



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Laporan Kasus

PERAN RADIOTERAPI PADA KARSINOMA NEUROENDOKRIN JENIS KARSINOMA SEL KECIL PADA SERVIKS

Sugandi Hartanto, H.M. Djakaria

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

Abstrak / Abstract

Informasi Artikel

Riwayat Artikel

- Diterima Desember 2015
- Disetujui Desember 2015

Alamat Korespondensi:

dr. Sugandi Hartanto

E-mail: gandi1982@yahoo.com

Karsinoma sel kecil serviks merupakan varian tumor sel kecil ekstrapulmoner yang jarang ditemukan dan sangat agresif. Karsinoma jenis ini ditemukan pada <2% dari seluruh keganasan serviks dan umumnya tidak berdiferensiasi. Karsinoma sel kecil dihubungkan dengan prognosis yang buruk dan memiliki kejadian metastasis jauh yang tinggi. Kesintasan 5 tahun untuk stadium lokal lanjut sekitar 10-23%, dan hanya 1-9% untuk stadium lanjut (metastasis jauh). Tatalaksana optimal untuk penyakit ini, khususnya pada stadium lanjut, masih belum tegak sepenuhnya. Hanya saja, sudah disepakati bahwa pendekatan terapi multimodal (operasi, kemoterapi, radioterapi) memberikan hasil yang lebih baik. Kami melaporkan suatu kasus, seorang wanita 43 tahun dengan karsinoma sel kecil serviks stadium IVB dengan metastasis paru.

Kata kunci : karsinoma sel kecil serviks, tatalaksana multimodalitas, kemoterapi, radioterapi, radiasi eksterna, kemoradiasi

Small cell carcinoma of the cervix is a rare and aggressive variant of extra-pulmonary small cell tumors. This carcinoma of cervix compromise less than 2% of all cervical carcinomas and it is known to be highly undifferentiated. It is associated with poor prognosis and characterized by high incidence of distant metastases. The 5-years overall survival rate for locally advanced ranges from 10-23%, and only 1-9% for advanced stage (distant metastases). An optimal therapeutic approach to this rare disease, especially of advanced stage, has not yet clearly defined. However, it has been generally accepted that multimodality treatment (surgery, chemotherapy, radiotherapy) yields better result. We report a case of 43 year old female with clinical stage IVB (lung metastases) of small cell carcinoma of the cervix.

Keywords: *small cell carcinoma of the cervix, multimodality treatment, chemotherapy, radiotherapy, irradiation, chemoradiation*

Hak Cipta ©2016 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Neuroendocrine carcinoma (NEC) pada serviks dilaporkan pertama kali pada tahun 1957. Insidensnya sangat jarang, diperkirakan <2% dari keseluruhan karsinoma serviks. *Neuroendocrine carcinoma* merupakan sebuah kelompok histologi yang terdiri dari *small cell carcinoma* (Karsinoma Sel Kecil - KSK), *large cell carcinoma*, *typical carcinoid* dan *atypical carcinoid*.¹

Hingga saat ini, protokol pengobatan yang efektif untuk karsinoma neuroendokrin masih serupa dengan

protokol untuk *squamous cell carcinoma* serviks yang meliputi pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi.^{2,3}

Small cell carcinoma/karsinoma sel kecil (KSK) merupakan keganasan yang umumnya terjadi di paru KSK memiliki sifat yang agresif, dan biasanya berhubungan dengan penyebaran yang cepat. KSK juga bisa berasal dari organ selain paru-paru. Hal ini dilaporkan pertama kali oleh Duguid dan Kennedy yang menemukan *small cell carcinoma* pada kelenjar getah bening mediastinum pada tahun 1930. Sejak saat itu, KSK dilaporkan dapat terjadi pada berbagai tempat

yang berbeda, yang paling sering di saluran cerna, saluran urogenitalia, dan kepala leher.⁴

Sama halnya seperti KSK pada paru, KSK pada serviks bersifat agresif dan memiliki prognosis buruk. Berbeda dengan karsinoma sel skuamosa, KSK pada serviks biasanya tidak hanya terbatas pada serviks saat terdiagnosis pertama kali, namun sering sudah menjalar ke tulang, otak, paru dan hati.⁵

Tinjauan umum

1. Epidemiologi karsinoma sel kecil

Karsinoma sel kecil pada serviks merupakan penyakit yang sangat jarang, diperkirakan kurang dari 1% dari keseluruhan keganasan pada serviks. Laporan terdahulu menyebutkan kelainan ini lebih sering terjadi pada wanita usia tua (50 tahun), namun data terakhir menunjukkan kecenderungan insidens pada usia yang lebih muda.⁶ Diperkirakan terdapat 1000 kasus baru karsinoma sel kecil ekstrapulmoner (KSKEP) setiap tahunnya di Amerika Serikat, yang merupakan 2,5-5% dari keseluruhan karsinoma sel kecil. Distribusi usia sangat luas terutama mempengaruhi pasien usia menengah, dengan lebih dari 70% pasien usia diatas 50 tahun, dengan puncak insidens pada dekade ketujuh. KSKEP pada genitalia wanita adalah pengecualian, dengan mayoritas dari KSK muncul pada wanita muda.^{3,4,7-9}

