ovarium 5-10 Gy. Sterilisasi dengan dosis 2-3 Gy.
- Usus halus < 45-50,4 Gy. Pada brakiterapi, dosis titik Buli < 75 Gy dan rectum <70 Gy berdasarkan perencanaan 2 dimensi.



Gambar 5. Titik Referensi Buli dan Rektum berdasarkan ICRU 38.²¹

Brakiterapi intravaginal sebagai booster dari radiasi eksterna.

Pada beberapa penelitian mengenai VBT sebagai *booster* radiasi, hasilnya menunjukkan keluaran yang cukup baik, yaitu rekurensi pelvis bervariasi dari 0,3%-4% dan rekurensi vagina dari 0-2,7%. Akan tetapi, manfaat klinis dari penambahan VBT dari radiasi eksterna tidak terlihat, karena angka kontrol lokal terhadap pelvis dan vagina serta kesintasan hampir sama. Fraksinasi yang direkomendasikan adalah radiasi eksterna 45 Gy ditambah VBT HDR 6 Gy x 3 pada permukaan vagina atau radiasi eksterna 50,4 Gy ditambah VBT HDR 6 Gy x 2 pada permukaan vagina. Keduanya ekuivalen dengan dosis 70 Gy brakiterapi LDR. Pemberian tambahan VBT setelah radiasi eksterna dapat dipikirkan pada pasien yang memiliki keterlibatan serviks atau risiko tinggi lain (seperti patologi anatomi yang lebih malignan).¹⁶

Brakiterapi intravaginal dan kemoterapi

Saat ini, masih berlangsung uji klinis Fase III GOG-249, yang merandomisasi 301 pasien kanker endometrium stadium dini menjadi kelompok VBT dan kemoterapi (CT) dengan 3 siklus karboplatin/paklitaksel dan 300 pasien radiasi eksterna pelvis (sebagai kontrol). Pasien yang diinklusi adalah Stadium I (menurut GOG) dengan risiko menengah-tinggi, Stadium II, atau Stadium I-II dengan histopatologi karsinoma papiler serosa uteri (UPSC) atau *clear cell carcinoma* (CCC). Histologinya termasuk 71% tipe endometrioid, 15% UPSC dan 5% CCC. Angka kesintasan 2 tahun adalah 93% dengan radiasi eksterna pelvis dan 92% dengan VBT ditambah CT. Terdapat 3 dan 5 rekurensi vagina pada kelompok VBT+CT dan kelompok radiasi eksterna. Tidak ada perbedaan bermakna secara statistik pada kedua kelompok ini, dan dapat disimpulkan bahwa VBT+CT tidak lebih superior dibandingkan radiasi eksterna sebagai ajuvan. Meski demikian, beberapa penulis masih merekomendasikan VBT dengan CT untuk pasien Stadium I dengan histologi yang berisiko tinggi, meski KGB-nya negatif.¹⁶

Toksisitas dan pencegahannya

Pembedahan yang dilanjutkan dengan radiasi telah dihubungkan dengan efek samping gastrointestinal (GI, berupa diare atau inkontinensia fekal), genitourinari

(GU, berupa sistitis dan inkontinensia uri), serta fraktur pelvis yang lebih sering dan lebih berat dibandingkan pembedahan saja.¹⁶

Profil toksisitas VBT berbeda dengan radiasi eksterna, karena VBT memberikan dosis yang lebih konformal pada tumor dan dosis yang minimal ke *organ at risk* sekitarnya seperti uretra dan rektum. Pemberian VBT juga memberikan toksisitas kronis (stenosis dan atrofi vagina, striktur uretra, fistula rektovagina) yang lebih rendah dibandingkan radiasi eksterna.¹⁶

