



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Tinjauan Pustaka

Radioterapi pada Sarkoma Uterus

Yoseph Adi Kristian, Sri Mutya Sekarutami

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

Informasi Artikel:

Diterima November 2017

Disetujui Januari 2018

Alamat Korespondensi:

dr. Yoseph Adi Kristian

E-mail:

yosephadikristian@gmail.com

Abstrak/Abstract

Sarkoma uterus merupakan keganasan uterus yang langka. Secara umum tumor ini dianggap memiliki karakter yang agresif dan sering dikaitkan dengan prognosis yang buruk. Walaupun penggunaan radioterapi masih diperdebatkan, terdapat penelitian yang menunjukkan bahwa radioterapi adjuvan dapat memperbaiki *local-regional failure free survival* (LRFSS) 5 tahun dari 55.3% menjadi 70.8% serta secara signifikan mampu meningkatkan survival rate.

Kata kunci: sarkoma uteri, karsinosarkoma, radioterapi

Uterine sarcoma, is a rare uterine malignancy. In general, this tumor is considered to have an aggressive character and often associated with a poor prognosis. Although the utilization of radiotherapy is still debated, there is study that show that adjuvant radiotherapy can improve 5-year local-regional failure free survival from 55.3% to 70.8% and significantly improve survival rate.

Keywords: uterine sarcoma, carcinosarcoma, radiotherapy

Hak Cipta ©2018 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Sarkoma uterus merupakan subgroup dari *soft tissue sarcoma* dengan angka kejadian sebesar 1% dari keganasan ginekologi dan 2-5% dari jumlah seluruh keganasan uterus.¹ Berdasarkan data *American Cancer Society*, diperkirakan angka kejadian keganasan uterus di Amerika Serikat pada tahun 2014 sekitar 52.630 kasus baru, namun hanya sekitar 1.600 (3%) dari kasus ini yang merupakan sarkoma uterus. Sebaliknya, data *cancer registry* di India Utara menunjukkan bahwa angka kejadian sarkoma uterus mencapai sekitar 25% dari semua keganasan uterus. Terdapat juga peningkatan angka kejadian keganasan uterus di India dalam 10 tahun terakhir.^{1,2}

Secara umum, sarkoma uterus memiliki karakter yang agresif dan sering dikaitkan dengan prognosis yang buruk. Berdasarkan histopatologi, sarkoma uterus terdiri dari beberapa tipe antara lain: karsinosarkoma,

Malignant Mixed Müllerian Tumour (MMMT), leiomyosarcoma (LMS) dan *Endometrial Stromal Sarcoma* (ESS). Setiap kelompok memiliki faktor risiko dan manifestasi klinis yang berbeda termasuk respons terhadap pengobatan dan prognosis, oleh sebab itu hasil terapi sarkoma uterus bervariasi tergantung pada jenis histopatologinya.³

Epidemiologi

Berdasarkan laporan serial kasus terbaru dan terbesar (n = 419) di Norwegia pada tahun 1970 - 2000 (klasifikasi WHO 2003 oleh Abeler dan rekannya, tidak termasuk karsinosarkoma), 62% adalah leiomyosarcoma, 20% adalah ESS, dan 18% adalah subtype yang jarang termasuk sarkoma yang tidak berdiferensiasi (6%), adenosarkoma (5,5%), sarkoma, *not otherwise specified* (NOS) (4,5%), rhabdomyosarcoma (<1%), *giant cell sarcoma* (<1%), dan tumor sel epitel

perivascular atau *perivascular epithelioid cell tumor* (PEComa; <1%).⁴ Median usia berkisar antara 48 sampai 57 tahun untuk leiomyosarcoma, 57 sampai 67 tahun untuk karsinosarkoma, 42 sampai 51 tahun untuk ESS, dan 58 sampai 66 tahun untuk adenosarkoma.⁵

Insidensi leiomyosarkoma dua kali lebih tinggi pada wanita kulit hitam dibandingkan wanita kulit putih.⁵ Brooks dkk. melaporkan bahwa insidensi sarkoma uterus menurut usia pada wanita Afrika Amerika dua kali lipat dari control, dimana insidensi leiomyosarkoma dan karsinosarkoma sebesar 1,5 dan 4,3 per 100.000 wanita kulit hitam berbanding dengan 0,9 dan 1,7 per 100.000 wanita kulit putih.⁶

Etiologi dan Faktor Risiko

Sebagian besar kasus terjadi secara sporadis, tanpa etiologi spesifik. Namun, translokasi kromosom spesifik telah diidentifikasi dan melibatkan aktivasi faktor transkripsi.^{7,8}

Genetik

ESS memiliki mutasi somatik spesifik yang telah ditemukan melalui analisis *fluorescence in situ hybridization* (FISH) dan analisis *polymerase chain reaction* (PCR). Sarkoma endometrium tidak berdiferensiasi memiliki ketidakaturan JAZF1, dan sering menyimpan fusi genetik YWHAE-FAM22A/B dan dianggap cukup spesifik untuk jenis tumor ini.⁹ Eksperimen histopatologi menunjukkan korelasi yang tinggi antara hilangnya LMP2 dan keganasan rahim miometrium. Karena itu, LMP2 mungkin merupakan salah satu faktor yang terlibat dalam sarkogenesis leiomyosarkoma uterus.¹⁰