2. Histopatologi

Berdasarkan klasifikasi histologi dari WHO, karsinoma sel kecil termasuk dalam kelompok tumor neuroendokrin. Tumor neuroendokrin sendiri terbagi menjadi: *carcinoid*, *atypical carcinoid*, *small cell carcinoma*, dan *large cell neuroendocrine carcinoma*.¹⁰ KSK serviks bisa timbul dengan latar belakang KSS *in-situ* atau ada dengan komponen KSS. KSKEP menunjukkan adanya kedua komponen ultrastruktural baik epitel primitif maupun differensiasi neuroendokrin. Sel tumor menunjukkan organel sitoplasma sedikit dengan sesekali proses pemanjangan sitoplasma, granul neurosekretori jarang, dan desmosomes antar sel tersebar jarang. Granula neurosekretori jarang ditemui pada kebanyakan tumor ini.⁹

Imunofenotip KSKEP mendukung dua differensiasi, epitel dan primitif neuroendokrin. Tumor bereaksi dengan penanda epitel yang umum seperti *cytokeratin*

koktail spectrum luas dan antigen membran epitel. KSKEP dapat menunjukkan immunoreaktivitas dengan penanda neuroendokrin umum seperti *neuron-specific enclose (NSE)*, neurofilamen, synaptophysin, leu 7, dan *chromogranin A*. Dari penanda tersebut, *chromogranin A*, protein yang ditemukan pada granula neurosekretori, adalah penanda differensiasi neuroendokrin yang paling spesifik. Namun kepadatan granula neurosekretori rendah pada KSKEP. *Chromogranin A* juga merupakan penanda yang kurang sensitif, dengan banyak penelitian yang melaporkan tingkat reaktivitasnya kurang dari 50%. Berbagai hormon seperti serotonin, peptida usus vasoaktif, dan hormon adrenokortikotropik juga telah terdeteksi di KSKEP. KSKEP menunjukkan tingkat proliferasi tinggi, sebagaimana dibuktikan dengan penanda imunohistokimia untuk MIB-1 dan *proliferating cell nuclear antigen (PCNA)* dari suatu penelitian *flowcytometri* fase S.⁹

3. Etiologi dan patogenesis

Berbagai faktor dianggap sebagai kofaktor (faktor yang menyertai) terjadinya karsinoma serviks antara lain: multiparitas, merokok, kontrasepsi hormonal, penyakit hubungan seksual, dan faktor nutrisi.¹¹ Sekitar 63% pasien KSKEP adalah perokok. Namun tidak bisa disimpulkan adanya korelasi positif merokok dengan kejadian KSK.^{2,3}

Proses terjadinya KSK ekstrapulmoner sendiri masih belum jelas. Ada beberapa teori yang merumuskan hal tersebut. Herrington dkk.,¹² melaporkan KSK neuroendokrin berhubungan dengan infeksi HPV 18 tapi tidak secara eksklusif mengandung HPV tipe ini. Tidak adanya ekspresi *pRb* mendukung hipotesis hilangnya fungsi protein ini berhubungan dengan fenotip neuroendokrin. Tidak adanya hubungan terbalik antara imunoreaktivitas *p53* dan *pRb* diperkirakan mempengaruhi deregulasi kontrol siklus sel jika dibandingkan karsinoma serviks bukan sel kecil. Hal ini berperan pada perilaku agresif KSK.

Masumoto dkk.,¹³ melaporkan terdapat overekspresi p16^{INK4a} pada KSK serviks. KSK yang memiliki perilaku yang sangat agresif secara klinis berkaitan dengan infeksi HPV, terutama HPV 18. Dengan adanya overekspresi p16^{INK4a} dan infeksi HPV 18 pada KSK, maka dapat diperkirakan bahwa inaktivasi protein Rb oleh protein E7 HPV 18 berhubungan dengan karsinogenesis KSK seperti halnya inaktivasi protein Rb oleh

protein E7 HPV 16 pada karsinogenesis karsinoma sel skuamous. Kejadian tersebut yang mendukung perilaku dari KSK.