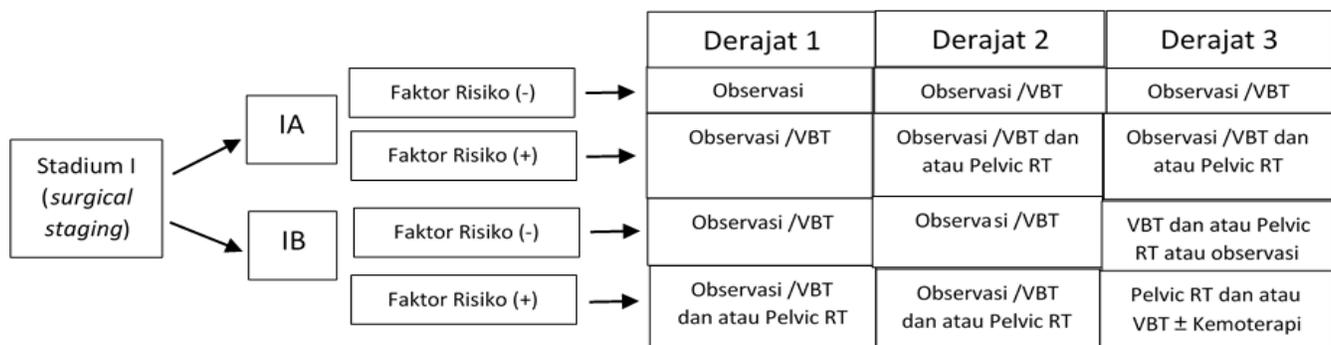
Analisis kualitas hidup (QoL) 15 tahun dari studi PORTEC-1 menunjukkan bahwa meski angka toksisitas derajat tinggi jumlahnya sedikit, wanita yang diterapi dengan radiasi eksterna mengalami toksisitas GI dan GU yang lebih banyak. Setelah diteliti lebih lanjut di PORTEC-2, tampak juga bahwa toksisitas GI dan GU lebih banyak pada kelompok radiasi eksterna, terutama terkait diare dan inkontinensia fekal. Yang menarik juga, tidak ada perbedaan bermakna terkait fungsi seksual antara pasien VBT maupun radiasi eksterna, meski atrofi vagina lebih banyak ditemukan pada kelompok VBT (35%) dibandingkan radiasi eksterna (15%).¹⁶

Efek samping lain yang jarang namun cukup ditakuti adalah *Second Primary Malignancy* (SPM). Analisis oleh Brown dkk.,¹¹ menunjukkan penurunan angka SPM sebanding dengan penurunan volume jaringan yang diradiasi pada pasien kanker endometrium. Rasio peningkatan risiko SPM adalah 0,92 dengan observasi saja (tanpa ajuvan pasca operasi), dengan VBT saja 0,97, dengan radiasi eksterna saja 1,10, dengan radiasi eksterna 1,22, dan 1,09 dengan radioterapi jenis apapun. Terdapat peningkatan risiko terjadi kanker buli dari 1,25% dengan tanpa ajuvan menjadi 2,14% dengan VBT ($p=0,006$).^{16,24}

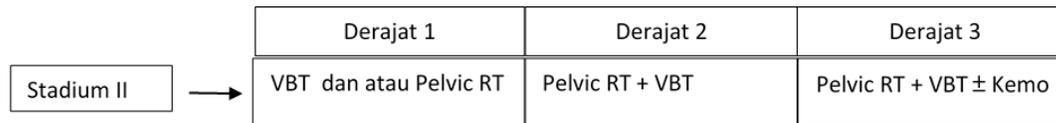
Untuk pencegahan dan deteksi dini toksisitas, diperlukan *follow up* rutin dan anamnesis sesuai kemungkinan efek samping yang ada. Beberapa praktisi di Eropa melakukan pengukuran panjang vagina dengan USG sebelum radiasi untuk dibandingkan dengan pasca radiasi dan dapat mendeteksi pemendekan vagina. Penelitian Brunner dkk.,¹⁶ menunjukkan bahwa meski aktivitas seksual meningkat pasca radiasi dan VBT, tetapi kualitasnya menurun. Sorbe dan Smeds menunjukkan bahwa mempertahankan koitus pasca radiasi mengurangi risiko pemendekan vagina. Bahng dkk.,¹⁶ melaporkan bahwa penggunaan dilator vagina selama radiasi menunjukkan dilatasi vagina secara rutin mengurangi stenosis vagina. Penggunaan yang disarankan adalah 3 kali seminggu setelah VBT. Terapi lainnya adalah dengan estrogen vagina yang terbukti melawan atrofi vagina pada wanita pasca menopause. Meski demikian, perannya pada atrofi pasca radiasi belum diteliti secara luas, meski beberapa uji awal menunjukkan hasil yang baik.

