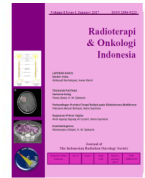




Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Tinjauan Pustaka

Keganasan Primer Vagina

Anak Agung Sagung Ari Lestari, Nana Supriana

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

Informasi Artikel:

Diterima November 2016

Disetujui Desember 2016

Alamat Korespondensi:

dr. Ari Lestari

E-mail:

ari.lestari99@gmail.com

Abstrak/Abstract

Keganasan primer vagina adalah keganasan yang jarang ditemukan, berkisar 1-2% dari seluruh keganasan ginekologi. Keganasan primer vagina sebagian besar berupa karsinoma sel skuamosa yang erat berhubungan dengan adanya infeksi *Human Papillomavirus* (HPV). Radioterapi memegang peranan penting dalam tatalaksana keganasan vagina dengan mengkombinasikan radiasi eksterna dengan brakiterapi. Operasi memiliki peran yang sangat sedikit pada kasus ini karena letak anatomis vagina yang sangat dekat dengan kandung kencing dan rektum. Kemoradiasi masih diperdebatkan penggunaannya dalam terapi keganasan vagina.

Kata kunci: keganasan primer vagina, Human Papillomavirus, radioterapi

Primary carcinoma of the vagina is a rare disease, about 1-2% of all gynecologic malignancies. Most of the primary vaginal cancer is squamous cell carcinoma and have a strong relationship with Human Papillomavirus (HPV) Infection. Radiotherapy plays an important role in the management of vaginal malignancy by combining external radiation with brachytherapy. Surgery have very little role in this case because of the anatomical location of the vagina is very close to the bladder and rectum. The use of chemoradiation is still debated in the treatment of vaginal malignancy.

Key words: primary vaginal cancer, Human Papillomavirus, radiotherapy

Hak Cipta ©2017 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Keganasan primer pada vagina adalah kasus yang sangat jarang, jumlahnya sekitar 1-2% dari seluruh keganasan ginekologi yang jumlahnya sekitar 3000 kasus baru per tahun di Amerika Serikat. Tumor ini dapat digolongkan sebagai keganasan vagina primer apabila lokasi pertumbuhan sel yang abnormal berada pada vagina, sehingga keberadaan tumor pada vagina yang berasal dari serviks atau uterus harus disingkirkan dengan kolposkopi dan histeroskopi atau dilatasi dan kuretase. Tumor yang melibatkan serviks dan vagina harus digolongkan sebagai keganasan serviks. Tumor yang melibatkan vagina dan vulva, digolongkan sebagai keganasan vulva. Keganasan primer vagina seba-

gian besar berupa karsinoma sel skuamosa yang seringkali berhubungan dengan adanya infeksi *human papilloma virus* (HPV)¹⁻⁴

Karena jumlah kasus yang sangat jarang, data-data penelitian mengenai keganasan primer vagina ini sangat terbatas, sehingga pedoman tata laksana keganasan primer vagina mengacu pada data-data penelitian keganasan serviks dan anal, yang memiliki kemiripan etiologi dan kesesuaian organ-organ yang harus dilindungi.² Operasi berperan pada beberapa kasus. Terapi standar adalah radioterapi, baik radiasi eksterna maupun brakhiterapi, tergantung dari luas penyebarannya, lokasi dan morfologi tumor. Peran kemoterapi pada kasus ini masih dalam penelitian lebih lanjut.¹

Anatomi

Vagina adalah saluran berbentuk tabung fibromuskular sepanjang 8-12 cm dari serviks ke bawah sampai ke vestibulum atau celah antara labia minora.⁵ Jaringan fibomuscular ini terdiri dari 3 lapis, yaitu tunica mukosa, tunica muskularis dan tunica adventisia. Jaringan muskulusnya merupakan kelanjutan dari muskulus sfingter ani dan muskulus levator ani, sehingga dapat dikendalikan.⁶

Bagian depan vagina adalah uretra serta kandung kencing dan bagian belakangnya adalah rektum. Vagina dengan serviks terhubung melalui sudut yang membelok sekitar 90°, sehingga bagian dinding posterior vagina lebih panjang dari bagian dinding anterior vagina. Bagian atas dinding vagina posterior terpisah dari rektum melalui refleksi peritoneum yaitu Cavum Douglasi. Porsio serviks yang menonjol ke lumen vagina membentuk adanya invaginasi antara mukosa vagina dan serviks, yang disebut fornix anterior, lateral, dan posterior. Pada dinding vagina terdapat lipatan-lipatan melintang yang disebut rugae dan terutama di bagian bawah.

Di bagian proksimal, vagina mendapat asupan darah dari arteri vaginal yang muncul dari percabangan arteri uterina yang berjalan ke lateral ke vagina sampai beranastomosis dengan arteri vesica inferior dan arteri rektal media. Vena berjalan paralel sepanjang arteri, mengalami drainase ke vena iliaca interna. Puncak vagina dipersarafi oleh pleksus lumbalis dan nervus pudendal, yang merupakan percabangan *sacral roots*.⁴⁻⁶

Duapertiga bagian atas vagina memiliki drainase limfatik ke kelenjar getah bening (KGB) pelvis, dengan aliran limfa berjalan sejajar dengan arteri uterina dan arteri vaginalis ke KGB obturator dan hipogastric (iliaca interna) dan KGB iliaca eksterna. Sepertiga bagian bawah vagina mengalami drainase ke KGB inguino-femoral. Beberapa lesi, terutama yang melibatkan dinding posterior vagina, dapat mengalami drainase melalui saluran limfe pararectal menuju KGB presakral.⁷

Epidemiologi

Keganasan primer vagina hanya ditemukan sekitar 1-2% dari seluruh keganasan ginekologi. Berdasarkan data dari American Cancer Society diperkirakan tahun

2010, terdapat sekitar 2300 kasus baru dan 780 kematian akibat keganasan ini.⁴ Disebutkan sekitar 3% dari seluruh keganasan ginekologi yang didiagnosis pada sekitar 2900 wanita di Amerika Serikat setiap tahunnya merupakan keganasan primer vagina.² Di Amerika Serikat pada tahun 2017, diperkirakan terdapat sekitar 4810 kasus baru keganasan vagina dan organ genitalia wanita lainnya serta 1240 kematian akibat kasus tersebut.⁸ Dalam studinya, Brohet, dkk.,⁹ menyebutkan bahwa jumlah penderita kanker vagina yang tercatat di RSCM selama tahun 2013 adalah 14 orang dari total 5554 orang penderita kanker seluruhnya.

Data dari 39 *population-based cancer registries* di Amerika Serikat dari tahun 1998-2003 menunjukkan bahwa angka kejadian keganasan vagina in situ 0,18 per 100.000 wanita dan untuk kasus invasif 0,69 per 100.000 wanita. Median usia yang diperoleh 58 dan 68 tahun. Karsinoma sel skuamosa adalah tipe histologi yang paling banyak ditemukan, 71% pada kasus insitu dan 66% pada kasus invasif. Lebih dari 50% dari kasus keganasan vaginal adalah wanita dengan riwayat histerektomi sebelumnya. Keganasan ini juga ditemukan pada pasien dengan riwayat prolaps uterovaginal.¹

Faktor Risiko

1. Infeksi Human Papiloma Virus (HPV)

HPV memiliki hubungan yang kuat dengan keganasan ginekologi seperti serviks, vagina dan vulva.¹⁰ HPV DNA dideteksi pada 80% pasien dengan karsinoma in situ dan 60% pada karsinoma invasif. Pada studi retrospektif yang dilakukan di Spanyol, HPV ditemukan pada 78,1% dari 32 karsinoma sel skuamosa vagina dan HPV-16 adalah tipe yang terbanyak. Tumor dengan HPV paling sering muncul dengan tipe tidak berkeratin, basaloid atau seperti kutil (*warty-type*) daripada yang hasil HPVnya negatif (84% berbanding 14,3%; p: 0,001) dan lebih sering menunjukkan hasil immunoreaktif yang positif untuk p16 (96% berbanding 14,3%; p: 0,001).