4. Diagnosis

Manifestasi penyakit umumnya berupa perdarahan pervagina yang abnormal dan menyerupai karsinoma sel skuamusa, biasanya tidak bisa untuk membedakan keduanya. Eksudasi dari *discharge* dan nyeri serta massa pada pelvis bisa muncul pada stadium lanjut.¹⁴⁻¹⁶ Rata-rata usia saat diagnosis adalah 50 tahun berbeda dengan 52 tahun untuk KSS. Sekitar 41% pasien dengan stadium I dibandingkan 51% untuk KSS, namun KSK memiliki insiden metastasis kelenjar getah bening yang lebih tinggi. Juga tampaknya terdapat risiko yang lebih besar untuk menyebar melalui darah dan aliran limfatik.¹⁵

Pemeriksaan histopatologi pulasan Papanicolaou rutin (Paps Smear) adalah metode yang relatif tidak sensitif dan tidak spesifik untuk mendeteksi KSK serviks. Diagnosis spesifik KSK serviks dengan Papanicolaou sulit ditegakkan sebab KSK serviks dapat menyerupai gambaran sel-sel inflamasi, servisititis folikuler, sel-sel endometrium, adenokarsinoma endoserviks, karsinoma sel skuamusa tipe sel kecil, limfoma non Hodgkin, dan neoplasma lainnya.¹

Penanda imunohistokimia merupakan alat untuk membantu diagnosis dan diagnosis banding KSK serviks. Penanda yang umumnya digunakan berupa penanda epitel seperti *cytokeratin* (PCK), *epithelial membrane antigen* (EMA) and *carcinoembryonic antigen* (CEA), dan penanda neuroendokrin, seperti *neurological endocrine neuron-specific enolase* (A/Sf), *chromogranin A* (CgA), *synaptophysin* (Syn) dan *neural cell adhesion molecule* (A/CAM). Hingga saat ini tidak ada penanda yang sensitif dan spesifik.¹⁶ Pemeriksaan p53, p16, p14, dan cyclin D1 mungkin dapat membantu. Terakumulasinya p16 di KSK serviks, dimungkinkan akibat infeksi HPV. Inaktivasi p14 cukup tinggi dan angka deteksi p53 menyerupai kanker serviks tipe histologi lain.^{6,15}

Pemeriksaan pencitraan yang diperlukan untuk penentuan stadium adalah foto thorax dan pemeriksaan untuk evaluasi kernungkinan obstruksi ureter. Foto thoraks merupakan pemeriksaan rutin untuk mendeteksi metastasis paru, meskipun probabilitasnya rendah (5%).¹⁷

Meskipun pencitraan kelenjar getah bening (KGB) tidak merupakan keharusan, namun keterlibatan KGB mempengaruhi kesintasan secara signifikan. Tatalaksana pasien kadangkala dimodifikasi jika ada kecurigaan maupun terbukti keterlibatan KGB pelvis, paraaorta, dan atau supraklavikula. Oleh karena itu, CT, MRI atau PET semakin banyak digunakan akhir-akhir ini untuk menilai KGB.¹⁷

Gambaran MRI dari KSK serviks nonspesifik karena intensitas sinyal tumor ini rendah pada T-1 dan tinggi pada T-2. Namun terdapat kecenderungan penampakan yang homogen dengan tepi yang ireguler. Akan tetapi hal ini masih sulit untuk membedakan KSK serviks dengan jenis karsinoma yang lain. Namun jika dibandingkan dengan jenis karsinoma serviks yang lain, KSK serviks lebih sering disertai dengan limfadenopati yang luas dan invasi ke parametrium. Yang dkk.,¹⁸ melaporkan 71% pasien menunjukkan gambaran invasi parametrium dan 86% pasien terdapat limfadenopati. Bahkan pada ukuran tumor yang kecil (<4 cm), insiden invasi parametrium cukup tinggi (60%) dan limfadenopati (80%). Hal ini sesuai dengan perilaku KSK yang agresif.¹⁸

5. Stadium

Penentuan Stadium KSK serviks sama halnya seperti karsinoma serviks pada umumnya menggunakan sistim Stadium FIGO yang berdasarkan hasil pemeriksaan klinis.¹⁹ Masih banyak perdebatan dan diskusi mengenai pengelolaan KSK serviks. Oleh karena KSKEP merupakan kelainan yang relatif jarang yang menyerupai perilaku *small cell lung carcinoma* (SCLC) dalam hal respon terapi dan pada kesintasan, maka beberapa literatur menyarankan penggunaan protokol yang sama dengan SCLC untuk penatalaksanaan KSKEP.³

Pada SCLC dengan presentasi penyakit yang umumnya sudah stadium lokal lanjut, maka kemoterapi dengan radiasi adalah pengobatan yang dipilih. Pada SCLC yang penyakit masih lokal, umumnya operasi memiliki peran yang kecil. Untuk stadium penyakit yang masih lokal terbatas kemoterapi dan radiasi radikal adalah standar. Pendekatan ini telah membantu merumuskan pengelolaan KSK serviks.¹⁵

Pada KSK serviks, kelangsungan hidup rata-rata jauh lebih buruk dibandingkan untuk KSS, kesintasan hidup

lima tahun 36% vs 71%. Pasien dengan stadium lanjut, jarang akan bertahan lebih dari satu tahun sampai 18 bulan. Hal ini tidak akan cocok dengan hasil yang optimal dalam konsep SCLC. Sehingga konsep SCLC untuk penatalaksanaan kanker yang langka ini perlu didiskusikan dan ditelaah lagi.¹⁵