Riwayat Radiasi

Paparan radioterapi pada daerah panggul dianggap faktor risiko untuk karsinosarkoma dan *sarkoma yang tidak berdiferensiasi*, jarang sebagai faktor risiko leiomyosarcoma / *smooth muscle tumors of uncertain malignant potential* (STUMP). Rajaram dkk membandingkan karakteristik klinikopatologis dari 23 kasus keganasan uterus yang terjadi setelah terapi radiasi terhadap 527 kasus kanker rahim yang timbul *de novo*. Karsinosarkoma dan *undifferentiated sarcoma* menyumbang 39% dari 23 keganasan terkait radiasi. Dilaporkan juga bahwa keganasan yang diinduksi radiasi cenderung memiliki *outcome* yang lebih buruk.³

Paparan Hormon dan Tamoxifen

Penggunaan terapi estradiol-progestin selama lebih dari

5 tahun dikaitkan dengan 60% peningkatan risiko terjadinya sarkoma uterus, terutama untuk tipe leiomyosarkoma. Namun, kenaikan risiko absolutnya masih sangat rendah.¹¹ Terdapat hubungan berupa peningkatan risiko terjadinya sarkoma uterus pada penggunaan tamoxifen selama 4 tahun atau lebih, terutama pada tipe karsinosarkoma. Dalam penelitian Hoogendoorn dkk. pada pasien dengan kanker rahim, proporsi karsinosarkoma lebih besar pada mereka yang telah menerima terapi tamoxifen sebelumnya dibandingkan mereka yang tidak.¹²

Faktor predisposisi herediter

Predisposisi herediter tertentu pada sarkoma uterus juga telah dilaporkan pada data yang didapat dari *Danish Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer* (HNPCC). Terdapat empat belas dari 164 famili HNPCC dengan insiden sarkoma dari berbagai organ dan tiga di antaranya adalah sarkoma uterus. Risiko keseluruhan sarkoma uterus masih rendah pada sindrom herediter ini.¹⁰

Klasifikasi Histopatologi Sarkoma Uterus

Berdasarkan pola diferensiasi dan pertumbuhan sel asal, WHO dan *College of American Pathologist* membagi sarkoma uterus menjadi dari dua kelompok utama yaitu, tumor mesenkim murni dan tumor tipe campuran (lihat Tabel 1)⁵

Gejala Klinis dan Diagnosis

Gejala klinis sarkoma uterus yang paling umum adalah perdarahan uterus yang abnormal, dan umumnya terjadi pada pasien dengan karsinosarkoma, dapat terjadi pada sedikitnya 40% pasien dengan leiomyosarcoma.^{5,14,15}

Karsinosarkoma, varian ganas dari sarkoma uterus yang tumbuh dengan cepat, biasanya terjadi pada usia pasca menopause. Pada pemeriksaan fisik, sekitar 50 sampai 95% pasien memiliki pembesaran uterus dan 50% pasien memiliki tonjolan lesi polipoid melalui kanalis endoserviks. Pada kasus lanjut, gejala klinisnya menyerupai kanker ovarium dengan efusi pleura, asites, dan massa adneksa. Kuretase uterus biasanya dapat mendeteksi jaringan ganas di uterus.

Pembesaran uterus dan dugaan adanya leiomyoma uterus merupakan gejala klinis umum dari leiomyosarcoma. Leiomyosarcoma biasanya terjadi pada wanita di atas usia 40 tahun dan sebagian besar tumor ini timbul *de novo*, dengan kurang dari 5% timbul dari transformasi ganas leiomyoma. Gejala klinis mungkin berupa hemoperitoneum akibat ruptur tumor, ekstensi ekstra

uterus, atau tanda metastase seperti batuk persisten, nyeri punggung, dan asites.¹⁶

Tabel 1. Klasifikasi histopatologi sarkoma uterus

<i>Pure Mesenchymal Tumor</i>	<i>Mixed Epithelial and Mesenchymal tumor</i>
<i>Endometrial stromal and related tumors</i>	<i>Carcinosarcoma</i>
<i>Endometrial stromal sarcoma, low grade</i>	<i>Adenosarcoma</i>
<i>Endometrial stromal nodul</i>	<i>Carcinofibroma</i>
<i>Undifferentiated stromal sarcoma</i>	<i>Adenofibroma</i>
<i>Smooth muscle tumors</i>	<i>Adenomyoma</i>
<i>Leiomyosarcoma</i>	
<i>Epitheloid variant</i>	
<i>Myxoid variant</i>	
<i>Smooth muscle tumor of uncertain malignant potential</i>	
<i>Leiomyoma, not otherwise specified</i>	
<i>Mitotically active variant</i>	
<i>Cellular variant</i>	
<i>Hemorrhagic cellular variant</i>	

Sumber: rujukan no. 3

ESS biasanya muncul antara usia 40 dan 55 tahun. Gejala klinis yang paling umum adalah perdarahan uterus abnormal, sebagian mengalami nyeri panggul dan/atau dismenore. Penyakit polikistik ovarium atau penggunaan terapi tamoxifen sebelumnya menjadi faktor risiko. Pada sepertiga jumlah kasus, sering ditemukan adanya keterlibatan ovarium, sehingga penting untuk menyingkirkan riwayat tumor stroma endometrium dan dilakukan pemeriksaan fisik dan pencitraan lanjutan.