Metaanalisis dari 14 studi menunjukkan prevalensi HPV masing-masing 100%, 90,1% dan 69,9% pada 107 Vaginal Intraepithelial Neoplasia (VaIN) 1, 191 VaIN 2/3, dan 136 keganasan vagina invasif. Tipe HPV yang paling sering ditemukan adalah tipe 16 (23,4%). Telah diperhitungkan bahwa 60% keganasan vagina

dapat dihindari dengan pemberian vaksin untuk melawan virus HPV 16/18.¹

2. Paparan Diethylstilbestrol (DES) saat Dalam Kandungan

Adanya paparan DES pada 16 minggu pertama kehamilan melipatgandakan resiko timbulnya VaIN akibat membesarnya zona transformasi, yang kemudian meningkatkan risiko akibat adanya infeksi HPV.⁷ *Clear cell adenocarcinoma* vagina, pertama kali dilaporkan tahun 1971 oleh Herbs dkk, yang mendokumentasikan 6 kasus keganasan primer vagina dengan hasil histologi *clear cell adenocarcinoma* pada pasien usia 15-22 tahun. Lima dari enam pasien tersebut terpapar estrogen sintetis DES pada saat trimester pertama dalam kandungan.⁴

3. Riwayat Lesi Prekanker Sebelumnya pada Serviks, Vulva atau Anal

Pada studi populasi di AS, hampir sepertiga dari seluruh kasus yang dilaporkan sebelumnya pernah memiliki riwayat pengobatan tumor anogenital (tersering pada serviks).¹ Suatu hasil penelitian menyebutkan 10-50% pasien dengan riwayat VaIN atau karsinoma invasif pada vagina pernah memperoleh terapi untuk pengobatan karsinoma *in situ* atau invasif serviks. Terdapat pula penelitian pada 41 subyek dengan karsinoma *in situ* dan atau karsinoma invasif, dapat diidentifikasi status sosial ekonomi yang rendah, riwayat kutil di daerah genital (*genital warts*), keputihan (*vaginal discharge*) atau iritasi, riwayat hasil sitologi abnormal, riwayat histerektomi sebelumnya dan trauma vagina merupakan faktor risiko potensial.⁴

4. Paparan radiasi sebelumnya pada daerah pelvis (seringkali pada pengobatan kanker serviks)^{4,11}

Mengenai terjadinya keganasan vagina pada pasien dengan riwayat radiasi pelvis sebelumnya belum terlalu jelas. Berdasarkan sebuah studi yang menganalisis 1200 pasien yang menerima radiasi panggul untuk karsinoma serviks selama 20 tahun, hasilnya tidak menunjukkan timbulnya *secondary malignancy*. Sedangkan studi oleh Boice et al, melaporkan bahwa riwayat radiasi pada panggul sebelum usia 45 tahun, meningkatkan resiko timbulnya keganasan vagina sebanyak 14 kali lipat, dimana sangat berhubungan dengan jumlah dosis yang diperoleh.

5. Adanya Defisiensi Sistem Imun

Adanya defisiensi sistem imun seperti pada pasien HIV

atau penggunaan obat-obatan yang menurunkan sistem imun, menyebabkan pasien lebih rentan terhadap infeksi HPV.^{1, 11} Infeksi HIV pada wanita meningkatkan risiko terjadinya keganasan vagina dan memiliki tendensi penyakit yang lebih agresif dibandingkan pasien yang tidak terinfeksi HIV.⁴

6. Gaya hidup

Merokok, memiliki gaya hidup berganti pasangan (5 atau lebih pasangan seksual), usia mulai berhubungan intim pada usia kurang dari 17 tahun, dan status sosial ekonomi rendah erat kaitannya dengan resiko timbulnya keganasan vagina.^{1,4,11}

Tipe Keganasan Vagina

1. Vaginal Intraepithelial Neoplasia (VaIN)

VaIN adalah prekursor timbulnya karsinoma sel skuamosa, yang dibedakan menjadi derajat I-III, tergantung derajat *nuclear atypia* dan kepadatannya, serta proporsi epitel yang terlibat. VaIN III digolongkan sebagai *carcinoma in situ*. Tumor ini biasanya ditemukan pada dinding posterior vagina bagian atas.¹¹

VaIN biasanya tanpa gejala dan sering kali dideteksi setelah evaluasi sitologi sebagai bagian dari pemeriksaan pasien dengan riwayat CIN atau karsinoma serviks invasif. Terapi VaIN sangat bervariasi. Belum ada konsensus untuk penanganan VaIN. Dapat dilakukan eksisi lokal, vaginektomi parsial atau total, terapi laser, elektrokoagulasi, pemberian salep topikal 5% fluorouracil (5-FU), dan radiasi.⁴

2. Karsinoma Sel Skuamosa (KSS)

Karsinoma sel skuamosa vagina memiliki faktor risiko yang sama dengan karsinoma serviks, termasuk adanya hubungan yang kuat dengan infeksi HPV. 80-90% keganasan primer vagina berupa karsinoma sel skuamosa.⁴

Secara histopatologi, dapat digolongkan menjadi^{3,12}:

Gx: *grade* tidak dapat ditentukan.

G1: berdiferensiasi baik.

G2: berdiferensiasi sedang.

G3: Berdiferensiasi buruk.

KSS vagina dapat menyebar sepanjang dinding vagina dan melibatkan serviks atau vulva. Namun, bila ada

keterlibatan serviks, maka digolongkan sebagai keganasan serviks, dan digolongkan sebagai keganasan vulva bila vulva terlibat. KSS vagina dapat berbentuk nodul, ulkus, indurasi, eksofitik maupun endofitik, sehingga sangat sulit dibedakan apakah murni keganasan primer vagina ataukah rekurensi dari keganasan serviks atau vulva.⁴ KSS vagina terbanyak timbul pada daerah sepertiga atas vagina.¹

3. *Clear cell adenocarcinoma* (CCA)

Sekitar 10% dari keganasan primer vagina adalah adenocarcinoma.³ CCA berhubungan dengan paparan DES saat masa embrional dan memiliki predileksi melibatkan sepertiga bagian anterior vagina dan ekstoserviks.^{3, 4, 11}

Terdapat distribusi usia bimodal pada *clear cell adenocarcinoma* vagina ini, yang berarti kasusnya meningkat pada wanita usia muda rata-rata 26 tahun yang sebagian besar memiliki riwayat terpapar DES pada masa embrional, dan meningkat kembali pada rata-rata usia 71 tahun pada wanita tanpa riwayat paparan DES.⁴

4. Adenokarsinoma Lainnya

Sebagian besar adenokarsinoma yang timbul di vagina merupakan metastasis dari bagian lain, seperti payudara atau daerah ginekologi lainnya, dan dari ginjalpun pernah dilaporkan. *Non clear cell adenocarcinoma* primer pada vagina sangat jarang dan sebagian besar dialami oleh wanita pascamenopause.^{4, 13}

5. Limfoma

Limfoma maligna primer pada traktus genitalia wanita terjadi hanya sekitar 1% dari seluruh limfoma ektranodal primer. Limfoma pada vagina sangat jarang, dengan jumlah kasus yang dilaporkan pada literatur kurang dari 30. Dalam *review* oleh *Armed Forces Institute of Pathology*, hanya 4 dari 9500 kasus limfoma yang ditegakkan murni berasal dari vagina. Sebagian besar limfoma pada vagina adalah tipe *Diffuse Large B cell* (DLBC), walaupun ada juga dengan tipe *lymphoplasmacytic*, *Burkitt's*, dan *Mucosa associated Lymphoid Tissue* (MALT).

Tumor ini biasanya teraba saat pemeriksaan fisik, dengan penebalan infiltratif dinding vagina. Gejala utama yang timbulnya biasanya adalah perdarahan abnormal vagina. Pemeriksaan imunohistokimia (IHK) sangat perlu untuk penegakan diagnosis.

Walaupun belum ada protokol khusus untuk kasus ini, namun tampaknya terapi yang dilakukan dapat sesuai dengan terapi limfoma ektranodal lainnya, yaitu kemoterapi dilanjutkan dengan radiasi. Untuk pasien yang ingin mempertahankan fertilitas, hanya dilakukan kemoterapi saja.

Prognosis kasus ini sangat baik, terutama apabila terdiagnosis saat stadium dini, dengan *5-year survival rates* sekitar 90%. Dari 10 kasus yang dilaporkan pada literatur antara tahun 1994-2007, seluruh pasien, kecuali satu orang, mengalami kesembuhan dengan kemoterapi atau kombinasi kemoterapi dan radiasi. Periode *follow-up* pada 10 laporan kasus ini berlangsung sekitar 6-120 bulan, dan satu pasien meninggal karena penyebab lain.⁴

6. *Small Cell Carcinoma*

Small cell carcinoma primer pada vagina sangat jarang terjadi, hanya terdapat kurang dari 25 kasus yang dilaporkan pada literatur. Rata-rata umur saat didiagnosis adalah 59 tahun, dengan kondisi yang buruk. 85% pasien meninggal dalam satu tahun setelah terdiagnosis.⁴

7. *Tumor Sinus Endodermal (Yolksac Tumor)*

Malignant germ cell tumor adalah tumor yang sangat jarang menyerang anak-anak (3% dari keganasan pada anak dan tumor sinus endodermal adalah subtype histologi yang paling sering timbul). Tumor ini amat sangat jarang timbul pada vagina. Pada tumor ini serum *alkaline phosphatase* (AFP) akan meningkat.

Tumor ini bersifat agresif lokal dan memiliki kemampuan metastasis. Pilihan terapi adalah operasi radikal dilanjutkan dengan kemoterapi, walaupun akhir-akhir ini disarankan untuk melakukan operasi konservatif untuk mempertahankan fungsi seksual dan reproduksi, namun keputusannya bergantung pada luas dan kedalaman infiltrasi tumor. Serum AFP harus dipantau sebagai monitoring keberhasilan terapi sinus endodermal tumor.^{14, 15, 16}

8. *Vaginal Melanoma*

Melanoma maligna pada vagina adalah kasus yang sangat jarang dan hampir semua kasus terjadi pada wanita kulit putih. Sebagian besar terjadi pada vagina distal, terutama pada dinding anterior vagina. Sebagian besar sangat invasif dan operasi radikal adalah terapi utama pada kasus ini yang seringkali

dikombinasikan dengan radiasi post operasi. *Overall five-year survival* kasus ini sekitar 15%.³

9. Sarkoma

Sarkoma ditemukan pada 3% dari seluruh keganasan vagina primer, dengan histologi yang heterogen dan umur yang bervariasi.⁴

a. Leiomyosarkoma

Leiomyosarkoma adalah tipe histologi yang paling sering ditemukan pada orang dewasa, yaitu 65% dari seluruh keganasan sarkoma vagina.⁴

b. Sarkoma botryoides

Sarkoma botryoides adalah tumor embrional rhabdomyosarkoma yang sangat ganas. Keganasan ini ditemukan pada bayi dan anak-anak dan seringkali timbul dengan gejala keputihan, perdarahan, atau adanya massa pada introitus vagina.

Pada masa lalu, terapinya adalah eksenterasi, tetapi harapan hidup pasien sangat buruk. Akhir-akhir ini, pembedahan konservatif digunakan dengan pemberian kemoterapi preoperatif dan postoperatif serta radiasi postoperatif, dengan hasil survival lebih baik. Kemoterapi yang digunakan adalah vincristine, actinomycin D dan cyclophosphamide.

Apabila ukuran lesi kecil dan dapat dilakukan reseksi dengan tetap mempertahankan organ, pembedahan adalah pilihan utama. Pada lesi yang *bulky* dapat dilakukan kemoterapi, radiasi eksterna, atau brakiterapi preoperatif.³

Diagnosis

FIGO menganjurkan penggunaan modalitas pencitraan yang lebih modern seperti CT scan, MRI, dan PET sebagai landasan terapi, walaupun tidak akan mempengaruhi stadium menurut FIGO.²

Pasien dengan keganasan vagina stadium awal, seringkali tanpa keluhan. Penyakit stadium lanjut akan memberi keluhan perdarahan yang tidak normal dari vagina, adanya massa, dan keputihan atau keluarnya cairan yang berbau busuk dari vagina. Kadang-kadang ada juga yang mengeluhkan nyeri di daerah panggul, pinggang atau kaki, serta bengkak pada kaki. Untuk menegakkan diagnosis, pemeriksaan ginekologi yang baik termasuk pelvis dan rektum harus dilakukan.

Wanita dengan VAIN harus dievaluasi dengan kolposkopi. Pemeriksaan KGB inguinal dan leher serta pemeriksaan abdomen harus dilakukan untuk mendeteksi pembesaran KGB ataupun massa.^{12,18}

Stadium menurut FIGO ditegakkan dengan pemeriksaan fisik, rontgen dada, *intravenous pyelography* (IVP), barium enema, *cystosurethroscopy*, dan *proctosigmoidoscopy*. CT scan dan MRI tidak akan mempengaruhi stadium menurut FIGO.⁴

Pemeriksaan laboratorium yang perlu dilakukan adalah: pemeriksaan darah lengkap, fungsi hati dan ginjal, serum alpha-fetoprotein (untuk tumor sinus endodermal), kadar serum AFP (berguna untuk diagnosis dan monitoring endodermal sinus tumor vagina pada bayi).

Diagnosis definitif ditegakkan dari hasil biopsi, yang dapat dilakukan tanpa anestesi. Pada kasus adanya penyempitan vagina, pemeriksaan dengan anestesi diperlukan agar diperoleh hasil biopsi dan stadium klinis yang adekuat.¹⁷

Biopsi yang adekuat harus dilakukan juga pada serviks untuk menyingkirkan diagnosis keganasan serviks. Adanya benjolan pada daerah yang mencurigakan adanya metastasis seperti di inguinal, harus dilanjutkan dengan pemeriksaan biopsi di daerah tersebut.⁴

Stadium

Tabel 1. Karsinoma vagina: stadium FIGO

Stadium	Definisi
0	Karsinoma <i>in situ</i> ; neoplasia intraepitelial derajat 3
I	Tumor terbatas pada dinding vagina
II	Tumor melibatkan jaringan subvagina tetapi tidak sampai menyebar ke dinding pelvis.
III	Tumor telah mencapai dinding pelvis
IV	Tumor telah melampaui atau keluar dari true pelvis atau telah melibatkan mukosa rectum atau buli (edema bulosa tidak termasuk kasus stadium IV)
IVA	Tumor menginvasi mukosa buli dan atau rektum dan atau perluasan tumor secara langsung melampaui true pelvis
IVB	Tumor menyebar ke organ jauh

Tabel 2. Stadium AJCC

Tumor primer (T)	
Tx	Tumor primer tidak dapat dinilai
T0	Tidak ada bukti tumor primer
Tis/0	Karsinoma in situ
T1/I	Tumor yang terbatas pada vagina
T2/II	Tumor yang menginvasi jaringan paravaginal tetapi tidak sampai ke dinding panggul
T3/III	Tumor yang menyebar sampai ke dinding panggul
T4/IVA	Tumor menginvasi mukosa buli atau rektum dan atau menyebar secara langsung melampaui pelvis(edema bulosa tidak termasuk kasus stadium IV)
Kelenjar Getah Bening Regional(N)	
Nx	Kelenjar getah bening tidak dapat dinilai
N0	Tidak ada metastasis KGB
N1	Metastasis pada KGB pelvis atau inguinal
Metastasis jauh (M)	
Mx	Metastasis jauh tidak dapat ditentukan
M0	Tidak terdapat metastasis jauh
M1	Terdapat metastasis jauh
Stadium	
0	TisN0M0
I	T1N0M0
II	T2N0M0
III	T1-3 N1 M0, T3 N0 M0
IVA	T4 N0-1 M0
IVB	T1-4 N0-1 M1

Stadium keganasan vagina menggunakan sistem FIGO dan atau klasifikasi berdasarkan TNM. Berdasarkan sistem FIGO, tumor yang melibatkan serviks atau vulva tidak disebut sebagai keganasan vagina dan diklasifikasikan sebagai keganasan serviks atau vulva.²

Tatalaksana

Bagi sebagian besar pasien dengan karsinoma vagina invasif, radiasi adalah pilihan terapi utama.^{3,4} Untuk sebagian besar pasien, hal terpenting yang harus dipikirkan adalah usaha untuk mempertahankan fungsi seksual pasien.¹³ Kombinasi dari destruksi oleh tumor dengan efek samping terapi mungkin dapat menyebabkan vagina memendek dan menyempit, terutama pada wanita lanjut usia.¹

1. Operasi

Operasi memiliki peran yang sangat sedikit pada kasus ini karena letak anatomis vagina yang sangat dekat dengan kandung kencing dan rectum. Tetapi mungkin sangat berguna pada beberapa kondisi berikut.^{1,3}

Pasien stadium I yang melibatkan dinding posterior vagina bagian atas, apabila uterus hanya *in situ*, dilakukan histerektomi radikal, vaginektomi bagian atas untuk mencapai daerah bebas tumor setidaknya 1 cm, dan juga dilakukan limfadenektomi pelvis.^{1,3}

Pada pasien usia muda yang perlu diradiasi, operasi laparotomi atau laparotomi untuk melakukan transposisi ovarium dapat dilakukan sebelumnya. Atau pada beberapa kasus, dapat dilakukan operasi surgical staging dan pengangkatan KGB yang ukurannya besar.³

Pada beberapa pasien dengan stadium IVA, terutama apabila terdapat fistula rectovaginal atau vesicovaginal, eksenterasi pelvis merupakan terapi yang paling sesuai, dapat dikombinasi dengan limfadenektomi pelvis ataupun radiasi preoperatif. Diseksi KGB inguinal bilateral harus dipertimbangkan pada pasien apabila sepertiga bawah vagina terlibat.^{1,3}

Pada pasien dengan kekambuhan lokal setelah radiasi, eksenterasi pelvis tetap merupakan pilihan utama, sama seperti halnya kekambuhan lokal pada pasien keganasan serviks yang sudah pernah diradiasi.^{1,3}

2. Radiasi

Radiasi adalah pilihan utama untuk sebagian besar pasien keganasan vagina. Pelaksananya membutuhkan perhitungan yang tepat antara radiasi eksterna dengan brakiterapi intrakaviter atau interstitial. Teknik radiasi eksterna dan brakiterapi yang digunakan sangat bergantung pada lokasi tumor dan hubungannya dengan struktur jaringan di sekitarnya.³ Dosis yang diharapkan diperoleh oleh tumor adalah sekitar 70-85 Gy, tergantung dari lokasi dan luas penyebaran tumor.¹

Walaupun beberapa ahli menyebutkan untuk stadium I yang ukurannya sangat kecil (dan bahkan juga stadium II) cukup diterapi dengan brakiterapi saja, namun kombinasi radiasi eksterna dan brakiterapi diperkirakan dapat mengurangi resiko kekambuhan lokoregional pada beberapa kasus. Pada lesi yang lebih besar, terapi dimulai dengan pemberian radiasi eksterna 45-50 Gy untuk mengurangi volume tumor dan KGB pelvis. Lalu dilanjutkan dengan brakiterapi atau booster radiasi eksterna pada gross tumor dan KGB yang terlibat.³

Teknik brakiterapi yang digunakan juga bervariasi, tergantung dari luas, ketebalan, lokasi dan morfologi tumor. Lesi superfisial dengan ketebalan <5 mm dapat diterapi dengan brakiterapi intrakaviter, namun lesi

yang lebih tebal dari 5 mm adalah kandidat untuk brakiterapi interstitial.¹

Telah terbukti bahwa terdapat perbaikan kontrol lokal apabila dosis yang diperoleh tumor setidaknya mencapai 70 Gy. Dosis ini paling memungkinkan diperoleh dengan brakiterapi tanpa melampaui batas toleransi maksimal jaringan normal di sekitarnya. Dosis total yang lebih rendah direkomendasikan untuk tumor yang melibatkan vagina distal, yang memiliki toleransi lebih rendah dibandingkan vagina atas.¹

Walaupun brakiterapi adalah pilihan utama, namun sebaran dosis radiasi eksterna dengan teknik konformal yang baik memberikan sebaran dosis yang lebih homogen, terutama pasien dengan ukuran tumor yang sangat besar atau pada tumor yang letaknya pada jaringan kritis seperti pada septum rectovaginal.³

Apabila vagina sepertiga bawah terlibat, KGB inguinal harus diterapi.^{1,3,18} Penelitian mengenai kemoradiasi pada keganasan vagina jumlahnya sangat terbatas.³ Penentuan clinical target volume (CTV) sangat tergantung pada hasil pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang yang dilakukan. Tumor lokal dan penyebarannya ke KGB harus diperhitungkan dalam penentuan tata laksana terapi dengan radiasi eksterna dan brakiterapi.¹⁸ Gerbaulet, dkk., menyarankan untuk fokus pada dua aspek target volume: pertama di dalam vagina sendiri, dan yang kedua ekstensi tumor keluar dari dinding vagina, dengan tujuan untuk menentukan pemilihan teknik brakiterapi yang akan digunakan, apakah intrakaviter atau interstitial atau kombinasi dari keduanya.¹

Pilihan Terapi Berdasarkan Letak Tumor

Pada tumor dengan lesi kecil (<2 cm) dan letak proksimal cukup diberikan brakiterapi intrakaviter. Pada tumor dengan lesi besar dan letak proksimal, diberikan radiasi eksterna diberikan 20-40 Gy, tergantung ukuran tumor, kemudian dilanjutkan dengan brakiterapi.¹⁷

Pada tumor dengan letak distal diberikan radiasi eksterna teknik 2 lapangan (AP/PA) dan bila perlu dengan dosis tambahan pada vulvo-perineum. Dosis radiasi eksterna sebesar 40-45 Gy, diberikan dalam 4 minggu. Dilanjutkan dengan booster brakiterapi dengan dosis 30-70 Gy tergantung stadium.¹⁷

Pada tumor letak tengah diberikan radiasi eksterna yang mencakup area KGB pelvis dan inguinal dengan dosis 40-45 Gy, dilanjutkan dengan brakiterapi intrakaviter.¹⁷

3. Radiasi Eksterna

1. Teknik dua dimensi

Lapangan radiasi dirancang untuk mencakup keseluruhan vagina dan KGB iliaka komunis, iliaka eksterna, hipogastrik, dan obturator. Lapangan standar dibuat dengan batas atas lapangan L5-S1, dengan memastikan bahwa KGB retroperitoneal yang berada di daerah caudal dari bifurkasio iliaka komunis telah tercakup di dalam lapangan. Apabila positif terlihat adanya pembesaran KGB pelvis, maka batas atas lapangan dinaikkan menjadi L4-5 untuk mencakup KGB iliaca communis. Batas inferior terletak pada introitus vagina untuk memastikan seluruh vagina telah tercakup dalam lapangan, atau 4 cm ke arah kaudal dari bagian terbawah tumor. Batas lateral adalah sekitar 1,5 sampai 2 cm lateral dari *pelvic brim*.

Apabila menggunakan lapangan lateral, batas anterior adalah simfisis pubis dan posterior adalah celah antara Vertebra S2-3. Batasnya harus diperluas apabila KGB inguinal terlibat. Berbagai macam teknik dapat dipertimbangkan pada saat meradiasi KGB inguinal untuk mengurangi efek samping pada *caput femur*. Booster elektron dapat diberikan untuk mencapai dosis yang diinginkan pada KGB inguinal. Atau sebagai alternatif, dapat menggunakan pembebanan (2:1, AP-PA) atau kombinasi energi foton rendah dan tinggi (4-6 MV pada lapangan AP dan 15-18 MV pada lapangan PA). Metode yang lain menggunakan lapangan yang lebar pada AP dan lebih sempit pada PA, dengan booster elektron setiap hari pada KGB inguinal.^{2,4,11,19}

2. Teknik tiga dimensi

Penggunaan teknik 3 dimensi meningkat beberapa tahun terakhir. Penggunaan CT scan pada sebagian besar center untuk simulasi menyebabkan lapangan radiasi dapat dibuat lebih spesifik sesuai anatomi pasien. GTV didefinisikan sebagai tumor atau pembesaran KGB yang ditemukan dari hasil pemeriksaan fisik dan atau terlihat pada pemeriksaan penunjang seperti CT scan, MRI, atau PET. GTV diperluas sebesar 1-2 cm untuk membentuk CTV, termasuk seluruh panjang vagina, jaringan paravaginal sampai dinding panggul, dan KGB pelvis. CTV KGB

pelvis digambarkan dengan membuat margin 1-2 cm mengelilingi pembuluh darah iliaca komunis, iliaca eksterna, iliaca interna, obturator, perirektal, dan KGB presakral. Pada keterlibatan vagina distal, KGB inguinal harus dimasukkan dalam CTV, dengan aspek paling bawah adalah tuberositas ischial atau *lesser trochanter*.⁴

Dosis standar pelvis adalah 45-50,4 Gy dengan pemberian 1,8 Gy per fraksi, diikuti booster parametrium pada kasus tertentu hingga mencapai dosis 50-65Gy.^{2,4,11}

3. Intensity-Modulated Radiation Therapy

Tabel 3. Target Delineasi Keganasan Vagina

Volume Target	Deskripsi
GTV	Tumor primer yang terlihat pada CT/PET-CT
CTV1	GTV ditambah minimal 3 cm di atas dan bawah vagina
CTV2	Jaringan paravaginal/parametrium di sekitar CTV1 Pada pasien dengan tumor terbatas pada dua pertiga vagina bagian atas, KGB pelvis (iliaca komunis, iliaca eksterna dan interna, serta presacral) harus dimasukkan. Iliaca komunis dan iliaca eksterna digambar dengan memasukkan pembuluh darah pelvis ditambah ekspansi 7 mm. Area presacral terdiri dari jaringan lunak anterior(minimal 1cm) ke vertebrae S1-S2 Pada pasien dengan tumor yang melibatkan vagina sepertiga bawah, KGB inguinofemoral bilateral harus dimasukkan. KGB inguinal bilateral digambar dengan memberikan jarak 1-1,5cm di sekeliling pembuluh darah (tidak memasukkan tulang, otot dan kulit) serta pembesaran KGB yang tampak pada jaringan/lemak di sekitarnya.
PTV1	CTV1 + 15mm
PTV2	CTV2 + 7mm

PTV final adalah gabungan dari PTV1 dan PTV2.

Pada beberapa center, pasien dengan KGB pelvis negatif, lapangan pelvisnya diperkecil, yaitu batas atasnya hanya setinggi sacroiliaca joint.

Penggunaan IMRT pada keganasan vagina harus mempertimbangkan regresi tumor dan pergeseran vagina yang dipengaruhi pengisian organ di sekelilingnya. Letak vagina akan berbeda antara pada saat kandung kencing kosong dibandingkan dengan

saat penuh.^{2,4} Pada saat dilakukan CT simulasi, pasien harus dalam keadaan supine yang nyaman dan kandung kencing dalam keadaan terisi penuh.¹⁵ Pasien diminta mengosongkan kandung kencing, kemudian minum 200 ml air 20 menit sebelum scan dilakukan, dan hal itu dilakukan setiap hari selama terapi. CT scan harus menggunakan kontras intravena untuk melihat adanya pembesaran KGB. Lapangan CT scan dari L3 sampai 5cm di bawah introitus vagina.¹⁹

Berbeda dengan kanker endometrium dan serviks, belum ada konsensus target delineasi IMRT terapi keganasan vagina, karena jaranganya kanker ini.¹⁴

Brakiterapi

Tabel 4. Organ at Risk pada Radiasi Pelvis

Organ	Definisi dan Deskripsi
Usus	Bagian terluar dari usus setinggi L4-5 sampai sigmoid flexure. Termasuk colon sigmoid dan colon ascending/descending yang tampak pada pelvis. Pada wanita dengan serviks yang masih intak, usus yang letaknya di belakang uterus pada pelvis bagian bawah yang letaknya di dalam PTV tidak termasuk.
Rectum	Digambarkan sebagai dinding luar rectum dari setinggi sigmoid flexure sampai anus.
Anus	Digambarkan sebagai dinding luar anus.
Kandung kencing	Digambarkan sebagai dinding luar kandung kencing.
Sumsum tulang	Tulang pelvis menggambarkan sumsum tulang pelvis. Daerah yang dimasukkan adalah os coxae, corpus vertebrae L5, seluruh sacrum, acetabulum, dan femur proximal superior. Batas superior L5 atau crista iliaca Batas inferior: tuberositas ischial (pada pasien dengan lesi pada vagina atas) danbatas bawah PTV pada pasien dengan lesi pada vagina distal.
Caput femur	Seluruh caput femur, tidak termasuk collum femur.

Untuk setiap pasien, target volume keseluruhan harus diputuskan sebelum terapi. Apabila terapi pertama adalah radiasi eksterna, target volume saat brakiterapi adalah volume infiltrasi tumor awal sebelum radiasi eksterna ditambah *safety margin*.

Gerbaulet, dkk.,¹⁸ menyarankan untuk fokus pada 2 aspek target volume: pertama di dalam kavitas vagina itu sendiri, dan yang kedua, ekstensi keluar dari dinding vagina. Kedua hal ini menentukan pilihan teknik brakiterapi: interstitial, intrakaviter, atau kombinasi keduanya.

1. Brakiterapi intrakaviter

Brakiterapi silinder intravagina dapat diberikan apabila ketebalan tumor <5 mm dimana implant interstitial dilakukan apabila residu tumor cukup besar ukurannya. Brakiterapi yang paling sering dilakukan adalah dengan brakiterapi *low dose rate* (LDR), brakiterapi *high dose rate* (HDR) dan *pulsed-dose-rate delivery*. LDR dan HDR memiliki hasil kontrol lokal, survival dan komplikasi yang setara.^{18,19} Pada tumor yang lokasinya terbatas pada sepertiga atas dan serviks yang utuh, digunakan aplikator ring.¹⁸

Pada brakiterapi HDR berdasarkan pengalaman di Vienna untuk brakiterapi intravaginal, aplikator silinder intravagina yang digunakan ukurannya bervariasi dari 25-35 mm. Aplikator ini identik dengan aplikator yang digunakan untuk kanker endometrium yang sudah dioperasi. Ukuran aplikator yang harus digunakan adalah diameter terbesar yang nyaman menurut pasien untuk memberikan dosis tumor yang adekuat. Harus dihindari pemasangan sumber radiasi pada vulva untuk mengurangi resiko toksisitas kulit.⁴

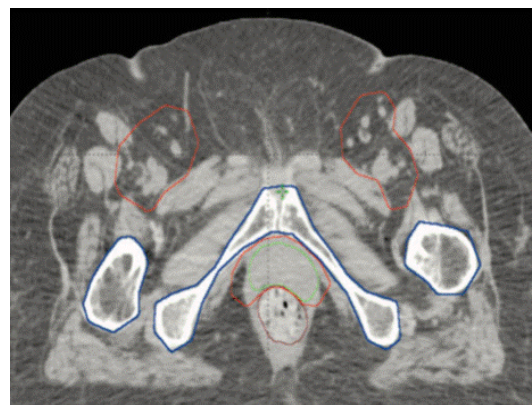
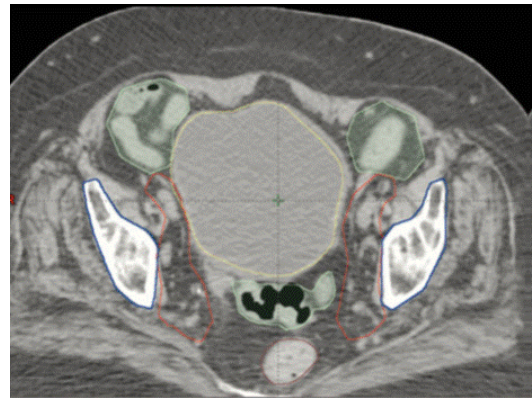
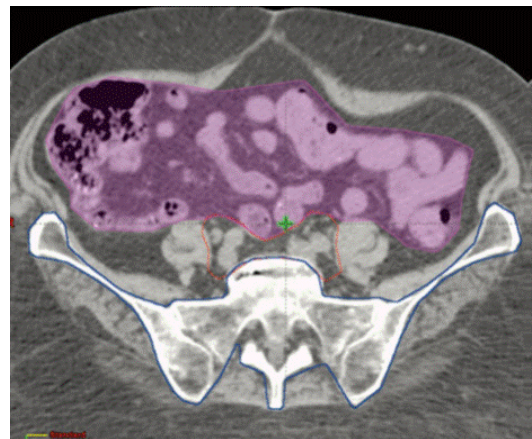
5-years *disease free survival* pada pasien yang memperoleh LDR brakiterapi intrakaviter adalah 53% dan yang tidak memperoleh hanya sekitar 30%. Pasien yang memperoleh brakiterapi dalam 4 minggu setelah radiasi eksterna memiliki *disease free survival rate* 60%, dibandingkan dengan yang tidak sebesar 30%, sehingga dianjurkan untuk mempersingkat waktu antara radiasi eksterna dengan brakiterapi.⁴

2. Brakiterapi interstitial

Adanya ekstensi paravagina pada saat diagnosis, tanpa memperdulikan respon terapi, merupakan kandidat brakiterapi interstitial karena cakupan dosis tidak akan mampu mencapai daerah tersebut dengan brakiterapi intrakaviter. Kandidat lain untuk brakiterapi interstitial adalah pasien dengan ketebalan lesi lebih dari 5 mm, ekstensi pada vagina distal, atau pada beberapa kasus yang vaginanya tidak sesuai dengan aplikator intrakaviter biasa. Umumnya, brakiterapi interstitial diberikan setelah radiasi eksterna selesai. Semua pasien yang dirawat inap harus diberikan heparin subkutan sebagai profilaksis *deep vein thrombosis* (DVT).⁴

Efek Samping Radiasi dan Terapinya

Efek samping radiasi yang timbul dapat bersifat akut maupun lambat. Efek samping atau reaksi akut adalah



Gambar 1. Gambar pasien dengan karsinoma vagina stadium IIB yang diterapi dengan radiasi eksterna dan kemoterapi konkomitan diikuti oleh brakhiterapi interstitial (diambil dari buku Target Volume Delineation)

- Pelvis bagian atas. CTV2 (merah), tulang-tulang pelvis (biru tua), usus (ungu).
- Pelvis bagian tengah CTV2 (merah), usus (hijau), rectum (coklat), dan tulang (biru tua).
- Pelvis bagian bawah CTV2 (merah), GTV (hijau), tulang-tulang pelvis (biru tua), dan rectum (coklat).

reaksi yang terjadi selama radiasi sampai kurang lebih dua bulan setelah selesai radiasi. Patofisiologi dari reaksi akut adalah injuri atau kerusakan sel pada jaringan, yang umumnya masih dapat diperbaiki atau bersifat

reversible. Pada umumnya efek samping akut berhubungan dengan dosis total, volume, dan lama terapi radiasi.²⁰

Dalam pencatatan reaksi toksisitas pada pasien, tingkat toksisitas harus mencerminkan kejadian toksisitas yang paling berat yang dialami pasien selama dievaluasi, bukan rata-rata. Apabila dua kriteria muncul untuk toksisitas yang sama, yang dicatat adalah tingkat yang lebih berat. Pemeriksa harus bisa membedakan antara penyakit dan efek samping terapi dan tanda atau gejala yang menyertainya sehingga data-data sebelum terapi/*baseline* yang dimiliki pasien harus akurat dan tercatat dengan baik.²⁰

Reaksi Akut

Reaksi akut umum, seperti perasaan lemah, mual, muntah, perasaan panas, serta pansitopenia terjadi bila sumsum tulang masuk dalam lapangan radiasi. Dapat pula timbul fenomena tromboembolisme.²⁰ Sementara, reaksi akut lokal terjadi akibat proses inflamasi dari organ yang terlibat dalam lapangan radiasi, dapat berupa reaksi kulit, enteritis, proktitis dan sistitis.²⁰

1. Reaksi Kulit/ Dermatitis Radiasi dan Penanganannya

Dapat timbul folikulitis, deskuamasi kering, deskuamasi basah, dan pada kasus yang berat dapat terjadi ulserasi dan nekrosis. Reaksi kulit yang berat umumnya terjadi pada daerah kulit yang bergesekan (misalnya lipat paha dan perineum) atau pada daerah *dosimetric hotspots*.

Toksisitas akut pada kulit umumnya terjadi 2-3 minggu setelah mulai radiasi pada fraksi konvensional. Dengan 4 arah sinar, eritema ringan terutama timbul pada vulva, perineum, dan lipatan gluteal.²¹ Deskuamasi basah dapat terjadi setelah radiasi berjalan 4 minggu. Erosi superfisial dapat terjadi dalam beberapa bulan setelah radiasi. Ulserasi dan nekrosis jarang terjadi dan umumnya timbul dalam waktu 12 bulan setelah radiasi.

Faktor risikonya antara lain: kebiasaan merokok, penggunaan bolus, dan penggunaan kombinasi kemoterapi secara bersamaan. Perawatan kulit selama pelaksanaan radioterapi merupakan tindakan vital untuk mencegah timbulnya dermatitis radiasi. Pasien wajib disarankan untuk memakai pakaian dari katun yang longgar dan nyaman²⁰

2. Sistitis Radiasi Akut

Sistitis radiasi akut umumnya terjadi dalam waktu 4-6 minggu sejak dimulainya radiasi. Manifestasi yang timbul berhubungan dengan perubahan histologis mukosa kandung kemih (deskuamasi sampai ulserasi) dan berkurangnya kapasitas kandung kemih. Gejala yang timbul dapat berupa disuria (nyeri saat berkemih), hematuria (buang air kecil berdarah), polakisuria (sering kencing/ anyang-anyangan), *urinary urgency* (tidak dapat menahan kencing).²⁰

Penanganan ditujukan terutama untuk mengatasi gejala-gejala yang timbul, seperti pemberian analgetik untuk saluran kencing (fenazopiridin, asam flavoksat), antispasmodik (hyoscine N-butylbromide), intake cairan yang cukup, dan pemberian antibiotika bila ada tanda infeksi sekunder. Untuk sistitis hemoragik masif, perlu dilakukan sistoskopi untuk evaluasi sumber perdarahan dan evakuasi bekuan darah.²⁰

3. Proktosigmoiditis radiasi

Dapat bersifat akut atau kronik, disebut akut apabila terjadi selama radiasi atau ≤ 6 minggu setelah radiasi selesai. Umumnya gejala terjadi setelah penyinaran mencapai dosis >30 Gy.²⁰

Gejala yang timbul dapat berupa diare, *rectal urgency* (tidak dapat menahan BAB), dan perasaan tidak puas setelah BAB. Pada kasus yang berat dapat terjadi tenesmus (nyeri saat BAB) hingga menyebabkan hemoroid. Terkadang disertai hematochezia (BAB darah segar) tanpa disertai rasa nyeri. Umumnya hilang spontan dalam waktu 2-6 bulan.²⁰

Untuk penanganan, terapi konservatif lebih diutamakan daripada tindakan bedah. Dapat diberikan terapi non spesifik dengan diet rendah serat, antispasmodik, dan suppositoria steroid atau yang mengandung belladonna-opium. Obat anti diare seperti loperamid dapat diberikan 2 x 2 mg. Bila diare belum teratasi dapat ditingkatkan hingga 4 x 2 mg (maksimal 16 mg sehari).

Agen mukoprotektor usus seperti sucralfat dan misoprostol, baik secara oral maupun per rectal, tidak terbukti dapat menurunkan resiko timbulnya proktosigmoiditis radiasi.²⁰

4. Gastrointestinal mukositis/ radiation enteritis

Insidennya di Amerika Serikat berkisar 2-5% dari pasien yang menerima radiasi abdomen dan pelvis.

Gejalanya berupa anoreksia, mual muntah, kram perut dan diare. Modifikasi teknik radioterapi dapat mengurangi gejala yang timbul²⁰ Modifikasi tersebut di antaranya penurunan dosis radiasi dengan peningkatan durasi dapat mengurangi efek samping tanpa mempengaruhi dosis total radiasi. Selain itu, pengisian kandung kemih dapat mendorong usus keluar menjauhi pelvis. Pengaturan posisi tubuh selama menjalani radiasi juga penting, yaitu posisi prone, decubitus atau Trendelenburg.

5. Supresi sumsum tulang

Sekitar 10% pasien dapat mengalami efek samping supresi terhadap sumsum tulang, yang berupa turunnya jumlah leukosit (leukopenia, neutrofilia) dan trombosit (trombositopenia).²⁰

Dapat terjadi pada pasien yang mendapatkan radiasi whole abdomen dan pelvis. Efek samping yang terjadi umumnya tidak berat. Supresi sumsum tulang umumnya terjadi pada pasien yang sebelumnya mendapat kemoterapi sehingga menyebabkan penekanan sumsum tulang.²⁰

Efek Samping Lambat

Efek samping lambat dan lanjut adalah reaksi yang timbul dalam 3-6 bulan / lebih setelah selesai radiasi.

1. Proktitis Radiasi Kronik

Biasanya proktitis radiasi kronik timbul 9-14 bulan sesudah radiasi (rerata 12 bulan), namun kadang dapat timbul sampai setelah 2 tahun pascaradiasi. Umumnya disertai sigmoiditis. Penyebab proktitis radiasi kronik adalah adanya endarteritis obliteratif dan iskemia kronik mukosa usus sehingga menyebabkan atrofi dan fibrosis lapisan epitel.²⁰

Gejala yang timbul pada proktitis radiasi kronik dapat berupa nyeri rektal, tenesmus, diare kronik dan konstipasi yang hilang timbul, rektal urgensi, inkontinensia alvi, dan perdarahan per rektal. Bila radiasi mencapai kolon sigmoid dapat disertai pengeluaran darah dan lendir.²⁰

Pengobatan umumnya dilakukan secara konservatif karena tindakan pembedahan memiliki morbiditas yang cukup tinggi. Terapi non spesifik dapat diberikan diet rendah serat, anti spasmodik, dan analgetik. Pada konstipasi dapat diberikan laksatif. Kalau pengobatan

tidak berhasil atau terjadi perdarahan hebat maka perlu dilakukan kolonoskopi terapeutik koagulasi dengan agen kimia formaldehid atau *Argon Plasma Coagulation (APC)*.²⁰

2. Striktura rektum

Timbul setelah 5-10 tahun pasca radiasi akibat fibrosis yang progresif. Gejala yang timbul dapat berupa konstipasi, nyeri akibat kejang usus yang terjadi secara tiba-tiba dan spastik. Kaliber tinja mengecil disertai rasa mengedan dan terasa masih ada tinja setelah BAB. Pada kasus yang berat dapat timbul ileus obstruktif.²⁰

Penanganan gejala obstruktif ringan dapat diterapi secara konservatif dengan obat pelunak feces (laksatif), bila timbul striktur berat dengan gejala obstruktif yang signifikan dapat dilakukan dilatasi.²⁰

3. Fistula rektovaginal

Gejala yang timbul dapat berupa keluarnya feses dari vagina. Pada fistula yang sangat kecil dapat asimtomatik dan kadang-kadang dapat sembuh spontan.^{20,21}

Penanganan pada terjadinya fistula rektovaginal berupa kolostomi untuk diversifikasi feses, kemudian dilakukan perbaikan fistula. Penutupan kolostomi dilakukan 3-6 bulan setelahnya untuk memungkinkan penyembuhan yang adekuat. Angka keberhasilan pasca bedah lebih baik pada fistula yang terjadi akibat brakiterapi daripada radiasi eksterna karena umumnya lebih terlokalisir.^{20,21}

4. Sigmoiditis Kronik

Kemungkinan sigmoiditis meningkat bila dosis radiasi eksterna meningkat (>4000 cGy dalam 4 minggu) Gejala yang timbul dapat berupa nyeri/kram perut, diare dan konstipasi yang bergantian, perdarahan per rektal. Bila terjadi cedera yang berat, pasien dapat mengalami nyeri perut hebat disertai malaise (kelemahan umum), anoreksia, dan penurunan berat badan kronik, sehingga sering disalahartikan sebagai rekurensi.^{20,21}

Penanganan berupa bila gejala ringan dapat diberikan diet rendah serat, minyak mineral dan anti spasmodik. Laksan dan enema sebaiknya tidak digunakan karena resiko terjadinya perforasi. Kolostomi dilakukan bila tidak responsif terhadap pengobatan atau timbul ileus obstruktif atau perdarahan hebat.^{20,21}

5. Cedera Usus Halus

Tidak sesering cedera pada kolon meskipun dosis toleransinya lebih kecil, karena usus selalu bergerak keluar masuk lapangan radiasi. Umumnya terjadi pada kombinasi radiasi eksterna dan brakiterapi.^{20,21}

Yang sering terkena adalah ileum terminalis karena terfiksir pada bagian kranial sekum, aliran darah relatif lebih sedikit, merupakan bagian tersempit dari usus halus, dan sering melekat pada pelvis karena operasi atau peradangan.^{20,21}

Gejalanya berupa obstruksi parsial, nyeri/kram yang timbul tidak berapa lama sesudah makan disertai mual/perut kembung, kemudian diikuti dengan muntah yang membuat nyeri perut dan kembung berkurang. Dapat dijumpai diare dan penurunan berat badan yang bisa disalahartikan sebagai rekurensi sehingga menunda terapi. Peritonitis dapat juga terjadi karena radiasi dapat menurunkan respon peradangan dari peritoneum dan dinding usus halus terhadap adanya iskemia, nekrosis dan infeksi, sehingga tidak timbul gejala umum peritonitis yang menyebabkan berakibat fatal pada pasien. Penanganan dilakukan dengan intervensi bedah.^{20,21}

6. Efek Samping Lanjut pada Vagina

Efek samping lanjut pada vagina dapat berupa ulserasi, nekrosis puncak vagina, atau adhesi vagina. Gejala yang timbul dapat akan menimbulkan gejala nyeri berat yang umumnya tidak berespon dengan analgetik, bahkan dengan opioid. Adhesi dan stenosis vagina akan menimbulkan dyspareunia (nyeri berhubungan intim) dan gangguan fungsi seksual.

Penanganannya berupa perawatan lokal pada ulserasi vagina, termasuk penggunaan krim estrogen. Selain itu dapat juga diberikan douche menggunakan cairan H₂O₂ 50%. Ulserasi berat umumnya memerlukan operasi debridemen jaringan nekrotik dan transposisi jaringan yang tidak mendapatkan radiasi ke defek, biasanya menggunakan *full-thickness* atau *myocutaneous flap*.

Untuk mencegah timbulnya adhesi vagina diperlukan terapi sulih hormon, edukasi untuk tetap berhubungan intim, dan penggunaan dilator vagina.^{20,21}

7. Edema tungkai kronik

Disebabkan oleh fibrosis jaringan lunak di daerah panggul. Insiden sekitar 10-20%. Dapat disertai infeksi sekunder hingga selulitis.²⁰

8. Sistitis hemoragik kronik

Jarang terjadi (0,5-2% dari pasien), timbul 2-20 tahun pasca radiasi. Gejalanya berupa hematuria, mulai dari minimal hingga masif. Kontraktur kandung kemih dapat menimbulkan gejala disuria, polakisuria, dan *urinary frequency*. Penanganan dilakukan dengan antibiotika setelah dilakukan kultur urine, sistoskopi dan irigasi kandung kemih.²⁰

9. Fistula vesiko-vaginal dan entero-vesikal

Fistula pada traktus genitourinarius akibat radiasi umumnya bersifat kompleks (utero-vaginal, vesiko-vaginal, dan uretero-vaginal). Gejala yang timbul dapat berupa fistula vesiko-vaginal, yaitu keluarnya cairan jernih (urin) per vagina secara konstan, ataupun fistula entero-vesikal, yakni pneumaturia dan fekaluria. Pasien juga dapat mengalami sistitis berulang. Penanganan dilakukan dengan operasi untuk *urine diversion*, dan apabila memungkinkan dilakukan repair fistula.²⁰

10. Fraktur Patologis Pelvis

Fraktur patologis pelvis adalah terjadinya fraktur setelah suatu stress normal terhadap tulang akibat adanya penurunan mineralisasi dan resistensi elastik tulang. Hal ini dapat dibedakan dengan osteitis radiasi dimana terjadi peradangan dan demineralisasi fokal pada tulang tanpa disertai adanya fraktur. Kejadiannya sangat jarang, hanya sekitar 3-6%.^{20,21}

Faktor predisposisi fraktur patologis pelvis adalah usia tua, osteoporosis, penyakit premorbid yang memang sudah ada sebelumnya (arthritis rheumatoid, diabetes mellitus), terapi kortikosteroid lama, penggunaan heparin, dan berat badan yang rendah (<58kg). Gejala berupa nyeri pada area pelvis, dapat tanpa gejala.^{20,21}

Lokasi yang umum terjadi adalah sacrum, acetabulum, ramus superior pubis, vertebra lumbal, ischium dan caput femoral. Selain fraktur patologis, radiasi juga dapat menimbulkan osteolisis dan nekrosis avaskuler dari caput femur. Penanganan disesuaikan dengan keadaan umum pasien dan usia harapan hidup. Tindakan bedah dilakukan pada pasien dengan kondisi umum baik dan usia harapan hidup masih tinggi untuk mencegah imobilisasi.^{20,21}

Prognosis

1. Stadium

Stadium tumor saat terdiagnosis adalah faktor

prognosis yang paling menentukan pada keganasan vagina. Studi menunjukkan bahwa angka 5-year survival rate pada stadium I sebesar 73%, stadium II 58%, dan stadium III/IV 36%.^{1,4,11,17}

2. Ukuran dan tipe tumor

Di beberapa penelitian, dikemukakan bahwa variabel ukuran tumor memiliki hubungan yang kuat dengan prognosis pasien.^{1,4,11,17} Ukuran tumor >4 cm memiliki prognosis yang lebih buruk daripada ukuran <4 cm. Tumor eksofitik memiliki prognosis yang lebih baik daripada tumor nekrotik dan infiltratif.¹⁷

3. Lokasi tumor

Tumor yang lokasinya pada sepertiga atas vagina memiliki prognosis yang lebih baik.^{1,4} Hasil penelitian Kucera dkk menyebutkan angka 5-year survival rate untuk tumor yang letaknya di sepertiga atas vagina adalah 60%, sepertiga tengah 37,5% dan untuk sepertiga bawah sebesar 37%.^{4,11}

4. Grade histologi

Beberapa peneliti menemukan bahwa grade histologi adalah faktor prognosis yang signifikan, tetapi pada studi lain menyatakan tidak ada hubungan antara grade histologi dengan survival pasien.^{1,4}

5. Usia

Usia tua yaitu di atas 60 tahun, memiliki prognosis yang buruk dari hasil beberapa penelitian.^{1,4,11}

6. Riwayat Histerektomi Sebelumnya

Riwayat histerektomi sebelumnya berhubungan dengan peningkatan kontrol lokoregional. Diperkirakan bahwa riwayat histerektomi sebelumnya menyebabkan adanya kontrol rutin, sehingga keganasan ditemukan pada stadium dini dan dapat ditangani lebih cepat.^{1,4}

7. Kadar hemoglobin

Anemia memiliki dampak yang buruk pada hasil terapi pasien yang memperoleh radiasi saja maupun kemoradiasi, kemungkinan akibat kondisi hipoksia pada tumor yang menyebabkan rendahnya produksi radikal bebas akibat radiasi.^{1,4,18}

8. Variabel biologi

Adanya infeksi HPV merupakan indikator prognosis pada karsinoma sel skuamosa vagina. Alonso et al menyatakan adanya progresivitas tumor yang lebih rendah pada pasien keganasan vagina stadium dini

yang HPV positif dibandingkan yang negatif. Sedangkan Brunner et al mendeteksi adanya HPV DNA pada 51,4% dari 35 orang pasien, dan status HPV tidak ada hubungannya dengan stadium FIGO, grade histologi, lokasi tumor, dan ukuran tumor. Pada pasien dengan stadium I-II, tidak ada perbedaan yang signifikan antara HPV positif dan negatif terhadap disease free survival dan overall survival pasien. Tetapi pada stadium III-IV, HPV negatif berhubungan dengan memburuknya DFS dan OS.^{1,4}

9. Waktu terapi

Untuk pasien yang diterapi dengan radioterapi, waktu terapi adalah faktor yang signifikan mempengaruhi kontrol tumor. Lee dkk menemukan bahwa waktu terapi keseluruhan (*overall treatment time*) ≤ 9 minggu berhubungan dengan kontrol tumor sebesar 97% dibandingkan bila >9 minggu yaitu hanya 57%.^{1,4,18}

Follow-Up

Rekomendasi waktu *follow-up* dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Jadwal monitoring

Jadwal	Frekuensi
Follow up pertama	2 minggu setelah radiasi terakhir, berikan dilator vagina
Tahun 0-2	Setiap 3 bulan
Tahun 3-5	Setiap 6 bulan
Tahun 6+	Setiap tahun
Pemeriksaan	
Anamnesis dan pemeriksaan fisik	Termasuk pemeriksaan pelvis bimanual
Pencitraan	Rontgen dada
Pap smear	Setiap tahun

Disadur dari kepastakaan No. 11

Pencegahan

Pencegahan dilakukan dengan pemberian vaksin HPV pada anak perempuan usia 11-12 tahun¹⁰ dan menghindari perilaku seks usia dini dan berganti-ganti pasangan, serta tidak merokok¹¹

Kesimpulan

Keganasan vagina adalah kasus yang sangat jarang terjadi. Diagnosis kanker vagina ditegakkan apabila

terbukti tumor berasal dari vagina dan tidak ada keterlibatan organ lain. Bila terdapat keterlibatan pada serviks, didiagnosis sebagai keganasan serviks, dan apabila terdapat keterlibatan vulva, didiagnosis sebagai keganasan vulva.

Faktor resiko kanker vagina adalah infeksi HPV, paparan DES saat dalam kandungan, riwayat lesi precancer sebelumnya pada cervix, vulva atau anal,

paparan radiasi sebelumnya, adanya defisiensi sistem imun, dan gaya hidup (merokok, memiliki gaya hidup

berganti pasangan (5 atau lebih pasangan seksual), usia mulai berhubungan intim pada usia kurang dari 17 tahun, dan status sosial ekonomi rendah).

Radioterapi memegang peranan penting dalam tata laksana keganasan vagina dengan mengkombinasikan radiasi eksterna dengan brakiterapi. Operasi memiliki peran yang sangat sedikit pada kasus ini karena letak anatomis vagina yang sangat dekat dengan kandung kencing dan rectum. Kemoradiasi masih diperdebatkan penggunaannya dalam terapi keganasan vagina.

Daftar Pustaka

- Gadducci A, Fabrini MG, Lanfredini N. Squamous cell carcinoma of the vagina: natural history, treatment modalities, and prognostic factors. *Critical reviews in Oncology/Hematology*. 2015;93: 211-224.
- Lee LJ, Jhingran A, Kidd E, Gaffney DK, Higinia RC, Elshaikh MA, et al. Management of Vaginal cancer. *American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria*. 2013.
- Hacker NF, Eifel PJ, Velden JV. Cancer of the vagina. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2015;131: 84-87.
- Kang J and Viswanathan AN. Chapter 72: Vaginal Cancer. in : Wazer DE, Perez CA, W BL, Halperin EC. *Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology*. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2013. p.465-90.
- Faiz O, Moffat D. The Perineum. In: *Anatomy at a Glance*. London: Blackwell Science Ltd; 2002. p. 59.
- Gray H. The Vagina. In: *Anatomy of the human body*. Bounty Books, 2001, p. 797.
- Gerbaulet A, Potter R, Haie-Meder C. Primary vaginal cancer. *ESTRO. GEC ESTRO*. 2002; pp. 403-15.
- American Cancer Society. *Cancer Facts and figure 2017*.
- Brohet dkk. Profil epidemiologi kanker di rumah sakit umum pusat nasional dr cipto mangunkusumo jakarta berdasarkan hospital based cancer registry tahun 2013. Tesis prodi onkologi radiasi FKUI. Jakarta: FKUI; 2017.
- Diaz ML. Prevention of cervical, vaginal, and vulvar cancers. *International Journal of Women's Health*. 2009: 119-29.
- Thawani N, Mutyala S, Wolfson AH. Vaginal cancer in Brady LW, Lu JJ. *Decision Making in Radiation Oncology*. Berlin: Springer; 2011. p. 725-43.
- Benedet JL, Bender H, Jones H, Ngan HYS, Pecorelli. Staging classifications and clinical practice guidelines of gynaecologic cancer. Elsevier; 2003. p. 26-33.
- Frank SJ, Deavers MT, Jhingran A, Bodurka DC, Eifel PJ. Primary adenocarcinoma of the vagina not associated with DES exposure. *Gynecologic Oncology*. 2007;105: 470-4.
- Stern, JL. Vagina. In: Dollinger M, Rosenbaum EH, Tempero M, Mulvihill S. *Everyone's guide for cancertherapy*. 2001.
- Vagina. In: Barret A, Dobbs J, Morris S, Roques T. *Practical Radiotherapy Planning*. London: Hodder Arnold; 2009. p. 394-400.
- Mahzouni M, Pejhan S, Asrafi M. Yolk sac tumor of vagina. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*. 2006: 155-7.
- Kumar V, Kini P, Vepakomma D, Basant M. Vaginal Endodermal Sinus Tumor. *Indian Journal of pediatric*. 2005: 797-8.
- Imam Rasjidi, Nana Supriana, Kristianus Cahyono. Penerapan Radioterapi pada keganasan ginekologi. Radioterapi pada keganasan ginekologi. Jakarta : Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2011. p. 129-33.
- Efek Samping dari radioterapi. Radioterapi pada keganasan ginekologi. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2011. p. 150-99.
- Kantardzic N, Begic D, Eminagic D. Pelvic Irradiation: Acute and late toxicity. *ESGO academy*. 2015.