6. Tatalaksana

Pada saat ini belum ada pendekatan yang optimal untuk KSK serviks. Pilihan terapi untuk lokoregional berupa operasi atau radioterapi saja telah terbukti kurang efektif. Pasien yang mendapat inisiasi kemoradiasi yang agresif memperlihatkan hasil yang lebih baik, meskipun belum inkonklusif.¹

A). Stadium Lokal

Karena kebanyakan kasus jarang diidentifikasi sebagai KSK serviks pada awalnya, maka pasien akan dirujuk ke ginekologis sebagai KSS. Jika penyakit ini didiagnosis sebagai stadium IA atau IB, IIA, maka manajemen operasi primer akan disarankan. Oleh karena itu hal pertama adalah perlu menentukan apakah penyakit terlokalisir atau ekstensif. Jika ukuran tumor lebih besar dari 4 cm, baru akan dirujuk untuk kemoradiasi kemoterapi.¹⁵ Cohen dkk.,²⁰ melaporkan histerektomi radikal masih merupakan terapi primer untuk stadium dini.

Kemoterapi neo-ajuvan perlu dipertimbangkan untuk mengurangi ukuran tumor (*downsize*) dan dapat digunakan jika ada penundaan operasi primer atau kemoradiasi. Meskipun pada KSS, pemberian kemoterapi neo-ajuvan belum terbukti dan pada KSK serviks masih sedikit buktinya.^{15,21}

Tumor kecil (<4cm) harus dipertimbangkan untuk histerektomi radikal dan diseksi kelenjar getah bening pelvis, diikuti dengan kemoterapi dan radiasi baik bersamaan atau berurutan. Terapi ajuvan dengan modalitas kemoterapi dan radiasi. Tidak ada uji *randomized* yang mendukung ini, tetapi dalam suatu seri penelitian kecil, didapatkan ketika kemoterapi pasca-operasi itu tidak dilakukan, ada peningkatan angka kekambuhan dan kebanyakan pasien meninggal dalam jangka waktu 3 tahun. Sebaliknya, ketika kemoterapi diberikan, angka kekambuhan jauh lebih rendah dan kesintasan hidup lebih baik, namun ada risiko kegagalan lokal yang lebih besar.¹⁵

Kemoterapi ajuvan diberikan minimal sebanyak empat

siklus kemoterapi. Pilihan rejimen yang diberikan biasanya seperti apa yang digunakan dalam SCLC. Chan melaporkan bahwa *vincristin*, *doxorubicin* dan *cyclophosphamide* atau *cisplatin* dan *etoposide* adalah terapi ajuvan efektif setelah histerektomi. Saat ini baik *cisplatin* atau *carboplatin* dan *etoposide* digunakan. Rejimen lain juga digunakan tetapi tampaknya *carboplatin* dan *etoposide* yang memberikan hasil yang terbaik.^{15,20}

Lim dkk.,²² melaporkan sebuah kasus KSK serviks IB dengan metastasis KGB pelvis multipel termasuk KGB iliaka komunis, yang berhasil ditatalaksana dengan pendekatan multimodalitas meliputi histerektomi radikal, limfadenektomi pelvis/paraaorta, dan kemoterapi kombinasi *cisplatin-etoposide* dan radiasi pelvis ajuvan, dengan tidak ditemukannya bukti rekurensi setelah follow-up 54 bulan.

Suatu tinjauan di New York menemukan hanya 17 pasien KSK serviks dalam 17 tahun, mayoritas (72%) menjalani histerektomi radikal dan diseksi kelenjar, dan 22% menjalani radiasi definitif primer, sebelas RT saja dan satu kemoradiasi konkoman. Kemoradiasi diberikan dalam bentuk *cisplatin* dan *etoposide* dengan radiasi dan diikuti oleh dua siklus kemoterapi lagi. Stadium dan perluasan penyakit adalah prognosis faktor yang utama. Untuk semua pasien diperkirakan *progression free survival (PFS)* dan kesintasan adalah 22% dan 30%, dengan median waktu untuk *PFS* 9 bulan dan kesintasan 14 bulan. Namun untuk stadium dini 1 dan 2, waktu untuk *PFS* adalah 10 bulan dibandingkan dengan 4 bulan untuk stadium lanjut, di mana tidak ada penyintas jangka panjang. Hasil keseluruhan yang relatif buruk paling mungkin disebabkan jangka waktu pengumpulan dan pengobatan yang lama.¹⁵