Rekomendasi terapi berdasarkan pedoman internasional

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) menyusun panduan berdasarkan seluruh uji klinis yang disebutkan di atas. Faktor risiko berdasarkan pemeriksaan histopatologi pasca operasi meliputi: derajat histopatologi tinggi, invasi myometrium dalam, invasi limfovaskuler, dan histologi selain Tipe 1, sedangkan faktor risiko pasien yang perlu dipertimbangkan juga adalah usia, ukuran tumor, dan keterlibatan segmen uteri bawah.²⁵ Panduan dari NCCN tersebut disajikan pada Gambar 6 dan Gambar 7.



Gambar 6. Bagan tatalaksana kanker endometrium Stadium I sesuai hasil temuan operasi menurut NCCN.²⁵



Gambar 7. Bagan tatalaksana kanker endometrium Stadium II sesuai hasil temuan operasi menurut NCCN.²⁵

Pada kelompok pasien yang tidak dimasukkan dalam studi PORTEC 1 dan 2, yaitu IB Derajat III (FIGO 2009), terapi ajuvan dengan brakiterapi saja pada kelompok ini belum dipastikan cukup. Pada kelompok pasien ini, juga dipertimbangkan pemberian kemoterapi ajuvan, yang studinya (PORTEC-3) masih berlangsung. Data awal penelitian ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna pada kesintasan antara kelompok yang diberikan ajuvan kemoterapi (carboplatin+paclitaxel), tetapi toksisitas akut ternyata lebih banyak pada kelompok yang diberikan kemoterapi.²⁵

Sebagai perbandingan, *European Society of Medical Oncologist* (ESMO) juga menyusun panduan. Dalam panduannya, menyebutkan bahwa faktor yang berhubungan dengan risiko tinggi rekurensi adalah : sub tipe histologi (diluar Tipe 1), histologi Derajat 3, invasi myometrium $\geq 50\%$, invasi limfovaskular (LVSI), metastasis KGB, dan tumor dengan diameter > 2 cm. Berdasarkan penentuan faktor risiko ini, ESMO menyusun panduan terapi ajuvan kanker endometrium yang dapat dilihat pada Tabel 4. Panduan ESMO dan NCCN relatif mirip. Perbedaan ada pada pasien IB De-

rajat III, yang secara tegas menurut ESMO sebaiknya diterapi dengan radiasi eksterna pelvis yang dikombinasikan dengan kemoterapi. Perbedaan lain adalah pada IA Derajat 2, ESMO masih merekomendasikan observasi, sementara NCCN masih mempertimbangkan VBT jika ada faktor prognostik buruk.¹¹

Kelemahan lain dari studi PORTEC-1 dan PORTEC-2 adalah dieksklusinya histopatologi Tipe 2 dari penelitiannya. Kelompok FNCI Perancis mengakomodir kelemahan ini, dan menyusun pedoman yang telah memasukkan jenis histopatologi (Tipe 1 atau Tipe 2) sebagai pertimbangan pemilihan terapi dan dapat dilihat di Tabel 5.