Penilaian endometrium preoperatif baik dengan menggunakan *Pipelle endometrial suction curette* atau dilatasi dan kuretase (D&C) dengan anestesi memiliki peran yang terbatas untuk evaluasi dan diagnosis. Sebesar 86% kasus sarkoma uterus terdiagnosis pada pengambilan sampel endometrium preoperasi dan 64% di antaranya memiliki histopatologi yang sama dibandingkan dengan histopatologi akhir.¹⁷ Diagnosis karsinosarkoma bisa terlewatkan jika sampel biopsi atau kuretase inadekuat dalam menggambarkan komponen epitel dan stroma tumor.¹⁸

Modalitas Pencitraan pada Sarkoma Uterus

MRI merupakan modalitas utama pada sarkoma uterus, dapat memberikan informasi mengenai ukuran dan ekstensi tumor, penyebaran lokal, serta membedakan fibrosis pasca radiasi/tumor rekuren. CT biasanya digunakan untuk membantu penentuan stadium, penilaian metastasis, dan *follow-up*.¹⁹

Tabel 2. Persentase gejala klinis sarkoma uterus

Symptom	ESS	CS	LMS	AS
<i>Asymptomatic</i>	10 – 15	5 – 10	10 – 14	10 – 15
<i>Abnormal vaginal bleeding</i>	65 – 70	65 – 70	50 – 55	60 – 62
<i>Abdominopelvic mass</i>	10 – 15	1 – 15	45 – 50	-
<i>Abdominopelvic pain</i>	15 – 20	8 – 10	20 – 25	18 – 22
<i>Uterine enlargement</i>	60 – 65	-	-	-
<i>Uterine cavity lesion</i>	18 – 20	-	-	-
<i>Vaginal discharge</i>	1 – 5	-	-	-
<i>Abdominal distension</i>	-	-	-	-

Sumber: rujukan no. 3

Sarkoma seringkali menunjukkan gambaran massa hipoechoik berlobulasi disertai vaskularisasi pada USG, atau pada CT scan terdapat gambaran massa uterus yang hipodens dengan batas ireguler dan kontras heterogen akibat adanya nekrosis dan perdarahan. Komponen kalsifikasi pada tumor ini lebih baik apabila dinilai dengan CT scan. Invasi myometrium yang dalam dan invasi ke intraperitoneal biasanya juga dapat dinilai.²⁰

Klasifikasi Stadium Sarkoma Uterus

Klasifikasi stadium terkini yang digunakan untuk sarkoma uterus adalah AJCC edisi ke-8 dan FIGO.²¹

Tabel 3. AJCC 8th Edition Cancer Staging System Tumor-Node-Metastases (TNM) and International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Surgical Staging Systems for Uterine Sarcomas (includes Leiomyosarcoma and Endometrial Stromal Sarcoma).

Definition of primary tumor Leiomyosarcoma (LMS) dan Endometrial Stromal Sarcoma (ESS)		
T category	FIGO stage	T criteria
Tx		Tumor primer tidak dapat dinilai.
T0		Tidak ada bukti adanya tumor primer.
T1	I	Tumor terbatas di uterus.
T1a	IA	Tumor ukuran kurang dari 5cm pada dimensi terbesar.
T1b	IB	Tumor ukuran lebih dari 5cm.
T2	II	Tumor meluas melebihi uterus namun masih dalam area pelvis.
T2a	IIA	Tumor menginvasi adneksa.
T2b	IIB	Tumor menginvasi jaringan pelvis lainnya.
T3	III	Tumor infiltrasi jaringan abdomen.
T3a	IIIA	Tumor infiltrasi jaringan abdomen pada satu area.
T3b	IIIB	Tumor infiltrasi jaringan abdomen lebih dari satu area.
T4	IVA	Tumor invasi vesika urinaria atau rectum.

Definition of regional lymph node (N) All uterine sarcomas		
N category	FIGO stage	N criteria
Nx		KGB regional tidak dapat dinilai.
N0		Tidak ada keterlibatan KGB regional.
N0 (+)		Keterlibatan KGB regional tidak lebih besar dari 0.2mm.
N1	IIIC	Metastasis KGB regional.

Definition of distant metastasis (M) All uterine sarcomas		
M category	FIGO stage	M criteria
M0		Tidak ada metastasis jauh.
M1		Metastasis jauh (kecuali adneksa, pelvis, dan jaringan abdomen).

Grade histologi (G)	
G	G definition
Gx	Grade tidak dapat dinilai.
G1	Diferensiasi baik.
G2	Diferensiasi sedang.
G3	Diferensiasi buruk atau undifferentiated.

Sumber: diterjemahkan dari rujukan no. 9

Tatalaksana

Operasi

Histerektomi simpel dengan atau tanpa salpingo-ooforektomi bilateral adalah manajemen bedah LMS. Pada pasien usia muda dan stadium awal, dapat dilakukan tindakan preservasi ovarium. Risiko metastasis ovarium stadium awal sangat rendah, yaitu kurang dari 4%. Penyebaran hematogen adalah rute utama metastasis untuk LMS uterus.

Tabel 4. AJCC 8th edition cancer staging system Tumor-Node-Metastases (TNM) and International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Surgical Staging Systems for Endometrial Cancer.

Definition of primary tumor (T)		
T category	FIGO stage	T criteria
Tx		Tumor primer tidak dapat dinilai.
T0		Tidak ada bukti adanya tumor primer.
T1	I	Tumor terbatas di korpus uteri, termasuk keterlibatan glandula endoserviks.
T1a	IA	Tumor terbatas di endometrium atau invasi kurang dari setengah ketebalan myometrium.
T1b	IB	Tumor invasi setengah atau lebih ketebalan myometrium.
T2	II	Tumor invasi jaringan stroma serviks tetapi tidak melebihi uterus. Tidak termasuk keterlibatan glandula endoserviks.
T3	III	Tumor invasi serosa, adneksa, vagina, atau parametrium.
T3a	IIIA	Tumor invasi serosa dan atau adneksa (ekstensi langsung atau metastasis).
T3b	IIIB	Tumor invasi vagina (ekstensi langsung atau metastasis), atau keterlibatan parametrium.
T4	IVA	Tumor invasi vesika urinaria dan atau mukosa usus (bullous edema tidak dimasukkan ke dalam T4).

Definition of regional lymph node (N)		
N category	FIGO stage	N criteria
Nx		KGB regional tidak dapat dinilai.
N0		Tidak ada metastasis KGB regional.
N0 (+)		Keterlibatan KGB regional tidak lebih dari 0.2mm.
N1	IIIC1	Metastasis KGB regional pelvis.
N1mi	IIIC1	Keterlibatan KGB regional pelvis (diameter lebih dari 0.2mm tetapi tidak lebih dari 2.00mm).
N1a	IIIC1	Keterlibatan KGB regional pelvis (diameter lebih dari 2.00mm).
N2	IIIC2	Keterlibatan KGB paraaorta, dengan atau tanpa keterlibatan KGB regional pelvis.
N2mi	IIIC2	Keterlibatan KGB paraaorta (diameter lebih dari 0.2mm tapi tidak lebih dari 2.00mm), dengan atau tanpa keterlibatan KGB regional pelvis.
N2a	IIIC2	Keterlibatan KGB paraaorta (diameter lebih dari 2.00mm), dengan atau tanpa keterlibatan KGB regional pelvis.

Suffix (sn) ditambahkan pada kategori staging N apabila metastasis diidentifikasi hanya dari *sentinel lymph node biopsy*.

Definition of distant metastasis (M)		
M category	FIGO stage	M criteria
M0		Tidak ada metastasis jauh.
M1	IVB	Metastasis jauh (termasuk metastasis KGB inguinal, intraperitoneal, paru, hepar, tulang). Tidak termasuk metastasis KGB regional pelvis dan paraaorta, vagina, lapisan serosa uterus, atau adneksa.

Grade histologi (G)	
G	G definition
Gx	Grade tidak dapat dinilai.
G1	Diferensiasi baik.
G2	Diferensiasi sedang.
G3	Diferensiasi buruk atau undifferentiated.

Sumber: diterjemahkan dari rujukan no. 9

Penyebaran KGB retroperitoneal hampir selalu dikaitkan dengan stadium lanjut.²² Meskipun risiko metastasis ovarium rendah, histerektomi total dan salpingo-ooforektomi bilateral direkomendasikan sebagai bagian operasi karena sifatnya yang *hormone-sensitive* dan potensi kekambuhan meningkat ketika ovarium dipertahankan. Insiden keseluruhan metastasis KGB bervariasi dari 0% hingga 37% dan dilaporkan rendah pada stadium awal (0% - 16%). Oleh karena itu, diseksi

KGB retroperitoneal secara rutin tidak dianjurkan pada stadium awal tanpa penyakit ektrauterin atau keterlibatan KGB. Limfadenektomi harus dipertimbangkan hanya pada kasus penyakit lanjut atau ketika terdapat limfadenopati pada pencitraan preoperatif atau intraoperatif.

Karsinosarkoma memiliki sifat agresif dengan risiko substansial untuk metastasis, terutama pada adneksa, KGB retroperitoneal, omentum, dan permukaan peritoneal. Hampir 50% wanita dengan stadium awal akan mengalami penyebaran ektrauterine saat operasi.²³ Oleh karena itu, tatalaksana bedah komprehensif, meliputi *surgical staging* termasuk pengumpulan peritoneal *lavage*, limfadenektomi kelenjar getah bening pelvis dan paraaorta, omentektomi, biopsi peritoneal, dan *salpingo-oophorectomy* bilateral, adalah manajemen bedah standar untuk karsinosarkoma.

Risiko metastasis ovarium pada tahap awal karsinosarkoma bervariasi dari 12% hingga 23%, sehingga histerektomi radikal dengan *salpingo-oophorectomy* dianjurkan dalam kasus dengan keterlibatan serviks atau parametrium.²⁴ Diseksi kelenjar getah bening pelvis dan paraaorta juga dianjurkan karena hampir 50% wanita dengan metastasis kelenjar getah bening akan memiliki keterlibatan kelenjar getah bening paraaorta dan sekitar 7% di antaranya tanpa keterlibatan nodus pelvis.²⁵

Radioterapi

Peran radiasi adjuvan dalam manajemen kuratif sarkoma uterus masih menjadi perdebatan. Sebuah studi retrospektif terhadap 182 pasien dengan sarkoma uteri oleh Hao dkk. tahun 2015 menunjukkan bahwa jika dibandingkan dengan operasi saja, terapi radiasi adjuvan dapat memperbaiki *local-regional failure free survival* (LRFFS) 5 tahun dari 55,3% menjadi 78,0%. Untuk LMS, radioterapi adjuvan pascaoperasi tidak hanya mengurangi angka kekambuhan lokal tetapi juga memperbaiki *survival rate*.²⁵ Hasil yang sama juga diperoleh dari studi yang dilakukan oleh Wong dkk pada 69 pasien dengan Leiomyosarcoma dimana dikatakan bahwa radioterapi berhubungan secara signifikan dengan penurunan rekurensi lokal dan peningkatan kesintasan.²⁶

Radiasi adjuvan berupa radiasi eksterna area pelvis dilakukan untuk mengontrol penyebaran mikroskopik pada kelenjar getah bening regional pelvis, dan *tumor bed* pasca operasi. Terapi *brachytherapy* intrakaviter

pada vagina dapat diberikan dengan aplikator silinder dengan menggunakan teknik *low-dose rate* (LDR) atau *high-dose rate* (HDR).²⁷

Karsinosarkoma uterus

Studi menunjukkan tingkat kekambuhan lokoregional lebih rendah pada pasien dengan karsinosarkoma uterus stadium I-II menerima radioterapi adjuvan dibandingkan dengan yang mendapat terapi pembedahan saja, walaupun hasil yang diperoleh tidak bermakna secara statistik. Kemoradiasi memberikan *overall survival* dan *recurrence-free* yang lebih baik dibandingkan kemoterapi saja atau yang tidak mendapat terapi adjuvan.²⁸

Salah satu penelitian fase III dari EORTC-GCG yang sedang berjalan saat ini melaporkan peran radioterapi adjuvan daerah panggul untuk semua subtype sarkoma uterus. Sebanyak 224 pasien yang menjalani histerektomi total, salpingo-ooforektomi bilateral, dan *peritoneal lavage*, diacak untuk mendapat radiasi daerah pelvis sebesar 50,4 Gy. Terdapat penurunan angka kegagalan lokal pada pasien yang mendapat radioterapi adjuvan yang signifikan secara statistik, namun tidak ada perbaikan dalam *overall survival* atau *progression-free survival*.²⁸ Meta-analisis Cochrane tahun 2013 yang mengevaluasi efektivitas dan keamanan radioterapi adjuvan dalam tatalaksana karsinosarkoma mendapatkan hasil bahwa radioterapi abdomen tidak terkait dengan peningkatan survival.²³

Leiomyosarcoma

Leimiosarkoma merupakan kasus sarkoma yang jarang terjadi tetapi seringkali memiliki prognosis buruk dengan potensi metastasis yang tinggi dan sering terjadi menjelang atau sesaat setelah menopause.²⁹ Masih terdapat pro dan kontra mengenai peran radiasi dalam kasus LMS. Dalam studi EORTC pasien dengan LMS yang mendapat adjuvan radiasi dilaporkan memiliki kontrol lokal yang baik, meskipun memiliki tingkat metastasis lebih tinggi (54% berbanding 33%). Oleh karena itu penggunaan radioterapi adjuvan belum dapat diterima secara rutin.³⁰

Endometrial Stromal Sarcoma

ESS adalah jenis sarkoma uteri yang langka dan sebagian besar informasi mengenai radioterapi adjuvan pada kasus ini hanya ditemukan pada beberapa laporan kasus. Radioterapi memiliki peran dalam kasus rekurensi. Stadium tumor adalah faktor terpenting yang digunakan sebagai prediktor hasil pengobatan. Sebagian besar penelitian tidak melaporkan hasil dari

penggunaan radioterapi berdasarkan stadium tumor. Radioterapi adjuvan dilaporkan tidak meningkatkan kesintasan, meskipun banyak *non-randomized series* melaporkan hasil kontrol lokal yang lebih baik.³¹

Dalam analisis retrospektif terhadap 376 wanita dengan ESS, Sampath dkk. melaporkan tingkat kekambuhan yang lebih rendah pada pasien yang menerima radioterapi adjuvan dibandingkan dengan operasi saja (8% vs 2%; $P < 0,05$) meskipun tidak dilaporkan menurut *stadium tumor*.³² Penelitian retrospektif oleh Leath dkk, yang memberikan justifikasi penggunaan radioterapi adjuvan untuk tumor *high grade*, melaporkan bahwa terdapat lebih banyak kegagalan lokal pada pasien dengan ESS *high grade* dibandingkan dengan *low grade*.³³ Konsensus NCCN (National Comprehensive Cancer Network) merekomendasikan observasi untuk stadium awal, tumor *low grade*, sedangkan radioterapi dapat diberikan untuk stadium yang lebih lanjut.³⁴

Radioterapi adjuvan dapat diberikan dengan teknik radiasi 3DCRT atau IMRT (*intensity-modulated radiation therapy*). Pada teknik 2D, simulasi lapangan pelvis konvensional menggunakan struktur anatomi tulang pelvis sebagai patokan untuk menentukan lapangan radiasi seperti yang dijelaskan pada EORTC 55874: batas *superior* adalah tepi atas vertebra lumbal V bagian atas, batas *inferior* berada di batas bawah foramen obturator, batas *lateral* berada pada 2 cm ke lateral dari diameter transversal terlebar *pelvic brim*, batas *anterior* adalah tepi atas simfisis pubis, dan batas posterior berada antara vertebra sakral II dan III. Jika didapatkan keterlibatan kelenjar getah bening paraaorta, maka dilakukan radiasi paraaorta dengan lapangan radiasi *extended-field*. Pada lapangan radiasi *extended-field*, batas superior setinggi tepi atas vertebra lumbal 1 (lihat Gambar 1 dan 2).³⁵

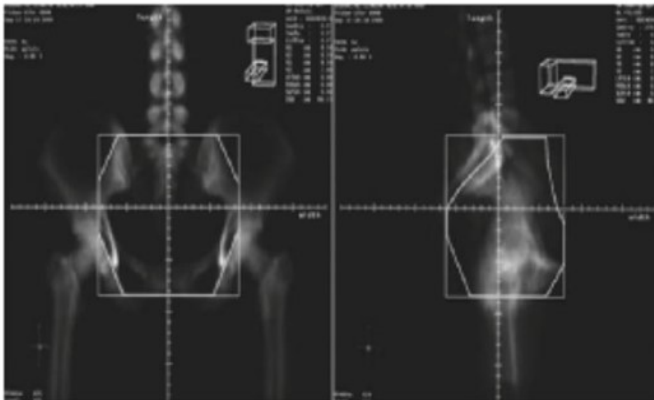
Untuk radioterapi dengan teknik *conformal* atau IMRT, *Clinical Target Volume* (CTV) meliputi *tumor bed*, punctum vagina, setengah proximal vagina, kelenjar getah bening obturator, iliaka internal, iliaka eksternal, iliaka komunis, dan presakral. Margin 7 sampai 10 mm diterapkan untuk *Planning Target Volume* (PTV).³⁶

Teknik radiasi *Volumetric-Modulated Arc Therapy* (VMAT) adalah bentuk tambahan dari IMRT. Perbedaan signifikan pada 3DCRT vs IMRT vs VMAT yaitu keunggulan *organ-sparing* dari *bladder* dan *rectum*. IMRT dan VMAT dapat menurunkan Dmean, V45, dan V30 dari usus halus dibandingkan dengan

teknik 3DCRT, meskipun perbedaannya tidak bermakna secara statistik. Namun IMRT dan VMAT dapat menurunkan dosis maksimum pada usus halus dan kaput femur dibandingkan 3DCRT, meskipun tidak sebaik teknik 2D konvensional yang dapat memblokir kaput femur secara manual (lihat Gambar 3).^{37,38}

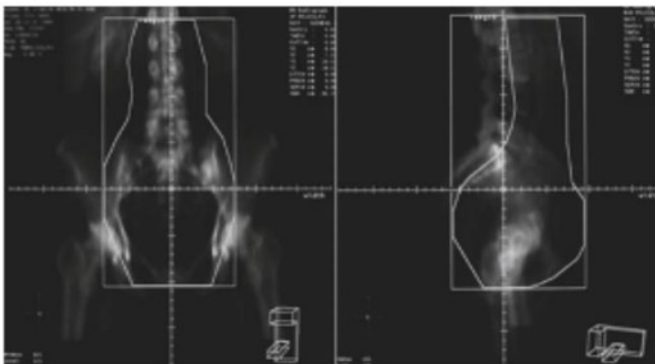
Radioterapi daerah pelvis harus memasukkan *gross tumor* (jika ada), kelenjar getah bening iliaka komunis, iliaka eksterna, iliaka interna, parametrium, vagina bagian atas atau *paravaginal tissue*, dan presakral (pada pasien dengan keterlibatan serviks). *Extended-field radiotherapy* harus memasukkan area pelvis, seluruh kelenjar getah bening iliaka komunis, dan kelenjar getah bening paraaorta. Batas atasnya tergantung pada situasi klinis tetapi setidaknya berada pada 1–2 cm diatas pembuluh darah renalis. Dosis radiasi eksterna yang biasa digunakan untuk *microscopic disease* adalah 45–50 Gy. Radioterapi teknik 3D *conformal* berbasis CT *planning* dapat digunakan dan pertimbangan teknik IMRT dengan tujuan untuk menghindari jaringan sehat dari efek samping radiasi namun tentunya dengan *quality assurance* dan imobilisasi yang baik.³⁴

Gambar 1. Lapangan penyinaran *Whole Pelvis* AP dan lateral



Sumber: rujukan no. 35

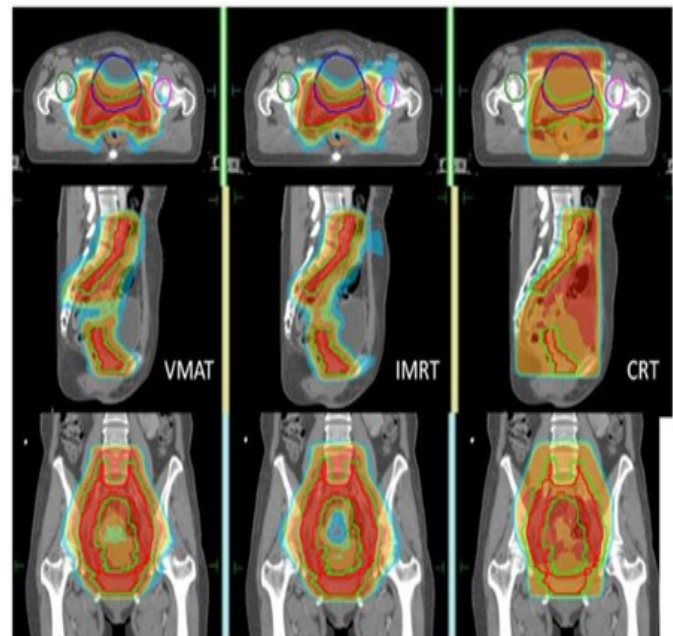
Gambar 2. Lapangan penyinaran *extended-field*



Sumber: rujukan no. 35

Brakhiterapi dapat segera diberikan pasca operasi, setidaknya 6–8 minggu pasca operasi dan tidak boleh melebihi 12 minggu. Preskripsi dosis brakhiterapi yaitu pada 0,5 cm dari permukaan mukosa vagina. Dosis yang diberikan tergantung pada dosis radiasi eksterna yang diberikan. Target radiasi pada brakhiterapi pasca histerektomi sebaiknya tidak melebihi dua pertiga proksimal vagina, kecuali pada kasus dimana terdapat invasi stroma dan limfovaskular (LVSI) positif atau batas sayatan positif, maka target radiasi dapat disesuaikan.³⁴ Pada kasus pasca operasi yang hanya diberikan brakhiterapi, regimen dosisnya adalah 5 x 6 Gy atau 3 x 7 Gy atau 4 x 5,5 Gy dengan preskripsi dosis pada permukaan mukosa vagina.

Gambar 3. Distribusi dosis radiasi teknik penyinaran 3DCRT, IMRT, dan VMAT pada pasien keganasan pelvis pasca operasi



Sumber: rujukan no. 38

Sementara regimen 3 x 7 Gy merupakan regimen dosis yang banyak dipakai oleh banyak klinisi dengan pertimbangan bahwa penggunaan fraksi yang lebih kecil dianggap berpotensi mengurangi efek samping yang lebih lanjut pada beberapa kasus tertentu.³⁴ Apabila brakhiterapi digunakan sebagai *booster* pasca radiasi eksterna, dosis 4 – 6 Gy dalam 2 – 3 fraksi adalah regimen dosis yang seringkali digunakan dengan preskripsi pada mukosa vagina. Untuk kasus keganasan uterus yang *inoperable*, risiko terjadinya penyebaran ekstrasuterus menentukan kombinasi dari radiasi eksterna plus brakhiterapi atau brakhiterapi saja. Dosis brakhiterapi sebagai terapi definitif sangat tergantung pada situasi klinis. Namun apabila tersedia, akan lebih baik dengan penggunaan *image-guided brachytherapy*.³⁴

Kemoterapi

Kombinasi kemoterapi dan radioterapi sebagai tatalaksana pada kasus dengan penyebaran ektrauterus telah disepakati dan dibuktikan pada banyak penelitian.³⁴ Beberapa penelitian *non-randomized* menunjukkan bahwa kemoterapi adjuvan dengan kombinasi Vincristine (VCR) + Actinomycin-D + CTX (regimen VAC) atau dengan kombinasi VCR + DOX + CTX + DTIC (CYVADIC) memperbaiki luaran klinis pasien dengan sarkoma uterus stadium awal, namun tidak menunjukkan manfaat yang signifikan untuk kesintasan. Sebuah studi retrospektif (n=24) menunjukkan bahwa kemoterapi adjuvan dengan regimen CYVADIC memberikan angka kesintasan 5 tahun dan 15 tahun masing-masing 75% dan 69%, tanpa perbedaan yang signifikan menurut tipe histologi.^{39,40}

Tabel 5. Terapi sistemik sarkoma uterus

<i>Preferred therapies</i>	<i>Other combination regimens</i>	<i>Other single-agent options</i>	<i>Other hormone therapies</i>
<i>Doxorubicin</i>	<i>Doxorubicin / Ifosfamide</i>	<i>Dacarbazine</i>	<i>For low-grade ESS or Hormone Receptor Positive (ER/PR) uLMS4</i>
<i>Docetaxel / gemcitabine</i>	<i>Doxorubicin / dacarbazine</i>	<i>Gemcitabine</i>	
<i>Doxorubicin / olartumab</i>	<i>Gemcitabine / dacarbazine</i>	<i>Epirubicin</i>	<i>Magestrol acetate (category 2B for ER/PR positive uLMS)</i>
<i>Aromatase inhibitors for low-grade ESS</i>	<i>Gemcitabine / vinorelbine</i>	<i>Liposomal doxorubicin</i>	<i>Medroxyprogesterone acetate (category 2B for ER/PR positive uLMS)</i>
		<i>Pazopanib</i>	<i>Trabectedin</i>
		<i>Temozolamide</i>	<i>Eribulin (cat 2B)</i>
		<i>Trabectedin</i>	<i>Vinorelbine (cat 2B)</i>
		<i>Eribulin (cat 2B)</i>	<i>Docetaxel (cat 3)</i>
		<i>Vinorelbine (cat 2B)</i>	
		<i>Docetaxel (cat 3)</i>	<i>GnRH analogs (category 2B for low-grade ESS and ER/PR positive uLMS)</i>

Sumber: rujukan no. 39

Kemoterapi berbasis Platinum telah digunakan sebagai terapi ajuvan pada karsinosarkoma uterus. Resnik dkk. melaporkan ketahanan hidup 2 tahun pada 23 pasien stadium I – II secara keseluruhan adalah 92% yang menerima kemoterapi ajuvan dengan CDDP (50 mg/m² hari 1) + DOX (50 mg / m² hari 1) + Etoposide (VP-16) (100 mg/m² hari 1 dan 2). Dalam penelitian GOG lainnya yang melibatkan 65 pasien dengan karsinosarkoma uterus stadium I-II pasca operasi, kemoterapi ajuvan dengan IFO (1.500 mg/m² hari 1-4) + CDDP (20 mg/m² hari 1-4) setiap 3 minggu selama tiga siklus terbukti memberikan manfaat terhadap

progression-free survival dan *overall survival* (69% dan 82%) dan *7-year progression-free survival* dan *overall survival* (54% dan 52%).⁴¹

Kesimpulan

Sarkoma uterus termasuk keganasan uterus dengan insidensi jarang. Tipe histologi sarkoma menentukan sifat klinis, pola metastasis dan tatalaksananya. Keterlambatan diagnosis dan tatalaksana dapat memperburuk prognosis.

Radioterapi post operasi berperan dalam menurunkan angka rekurensi lokal tetapi tidak berpengaruh terhadap kesintasan, terutama pada karsinosarkoma. Tindak lanjut post terapi yang teratur dapat mendiagnosis rekurensi dini.

Daftar Pustaka

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012. v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>. Accessed 20 Dec 2017.
2. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2013. Atlanta: American Cancer Society; 2014.
3. Rajaram S, Gupta M. Uterine sarcomas: risk factors, clinical presentation, diagnosis, and staging. Springer. 2015;339-41.
4. Abeler VM, Thoresen S, Danielsen HE, Nesland JM, et al. Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients. *Histopathology*. 2013;54:355–64.
5. Trop CG, Abeler MV. Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus: A review. *Acta Oncol*. 2013;51: 694–705.
6. Brooks SE, Zhan M, Cote T, Baquet CR. Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989–1999. *Gynecol Oncol*. 2014;93:204–8.
7. Helman LJ, Meltzer P. Mechanisms of sarcoma development. *Nat Rev Cancer* 3. 2003;685-694.
8. Hiroshi K, Chiaki U, Juria A, et al. The biology of uterine sarcomas: A review and update. *Mol Clin Oncol*. 2013;1:599–609.
9. Lee C, Ou W, Marino A, et al. 14-3-3 fusion oncogenes in high grade endometrial stromal sarcoma. *PNAS*. 2012;109:929–34.
10. Hayashi T, Kobayashi Y, Kohsaka S, Sano K. The mutation in the ATP-binding region of JAK1, identified in human uterine leiomyosarcomas, results in defective interferon-gamma inducibility of TAP1 and LMP2. *Oncogene*. 2006;25:4016–26.

11. Jaakkola S, Lyytinen HK, Pukkala E, et al. Use of estradiol-progestin therapy associates with increased risk for uterine sarcomas. *Gynecol Oncol.* 2011;122: 260–3.
12. Hoogendoorn WE, Hollema H, Van Boven HH, et al. Prognosis of uterine corpus cancer after tamoxifen treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;112:99–108.
13. Nilbert M, Therkildsen C, Nissen A, et al. Sarcomas associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer: Broad anatomical and morphological spectrum. *Fam Cancer.* 2009;8:209–13.
14. D' Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: A review. *Gynecol Oncol.* 2015;131–9.
15. Shah SH, Jagannathan JP, Krajewski K, O'Regan KN, et al. Uterine sarcomas: Then and now. *Am J Roentgenol.* 2012;199:213–23.
16. Sandberg AA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors: leiomyosarcoma. *Cancer Genet Cytogenet.* 2005;161:1–19.
17. Bansal N, Herzog TJ, Burke W, Cohen CJ, Wright JD. The utility of preoperative endometrial sampling for the detection of endometrial sarcomas. *Gynecol Oncol.* 2008;110:43–8.
18. Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG, et al. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. A gynecologic oncology group study of cancer 2013;71: 1702–1709.
19. Cherian RS. Magnetic resonance imaging in endometrial cancer. *Springer* 2015;81-88.
20. Rha S, Byun J, Jung S, et al. CT and MRI of uterine sarcomas and their mimickers. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;181:1369–74.
21. American Joint Committee on Cancer Manual Eight Edition. *Springer* 2017.
22. Maheswari A. Surgical management of uterine sarcoma. *Springer* 2015;351-60.
23. Galaal K, Kew FM, Tam KF, et al. Evaluation of prognostic factors and treatment outcomes in uterine carcinosarcoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;143:88–92.
24. Park JY, Kim DY, Kim JH, et al. The role of pelvic and/or para-aortic lymphadenectomy in surgical management of apparently early carcinosarcoma of uterus. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:861–8.
25. Hou HL, Meng MB, Chen XL, et al. The prognosis factor of adjuvant radiation therapy after surgery in uterine sarcomas. *OncoTargets and therapy.* 2015;8:2339-44.
26. Wong P, Han K, Sykes J, Catton C, Laframboise S, Fyles A, Manchul L, Levin W, Milosevic M. Postoperative radiotherapy improves local control and survival in patient with uterine leiomyosarcoma. *Radiation Oncology.* 2013; 8:128.
27. Sagus S, David KG. Role of radiation therapy in uterine sarcoma. *Best Practice & Research Clinical Obstetric and Gynecology.* 2011;25:761-72.
28. Sorbe B, Paulsson G, Andersson S, Steineck G. A population-based series of uterine carcinosarcomas with long-term follow-up. *Acta Oncol.* 2013;52(4):759–66.
29. Giuntoli RL, Metzinger DS, Dimarco CS, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: Prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol.* 2012;89:460–9.
30. Reed NS, Mangioni C, Malmström H, et al. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: An European organization for research and treatment of cancer gynaecological cancer group study (protocol 55874). *Eur J Cancer.* 2008; 44(6):808–18.
31. Gadducci A, Sartori E, Landoni F, et al. Endometrial stromal sarcoma: Analysis of treatment failures and survival. *Gynecol Oncol.* 1996;63:247–53.
32. Sampath S, Schultheiss TE, Ryu JK, et al. The role of adjuvant radiation in uterine sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:728–34.
33. Leath CA, Huh WK, Hyde J, Cohn DE, et al. A multi-institutional review of outcomes of endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol.* 2007;105(3):630–4.
34. NCCN guidelines version 1. 2018. Uterine Sarcoma
35. Beyzadeoglu M, Ebruli C, Ozyigit G. Gynecological cancers. In: Beyzadeoglu M, Ebruli C, Ozyigit G (ed). *Basic Radiation Oncology.* Berlin: Springer Verlag; 2010. p. 447-60.
36. Annede P, Gouy S, Mazon R, et al. Optimizing local control in high-grade uterine sarcoma: Adjuvant vaginal vault brachytherapy as part of a multimodal treatment. *The Oncologist.* 2017;22(2):182-188.
37. Otto K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med Phys.* 2008;35:310-17.
38. Cozzi L, Dinshaw KA, Shrivastava SK, et al. A treatment planning study comparing volumetric arc modulation with RapidArc and fixed field IMRT for cervix uteri radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2008;89:180-91.
39. Gadducci, Angiolo C, Stefania R, Antonella G, et al. The management of patients with uterine sarcoma: A debated clinical challenge. *Critical reviews in oncology/hematology.* 2008;129-42.
40. Odunsi K, Moneke V, Tammela J, et al. Efficacy of adjuvant CYVADIC chemotherapy in early-stage uterine sarcomas: Results of long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:659–64.
41. Resnik E, Chambers SK, Carcangiu ML, Kohorn EI, et al. A phase II study of etoposide, cisplatin, and doxorubicin chemotherapy in mixed mullerian tumors of the uterus. *Gynecol Oncol* 1995;56:370–5.