Siva²³ pada ASCO 2006 melaporkan pengalaman dua senter di Skotlandia. Sebanyak 21 pasien yang memenuhi syarat untuk analisis dengan median usia 33 tahun (kisaran 22-74). Sembilan pasien dengan FIGO IB, 3 dengan 2A dan 4 dengan 2B, 3 dengan 3B, dan 2 dengan metastasis. Operasi dilakukan pada 13 pasien (11 histerektomi radikal/ limfadenektomi pelvis, 1 radikal histerektomi dan 1 histerektomi total abdominal). Kemoterapi diberikan kepada 16 pasien (Neo-ajuvan 6, Ajuvan 9, konkuren 3). Empat belas pasien menerima kemoterapi kombinasi *platinum* dan *etoposide* Satu pasien menerima kombinasi nonplatinum. Empat belas menerima radioterapi (10 radiasi pelvis

dan brakiterapi, 3 radiasi pelvis saja, 1 saja brakiterapi, 2 radiasi profilaksis kranial). Dua pasien meninggal karena penyakit progresif tidak lama setelah diagnosis tanpa pengobatan anti-kanker apapun, dua pasien bebas penyakit setelah *follow up* 40 dan 53 bulan, dan satu hilang *follow up* 7 tahun setelah diagnosis. Tujuh masih hidup setelah median *follow up* 40 bulan (kisaran 17-90). Median kesintasan adalah 28 bulan dan kesintasan tiga tahun adalah 45%. Hasil ini diyakini dikarenakan penggunaan kombinasi terapi agresif, yaitu operasi, kemoterapi dan radioterapi.^{15,23}

Hasil terbaik dalam literatur terakhir disebutkan berasal dari kombinasi operasi, radiasi dan kemoterapi. Kontrol pelvis melalui histerektomi radikal secara umum kurang bermanfaat untuk pasien KSK serviks, dan seharusnya hanya dibatasi pada stadium awal dan tanpa metastasis KGB yang nyata. Beberapa laporan awal menyarankan bahwa radiasi saja lebih baik daripada operasi, tapi ini telah dikalahkan oleh pendekatan gabungan modalitas.^{15,21-25}

B). Stadium Ekstensif / Lokal Lanjut

Ukuran tumor yang besar mungkin tidak cocok untuk operasi sehingga mungkin harus ditatalaksana dengan kemoterapi di awal. Hal ini serupa dengan prinsip pengobatan SCLC.^{15,17} Pada kasus stadium lokal lanjut, terapi kemoradiasi dianggap sebagai terapi modalitas terbaik didalam penanganan kanker serviks. Kemoradiasi ini akan memberikan kontrol lokal yang baik. Cohen dkk.¹⁵ mendokumentasikan kesintasan hidup diatas 5 tahun pada pasien KSK dengan stadium IIB, IIIA dan IIIB, 40%, 35% dan 26%.

Pada kasus *extra pelvic disease*, kemoterapi primer adalah pengobatan terpilih. PET CT cenderung menjadi alat yang penting dalam penentuan Stadium dan pemeriksaan PET CT serial dapat memberikan informasi prognosis penyakit.^{15,26}

Agen kemoterapi kombinasi yang digunakan sama dengan pengobatan SCLC, seperti kombinasi *cisplatin* atau *carboplatin* dengan *etoposide*. Kemoterapi diberikan sampai dengan 6 siklus dengan pengawasan dan diperlukan scan dengan interval tiap 3 siklus untuk menilai respon. Pasien kemudian akan dipertimbangkan apakah akan dilakukan histerektomi radikal atau radiasi radikal atau terapi modalitas keduanya. PET CT ini merupakan pemeriksaan pencitraan pilihan yang perlu dilakukan sebelum memilih tindakan operasi radikal.

Operasi tidak dilakukan jika terdapat *extra pelvic disease*.¹⁵

Meskipun tumor ini dapat menunjukkan sensitivitas yang tinggi terhadap kemo-atau radiasi, kekambuhan dini sering terjadi dan terkait dengan pola penyakit yang agresif dan biasanya letal. Pasien yang mengalami kekambuhan paling tidak mungkin untuk diselamatkan. Pada suatu penelitian penyakit yang ekstensif umumnya kurang dari 20% masih hidup. pada 3 tahun. Angka kejadian kekambuhan pertama di para aorta <5%, karenanya, beberapa Dokter Ginekologi Onkologi melakukan limfadenektomi pada saat operasi awal.^{15,26}

7. Prognosis

Pasien dengan KSKEP sendiri biasanya memiliki angka kesintasan yang pendek, dan sering mengalami metastasis jauh pada awal penyakit. Namun angka metastasis otaknya lebih sedikit bila dibandingkan dengan SCLC.^{7,18-20}

Galanis dkk.,³ melaporkan kesintasan angka bebas penyakit dan kesintasan 3 tahun sekitar 26% dan 38%, sedangkan kesintasan 5 tahun hanya sekitar 13%, hal ini membuktikan KSKEP merupakan penyakit yang fatal.³

Studi yang dilakukan Cohen dkk. mendapatkan bahwa stadium dini (awal) merupakan salah satu faktor prognosis yang independen.⁷ Adanya metastasis kelenjar getah bening juga merupakan faktor prognosis yang buruk. Kemoterapi *platinum/etoposide* dan *vincristine/doxorubicin/cyclophosphamide* dikaitkan dengan peningkatan kelangsungan hidup meningkat.^{7,20}

Seperti kebanyakan kanker lainnya, prognosis kanker jenis ini tergantung pada stadium kanker pada saat diagnosis. Penelitian terhadap wanita dengan NEC serviks, 71% dari pasien didiagnosis pada stadium awal (stadium I-IIA), 24% didiagnosis stadium lokal lanjut (stadium IIB-IVA), dan 4% dengan didiagnosis dengan metastasis jauh (stadium IVB).⁹

Ketika melihat pasien yang didiagnosis pada semua stadium, kelangsungan hidup lima tahun untuk NEC serviks lebih buruk apabila dibandingkan dengan jenis kanker serviks lain yang lebih umum (36 vs 60-70%).¹⁵ Dalam studi yang sama, kesintasan 5 tahun adalah 37%

bagi mereka dengan stadium I-IIA dibandingkan 9% bagi mereka dengan stadium yang lebih lanjut. Penelitian lain menunjukkan, tingkat kesintasan untuk stadium I adalah 42%, stadium II 19%, stadium III 10% dan stadium IV 23%.¹⁴

Tampaknya prognosis karsinoma neuroendokrin sel kecil yang berasal dari leher rahim lebih baik daripada yang berasal dari paru.²³⁻²⁶ Seperti disebutkan di atas, tingkat kelangsungan hidup lima tahun untuk pasien dengan stadium awal NEC serviks berkisar 19-42%, dan tingkat kelangsungan hidup untuk kanker paru stadium terbatas adalah sekitar 10%. Hal yang sama ditemukan pada tingkat kelangsungan hidup bagi mereka dengan kanker serviks stadium lanjut adalah sekitar 10-23%, sedangkan tingkat kelangsungan hidup yang sebanding untuk kanker yang primernya berlokasi di paru adalah 1-2%.¹⁶

Delalogue dkk.,²⁵ melaporkan hanya dua dari 10 pasien dengan KSK neuroendokrin serviks yang masih hidup pada bulan ke 13 dan 53 setelah pengobatan, baik itu operasi, radiasi, dan kemoterapi kombinasi *cisplatin/etoposide*. Dan dua dari 10 pasien mengalami metastasis jauh selama menjalani terapi radiasi.

Ilustrasi kasus

Seorang wanita usia 43 tahun, dikirim dari Departemen Obstetri dan Ginekologi ke Departemen Radioterapi RSCM pada tanggal 17 Desember 2014 dengan diagnosis kanker serviks stadium IIIB (FIGO) pro kemoradiasi. Pasien mengeluh keluar darah sedikit dari jalan lahir setelah berhubungan sejak Juni 2014. Kemudian pasien berobat ke spesialis kandungan di RS Bogor, dikatakan tumor. Pasien tidak berobat hingga September 2014, Pasien mengeluh perdarahan lagi setelah berhubungan, kali ini darah yang keluar lebih banyak. Pasien ke RS Bogor kembali dikatakan Kanker Serviks stadium IIIB, kemudian dirujuk ke RSCM. Pasien datang ke RSCM November 2014. Tidak ditemukan keluhan lainnya yang bermakna.

Pada pemeriksaan fisik status generalis tidak didapatkan kelainan. Pemeriksaan fisik status lokalis didapatkan massa eksofitik di portio, tampak besar berbenjol-benjol, berwarna putih kecoklatan, disertai flour albus, namun tidak tampak perdarahan aktif. Massa menginfiltrasi 1/3 vagina distal hingga 1 cm dari introitus, berukuran 5 cm (LL) x 6 cm (AP) x 5 cm (CC), dengan

parametrium kanan dan kiri kaku sampai dinding panggul. Pada pemeriksaan colok dubur, tidak didapatkan massa intralumen rektum. Tidak didapatkan pembesaran kelenjar getah bening inguinal, supraklavikula, dan colli kanan dan kiri.

Pemeriksaan USG ginekologi, tanggal 19 November 2014 menunjukkan pembesaran serviks berukuran 5 x 5,5 x 5,8 cm suspek maligna. Tidak dijumpai lesi metastasis di hepar, pembesaran KGB paraorta, hidronefrosis, efusi pleura, maupun asites. Pada pemeriksaan foto thoraks, tanggal 24 November 2014 didapatkan nodul di kedua lapangan paru sugestif metastasis. Pemeriksaan rektoskopi dan sistoskopi tidak didapatkan infiltrasi ke rektum maupun buli. Pemeriksaan patologi anatomi jaringan biopsi tanggal 16 November 2014, didapatkan hasil histologik tumor sesuai dengan *small cell carcinoma* berdiferensiasi sedang, kemungkinan tumor neuroendokrin.

Pasien didiagnosis dengan karsinoma serviks stadium IVB dengan metastasis paru. Pasien direncanakan mendapat kemoterapi 6 siklus dan radiasi eksterna. Pasien telah mendapat kemoterapi neoajuvan 2 siklus, kemudian, pasien melanjutkan terapi radiasi. Radiasi eksterna dilakukan dengan teknik konvensional lapangan *whole pelvic* AP-PA dengan batas-batas lapangan sebagai berikut :

- Batas atas : spatium intervertebra L4-L5
- Batas bawah : minimal 2 cm di bawah batas terbawah tumor yang sudah ditandai dengan marker.
- Lateral : 1,5-2 cm dari *pelvic brim*

Sejak pemeriksaan pasca 5 (lima) kali radiasi eksterna sudah tidak ada keluhan perdarahan dari jalan lahir dan didapatkan ukuran tumor mengecil. Pada kontrol pasca 25 kali radiasi eksterna didapatkan massa eksofitik berbenjol-benjol di portio, konsistensi kenyal-keras, ukuran 1,5x1,5x1 cm, parametrium lemas, dan dinding vagina licin

Diskusi

KSK serviks merupakan jenis patologi sel ganas yang berhubungan erat dengan tingkat kesintasan hidup yang buruk.¹⁶ Hal ini sesuai dengan perjalanan penyakit KSK yang cepat, agresif dan seringkali dijumpai penyebarannya pada organ lain seperti pada pasien di kasus ini. (Awalnya pasien didiagnosis karsinoma serviks stadium IIIB).

Presentasi biasanya dengan perdarahan vagina abnormal dan seperti pada kanker sel skuamosa, biasanya tanpa ada fitur yang membedakan. Rata-rata usia saat diagnosis adalah 50 tahun meskipun begitu, laporan kasus terbaru menunjukkan bahwa adanya kecenderungan perubahan angka kejadian ke usia muda saat diagnosis seperti pada kasus ini yang didapatkan usia muda terdiagnosis KSK.^{4,6}

KSK serviks memiliki insiden metastasis kelenjar getah bening yang lebih tinggi. hal ini dikarenakan KSK serviks memiliki risiko yang lebih besar untuk menyebar melalui darah dan aliran limfatik.^{2-4,16,18,20} Sehingga sangat mungkin bahwa stadium klinis berdasarkan sistem FIGO akan cenderung menjadi *understaging*. Untuk itu diperlukan pemeriksaan radiologis untuk mendapatkan penilaian yang lebih baik mengenai kondisi lokal dan regional tumor.

Pasien pada awalnya direncanakan kemoradiasi, namun pada pelaksanaannya hanya mendapat kemoterapi 2 kali (September-Oktober 2014). Hal ini, disebabkan, karena penurunan kondisi umum setiap kali pemberian kemoterapi.

Pasien ini mendapatkan radiasi eksterna 25 kali (Desember 2014 – Januari 2015) dan sejak fraksi ke 5 sudah didapatkan pengecilan ukuran tumor dari 5 cm x 6 cm x 5 cm dan pada akhir fraksi ke 25 ukurannya didapatkan sekitar 1,5 cm x 1,5 cm x 1 cm. Hal ini sesuai dengan sifat KSK yang radiosensitif. Namun adanya residu tumor yang besar mungkin diakibatkan ukuran tumor yang *bulky* sebelum radiasi dan sifat KSK yang memiliki angka proliferasi yang sangat tinggi. Sehingga mungkin radiasi saja tidak cukup untuk

extensive disease. Pada literatur telah disebutkan untuk *extensive disease* perlu terapi multimodalitas mencakup operasi, kemoterapi dan radioterapi.

Pasien ini didapatkan metastasis di paru sebelum terapi radiasi. Sesuai dengan perjalanan KSK pada umumnya yang sering mengalami metastasis jauh pada awal penyakit. Untuk penanganan metastasis telah diberikan kemoterapi neoajuvan, namun kemoterapi hanya diberikan 2 kali. Untuk kontrol lokal, telah diberikan terapi radiasi pada pasien ini.

Jika dibandingkan dengan karsinoma sel skuamosa, penelitian yang dilakukan oleh Viswanathan dkk.,²⁷ kesintasan hidup 5 tahun pasien dengan KSK lebih buruk dibandingkan dengan KSS, 60% dan 90%. Pada penelitian ini ditemukan bahwa walaupun pasca kemoradiasi atau radikal histerektomi, kontrol lokal tercapai, hal ini tidak berarti pasien memiliki prognosis yang baik, karena sering dijumpai kontrol lokal yang baik namun terjadi penyebaran pada paru-paru.