Kesimpulan

Oleh karena sebagian besar kanker endometrium ditemukan pada stadium dini, maka terapi utamanya adalah dengan pembedahan. Setelah pembedahan, maka terapi ajuvan yang dipilih harus mempertimbangkan banyak hal dan dapat bervariasi pada masing-masing individu. PORTEC dan GOG-99 membagi pasien Stadium dini ke dalam kelompok risiko rendah dan menengah tinggi. Rekomendasi yang diberikan

Tabel 4. Rekomendasi ESMO untuk terapi ajuvan kanker endometrium.¹¹

Stadium	Terapi
IA, Derajat 1-2	Observasi
IA, Derajat 3	Observasi atau VBT. Jika ada faktor prognostik buruk, dapat dipertimbangkan radiasi pelvis dan tambahan kemoterapi.
IB, Derajat 1-2	Observasi atau VBT. Jika ada faktor prognostik buruk, dapat dipertimbangkan radiasi pelvis dan tambahan kemoterapi.
IB, Derajat 3	Radiasi Eksterna. Jika ada faktor prognostik buruk, dapat dikombinasikan dengan kemoterapi.
Stadium II	Radiasi Pelvis dan VBT. Jika Derajat 1-2, invasi myometrium $< 50\%$, LVSI (-), dan operasi adekuat, maka VBT saja. Jika ada faktor prognostik buruk, kemoterapi +/- radioterapi.
Stadium III-IV	Kemoterapi. Jika KGB + maka sekuensial dengan radioterapi, jika sudah metastasis, radioterapi paliatif dilakukan setelah kemoterapi.

Tabel 5. Rekomendasi FNCI untuk terapi ajuvan kanker endometrium.¹⁰

Stadium	Risiko	Terapi Ajuvan
Stadium IA, Tipe 1, Derajat 1-2	Rendah	Observasi /VBT (jika ada keterlibatan miometrium). EBRT tidak direkomendasikan. KMT tidak direkomendasikan
Stadium IA, Tipe 1, Derajat 3 dan Stadium IB, Tipe 1, Derajat 1-2	Menengah	VBT saja. Pemberian EBRT tidak direkomendasikan. KMT tidak direkomendasikan.
Stadium IB, Tipe 1, Derajat 3; Stadium IA-B, Tipe 2, Stadium I dengan LVSI +.	Tinggi	EBRT ± VBT. KMT tidak direkomendasikan kecuali pada yang Tipe 2.

adalah observasi saja, brakiterapi intravaginal saja, atau radiasi eksterna dilanjutkan brakiterapi, atau kemoterapi. Studi yang mempelajari manfaat pemberian kemoterapi saat ini masih berlangsung

Pemberian radiasi (baik dengan kemoterapi maupun tidak) pada pasien kanker endometrium stadium dini memberikan manfaat kontrol lokal dengan toksisitas yang masih dapat diterima. Brakiterapi intravaginal memberikan toksisitas yang lebih rendah dibandingkan dengan radiasi eksterna pelvis. Meski memiliki manfaat