Kesimpulan

KSK serviks merupakan kanker yang tidak biasa dan jelas memerlukan perhatian lebih lanjut dalam hal diagnosis, penentuan stadium dan penatalaksanaan tumor ini. Didalam penentuan stadium, diperlukannya pemeriksaan radiologis untuk mendapatkan penilaian yang lebih baik mengenai kondisi lokal dan regional tumor. Perlu dikembangkannya protocol yang melibatkan multicenter didalam membuat suatu panduan didalam penanganan KSK pada pasien serviks, yang mungkin dicapai melalui penelitian lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Klevan AE, Herman J, Cheung VYT. Small cell carcinoma of the cervix presenting with acute vaginal hemorrhage: a case Report. J Emerg Med 2008;34(4): 401-3.
2. Lin FC, Wang LW, Lin LC, Que J, Yen SH. Small cell carcinoma of uterine cervix: a single institution experience. Chinese Journal of Radiology 2006; 31:15-20.
3. Galanis E, Frytak S, Lloyd RV. Extrapulmonary small cell carcinoma. Cancer 1997; 79(9): 1729-1736.
4. Walenkamp AME, Sonke GS, Sleijfer DT. Tumour review: clinical and therapeutic aspects of extrapulmonary small cell carcinoma. Cancer Treat Rev 2008; 35 (2009):228-36.
5. Korcum AF, Aksu G, Bozcuk H, Pestereli E, Simsek T. Small cell carcinoma of the cervix: a case report. Arc Gynecol Obstet 2008;277:367-70.
6. Reed N. Small cell cancers of the ovary and cervix. Eur J Cancer 2007; 5(5):255-8.
7. Perez C A, Kavanagh B D. Uterine cervix. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK, editors. Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology. 5th Edition. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p.1533-95.
8. Xin H. Buku ajar onkologi klinis. Edisi 2. Jakarta:Penerbit FKUI; 2008. p.492-504.
9. Frazier SR, Kaplan PA, Loy ST. The pathology of

- extrapulmonary small cell carcinoma. *Semin Oncol* 2006;34:30-8.
10. Tavasolli FA, Devilee P. Cervical cancer. In: World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press;2003. p.260-89.
 11. Andrijono. Kanker serviks. Edisi kedua. Jakarta: Divisi Onkologi Departemen Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2009.
 12. Herrington CS, Graham D, Southern SA, Bramdev A, Chetry RJ. Loss of retinoblastoma protein expression is frequent in small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix and is unrelated to HPV Type. *Hum Pathol* 1999;30(8): 906-10.
 13. Masumoto N, Fuji T, Ishikawa M, et al. p16 Overexpression and human papillomavirus infection in small cell carcinoma of the uterine cervix. *Hum Pathol* 2003;34(8):778-83.
 14. Straughn JM, Richter HE, Conner MG, Meleth S, Barnes MM. Predictors of outcome in small cell carcinoma of the cervix - a case series. *Gynecol Oncol* 2001;83:216-20
 15. Reed N. Small Cell and Neuroendocrine Cancers of the cervix. In: Reed N, Green J.A., Gershenson DM, Siddiqui N, Connor R, editors. Rare and uncommon gynecological cancers: a clinical guide. London:Springer;2011. p.195-201.
 16. Liu VJ, Li Y, Li S et al. Clinicopathological features and prognosis of small cell carcinoma of the cervix. *J Huazhong Univ Sci Technol*, 2010; 30(5):626-30.
 17. Barbera L, Thomas G. Management of early and locally advanced cervical cancer. *Semin Oncol* 2009; 36(2):155-69.
 18. Yang DH, Kirn JK, Kirn KW, Bae SJ, Kim KH, Cho KS. MRI of small cell Carcinoma of the uterine cervix with pathologic correlation. *Am J Roentgenol* 2004;182:1255-58.
 19. Benedet JL, Bender H, Jones III H, Ngan HY S, Pecorelli S. FIGO Stadium classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology; 2009.
 20. Cohen JG, Kapp DS, Shin JY, et al. Small cell carcinoma of the cervix: treatment and survival outcomes of 188 patients. *Am J Obst Gynecol* 2010;203:347-56.
 21. Kasamatsu T, Sasajima Y, Onda T, Sawada M, Kato T, Tanikawa M. Surgical treatment for neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Oncol* 2007;99:225-28.
 22. Lim F, Chong S, Sethi V. Case report: small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix with involvement of multiple pelvic lymph nodes– a successfully treated case by multimodal approach. *Gynecol Oncol*. 1999;72:246-49.
 23. Siva M, Mahmood R, Kakumanu S, Sadozye A, Reed N. Small cell neuroendocrine carcinoma of uterine cervix: the Scottish experience. *J Clin Oncol* 2006;24 (18S) (20Suppi):15026
 24. Brennan SM, Gregory DL, Stillie A, Herschtal A, MacManus M, Ball DL. should extrapulmonary small cell cancer be managed like small cell lung cancer?. *Cancer* 2010; 116(4): 888-95.
 25. Delagoge S, Pautier P, Krebrat D, et al. Neuroendocrine small cell carcinoma of the uterine cervix: what disease? what treatment? report of ten cases and a review of the literature. *Clin Oncol* 2000; 12: 357-62.
 26. Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, Lim P, Aquino-Parsons C, Wong F, Lee N. Small -cell carcinoma of the cervix : fourteen years of experience at a single institution using a combined-modality regimen of involved-field irradiation and platinum-based combination Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003;21:3495-3501.
 27. Viswanathan AN, Deavers MT, Jhingran A, Ramirez PT, Levenback C, Eifel PJ. small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: outcome and patterns of recurrence. *Gynecol Oncol* 2004;93(1):27-33.