secara teoritis, keunggulan aplikator ovoid belum dapat dibuktikan, karena belum ada uji klinis acak yang membandingkan keduanya. Batasan panjang vagina yang diradiasi juga masih menjadi perdebatan, karena tidak ada perbedaan kesintasan maupun rekurensi diantara masing-masing panjang vagina yang diradiasi. Pertimbangan khusus diberikan untuk yang histopatologinya jarang, maka direkomendasikan untuk diradiasi pada seluruh panjang vagina.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ferri FF. 2015 Ferri's Clinical Advisor. New York : Elsevier; 2015.p.667-90.
2. Dowdy, S. Mariani A, Lurain JR. Chapter 35: Uterine Cancer. In: Berek JS (ed).Berek and Novak's Gynecology. 15th Edition. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins;2012.p.4773-5016.
3. Schorge, JO. Chapter 33 : Endometrial Cancer. In : Hofmann BL, et.al (ed). Williams Gynecologic Oncology. 2nd Edition. New York: Mcgraw Hill; 2012. p.3668-73.
4. Cardenes HR, Look K, Michael H, Cerezo L. Chapter 67 : Endometrium. In :Halperin EC, Perez CA, Brady LW (ed). Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. Fifth Edition. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins;2012.p.1629-49.
5. World Health Organisation. World Cancer Factsheet. August 2012. Diunduh dari: http://publications.cancerresearchuk.org/downloads/product/CS_FS_WORLD_A4.pdf.
6. Bakkum-Gamez, JN. Current issues in the management of endometrial cancer. Mayo Clin Proc. 2008;83(1):97-112.
7. Beyzadeoglu M, Ebruli C, Ozyigit G. Gynecological Cancers. In: Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C (ed). Basic Radiation Oncology. Berlin: Springer Verlag; 2010. p. 447-60.
8. Creasman WT. Adenocarcinoma of the Uterus. In: Creasman WT, Disaia PJ. Clinical Gynecologic Oncology. 7th ed. St. Louis: Mosby Elsevier; 2007. p. 147-84.
9. Chu CS, Lin LL, Rubin SC. Cancer of the uterine body. In: Devita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA (ed). Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p.1544-62.
10. Querleu D, et.al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients With Endometrial Cancer in France, Recommendations of the Institut National du Cancer and the Socie'te' Francaise d'Oncologie Gynecologique. Int J Gynecol Cancer 2011;21: 945-50).
11. Colombo N, et. al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology.2013; 24 Supp 6: Svi33-vi38.

12. Alektiar KM. Chapter 70 : Endometrium. In : Halperin EC, Perez CA, Brady LW (ed). Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. Sixth Edition. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p.1629-49.
13. Chan JK, Wu H, Cheung MK, et al. The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer. *Gynecol Oncol* 2007;106(2):282-88.
14. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(23):1707-16.
15. Morneau, M. Adjuvant treatment for endometrial cancer: Literature review and recommendations by the Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). *Gynecol Oncol* 2013; 131: p.231- 40.
16. Harkenrider MM, Block AM, Siddiqui ZA, Small Jr W. The Role of vaginal cuff brachytherapy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015;136 (2): 365-72.
17. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. *Lancet* 2000;355:1404-11.
18. Jhingran A, Winter K, Portelance L, Miller B, Salehpour M, Gaur R, Souhami L, Small W Jr, Berk L, Gaffney D. A phase II study of intensity modulated radiation therapy to the pelvis for postoperative patients with endometrial carcinoma: radiation therapy oncology group trial 0418. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(1):e23-8.
19. Mehta, KJ, Thawani N, Mutyala S. Endometrial Cancer. In: Lu JJ, Brady LW, editor. *Decision Making in Radiation Oncology Volume 2*. Berlin: Springer Verlag ;2011. p.641-60.
20. Guo S, Ennis RD, Bhatia S, Trichter F, Bashist B, Shah J, Chadha M. Assessment of nodal target definition and dosimetry using three different techniques: implications for re-defining the optimal pelvic field in endometrial cancer. *Radiat Oncol* 2010; 27:55-9.
21. Potter R, Gerbaulet A, Meder CH. Endometrial Cancer. In: Gerbaulet A, Puller R, Mazon JJ, Meertens H, Umbergen EV. *The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy*. Brussels: ESTRO; 2002. p. 365-401.
22. Bermudez RS, Huang K, Hsu IC. Endometrial Cancer. In: Hansen EK, Roach M, editor. *Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology*. 2nd ed. Berlin: Springer Verlag; 2010. p. 513-526.
23. Sorbe B, Horvath G, Andersson H, et al. External pelvic and vaginal irradiation versus vaginal irradiation alone as postoperative therapy in medium-risk endometrial carcinoma—a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(3):1249-55.
24. Viswanathan AM, Petereit DG. Chapter 9: Gynecologic Brachtherapy. In: Devlin PM (ed.). *Brachytherapy applications and technique*. Philadelphia : Lippincott Williams Wilkins; 2007. p. 224-66.
25. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Uterine Neoplasm. Version 2.2015. Diunduh dari: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf.