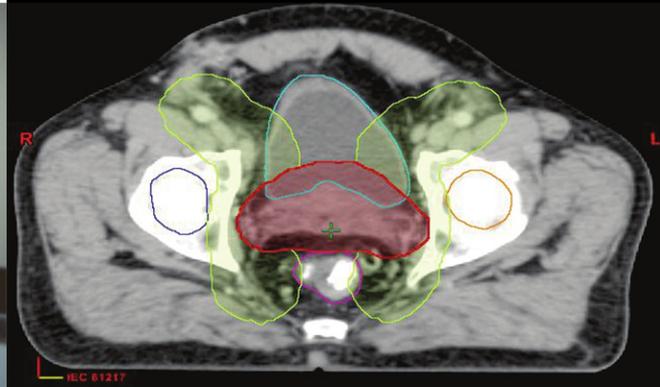
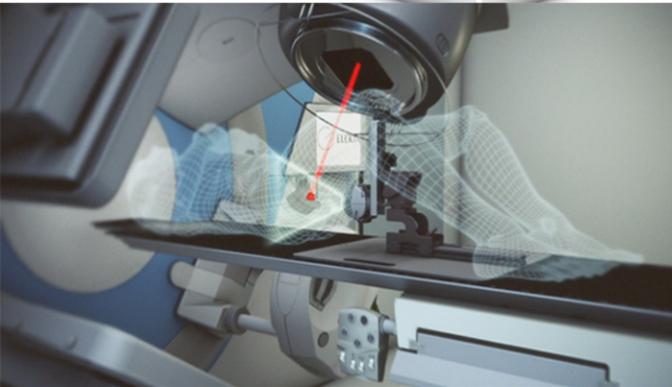
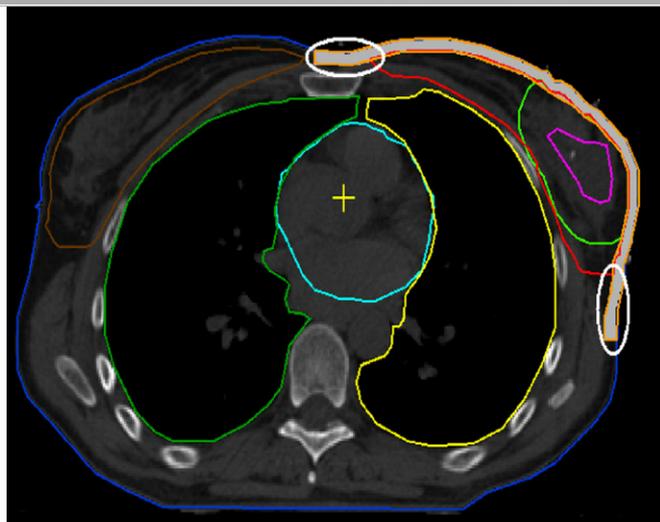
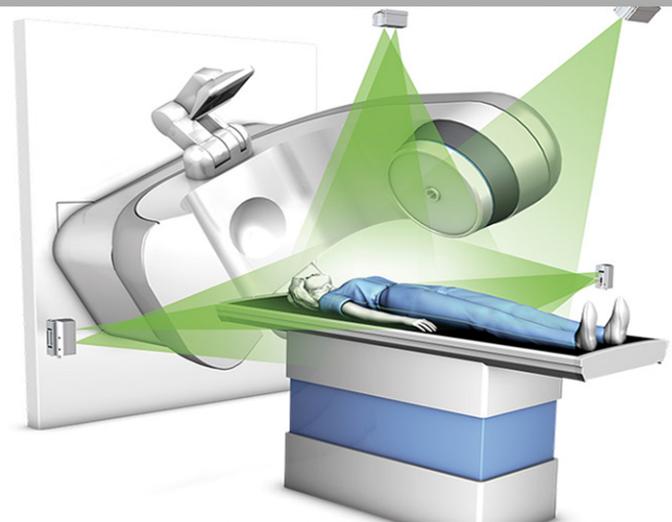




**PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS
ONKOLOGI RADIASI INDONESIA**

PEDOMAN PELAYANAN MEDIS (PPM) ONKOLOGI RADIASI



**PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS
ONKOLOGI RADIASI INDONESIA
(PORI)**

2018

11

DAFTAR ISI

Karsinoma Payudara.....	1
Algoritma Karsinoma Payudara.....	15
Karsinoma Hepatoselular	19
Algoritma Karsinoma Hepatoselular	33
Karsinoma Rekti	34
Algoritma Karsinoma Rekti	45
Karsinoma Serviks	46
Algoritma Karsinoma Serviks	57
Kanker Endometrium	58
Algoritma Kanker Endometrium	73
Ewing's Sarcoma	74
Algoritma Ewing's Sarcoma	83
Metastasis Tulang	84
Algoritma Metastasis Tulang	86
Radiasi Emergensi	89

Karsinoma Nasofaring	96
Algoritma Karsinoma Nasofaring	109
Kanker Parotis	110
Algoritma Kanker Parotis	126
Adenoma Hipofise	127
Algoritma Adenoma Hipofise	136

KARSINOMA PAYUDARA

Batasan Dan Gambaran Umum

Kanker payudara (KPD) merupakan keganasan pada jaringan payudara yang dapat berasal dari duktus maupun lobulusnya.

Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker terbanyak di Indonesia. Berdasarkan *Pathological Based Registration* di Indonesia, KPD menempati urutan kedua setelah kanker mulut rahim, dengan frekuensi relatif sebesar 11,5%.

Diperkirakan angka kejadiannya di Indonesia adalah 12/100.000 wanita, sedangkan di Amerika adalah sekitar 92/100.000 wanita dengan mortalitas yang cukup tinggi yaitu 27/100.000 atau 18 % dari kematian yang dijumpai pada wanita. Penyakit ini juga dapat diderita pada laki – laki dengan frekuensi sekitar 1%.

Di Indonesia, lebih dari 80% kasus ditemukan berada pada stadium yang lanjut, dimana upaya pengobatan sulit dilakukan. Oleh karena itu perlu pemahaman tentang upaya pencegahan, diagnosis dini, pengobatan kuratif maupun paliatif serta upaya rehabilitasi yang baik, agar pelayanan pada penderita dapat dilakukan secara optimal.

Prosedur Diagnosis

Anamnesis

Keluhan Utama

Benjolan di payudara

- Kecepatan tumbuh dengan/tanpa rasa sakit
- *Nipple discharge*, retraksi puting susu, dan krusta
- Kelainan kulit, *dimpling*, *peau d'orange*, ulserasi, venektasi

Benjolan ketiak dan edema lengan

Keluhan Tambahan

Nyeri tulang (vertebra, femur)

Sesak dan lain sebagainya

Pemeriksaan fisik

Status generalis (*Karnofsky index*)

Status lokalis :

- Payudara kanan atau kiri atau bilateral
- Massa tumor :
 - lokasi
 - ukuran
 - konsistensi
 - bentuk dan batas tumor
 - terfiksasi atau tidak ke kulit, m.pectoral atau dinding dada
- Perubahan kulit
 - kemerahan, *dimpling*, edema/nodul satelit
 - *peau de orange*, ulserasi
- Perubahan puting susu/*nipple*
 - tertarik
 - erosi

- krusta
- *discharge*
- Status kelenjar getah bening
 - Kgb aksila : Jumlah, ukuran, konsistensi, terfiksir terhadap sesama atau jaringan sekitar
 - Kgb infraklavikula : idem
 - Kgb supraklavikula : idem
- Pemeriksaan pada daerah metastasis
 - Lokasi
 - Bentuk
 - Keluhan

Laboratorium

Dianjurkan

- Pemeriksaan darah rutin dan pemeriksaan kimia darah sesuai dengan perkiraan metastasis
- Reseptor estrogen (ER) dan reseptor progesteron (PR)

Atas indikasi

- Tumor marker (hanya untuk *follow up*)

Pemeriksaan Radiologik/Imaging

- Pemeriksaan donor/ wajib tidak dianjurkan
 - Ultrasonografi (USG) payudara dan mammografi
 - Foto toraks
 - USG Abdomen
- Atas indikasi
 - *Bone scanning* atau *bone survey* (bilamana sitologi dan atau klinis sangat dicurigai ganas, pada lesi > 5 cm)
 - *Computed Tomography* (CT) scan

Pemeriksaan Biopsi Aspirasi Jarum Halus/*Fine Needle Aspiration Biopsy* (FNAB)

Pemeriksaan sitologi dilakukan pada lesi yang secara klinis dan radiologik dicurigai ganas.

Pemeriksaan Histopatologi (*Golden Standard Diagnostic*)

Bahan pemeriksaan Histopatologi diambil melalui :

- Biopsi eksisional dan potong untuk beku tumor < T2 (<5cm)
- Biopsi Insisional dan potong beku untuk tumor
 - operabel > T2 sebelum operasi definitif
 - inoperabel ☒ (*Parafin coupe*)

Klasifikasi Stadium Dan Histologik :

Klasifikasi Stadium :

Stadium kanker payudara ditentukan berdasarkan TNM system dari UICC/AJCC tahun 2002 (Lampiran 1).

Stadium klinik (cTNM) harus dicantumkan pada setiap diagnosa KPD atau suspek KPD.

Klasifikasi Histologik :

Untuk kanker payudara dipakai klasifikasi histologik berdasarkan *WHO Histological classification of breast tumors* (Lampiran 2).

pTNM harus dicantumkan pada setiap hasil pemeriksaan KPD yang disertai dengan cTNM.

Penatalaksanaan :

Penentuan terapi bergantung dari:

- Stadium TNM
- Jenis tumor, sub jenis dan *grading*
- Status hormonal :
 - ER & PR
 - *Premenopause / menopause*

Dibedakan menurut:

1. Kanker payudara stadium 0 (TIS / T0, N0M0)

Terapi definitif pada T0 bergantung pada pemeriksaan blok parafin. Lokasi didasarkan pada hasil pemeriksaan radiologik.

2. Kanker payudara stadium dini dini / operabel (stadium I dan II, tumor <= 3 cm)

Dilakukan tindakan operasi :

- Mastektomi radikal / Mastektomi radikal modifikasi
- Mastektomi simpel
- *Breast Conserving Therapy* (BCT) (harus memenuhi persyaratan tertentu)

Terapi adjuvan operasi:

- Kemoterapi bila KGB aksila (+) > 3 cm
- Radiasi bila :
 - Setelah tindakan operasi terbatas
 - Tepi sayatan dekat / tidak bebas tumor
 - Tumor sentral / medial
 - KGB (+) > 3 atau dengan ekstensi ekstrakapsuler
- Indikasi BCT :
 - Tumor tidak lebih dari 3 cm
 - Atas permintaan pasien
 - Persyaratan sebagai berikut :
 - Tidak multipel atau dan mikrokalsifikasi luas dan atau terletak sentral
 - Ukuran T dan payudara seimbang untuk tindakan kosmetik
 - Bukan *ductal carcinoma in situ* (DCIS) atau *lobular carcinoma in situ* (LCIS)

- Belum pernah diradiasi dibagian dada
- Tidak ada *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) atau skleroderma
- Memiliki alat radiasi yang adekuat

3. Kanker payudara *locally advanced* (lokal lanjut)

- *Operabel*(IIIA)
 - Mastektomi simpel + radiasi dengan/tanpa kemoterapi adjuvan dengan/tanpa hormonal
 - Mastektomi radikal modifikasi + radiasi dengan/tanpa kemoterapi adjuvan
 - Kemoradiasi preoperasi dilanjutkan dengan atau tanpa BCT atau mastektomi *simple*
- *Inoperabel*(IIIB)
 - Radiasi kuratif + kemoterapi + hormonal terapi
 - Radiasi preoperasi dengan/tanpa operasi + kemoterapi + hormonal terapi
 - Kemoterapi preoperasi dengan/tanpa operasi + kemoterapi + radiasi + terapi hormonal
 - Kemoradiasi preoperasi dengan/tanpa operasi dengan/tanpa radiasi adjuvan dengan/ kemoterapi

4. Kanker payudara stadium lanjut

Prinsip :

- Sifat terapi paliatif
- Terapi sistemik merupakan terapi primer (kemoterapi dan terapi hormonal)
- Terapi lokoregional (radiasi & bedah) apabila diperlukan

Kebijakan Dan Teknik Radiasi

A. Kebijakan Pengobatan Radiasi

1. PASCA OPERASI

a. Pasca mastektomi radikal

Indikasi Radiasi :

- Tepi sayatan dekat/tidak bebas tumor
- Tumor sentral / medial
- Kgb (+) > 3 atau dengan ekstensi ektrakapsular
- Semua stadium III (kecuali lesi T4, tidak lagi dilakukan mastektomi).

Sasaran radiasi:

- Stadium I sentral/medial, radiasi diberikan pada kgb mamaria interna, supra dan infra klavikula
- T2 NO lesi medial/ sentral
- Pada keadaan lain stadium II maupun III dengan T3 atau N minimal N1 radiasi diberikan pada dinding dada dan seluruh kgb regional.

Bentuk dan dosis radiasi:

Pada semua keadaan pasca mastektomi radikal, diberikan radiasi dengan 50 Gy ($BED_{10}/BED_3 = 60 / 83,3$ Gy).

b. Pasca mastektomi simpel

Indikasi Radiasi :

Stadium I, II dan III

Sasaran radiasi:

Radiasi diberikan pada dinding dada dan kgb regional.

Bentuk dan dosis radiasi:

Diberikan radiasi eksterna, dengan dosis 50 Gy. Pada keadaan N (+), diberikan *booster* daerah aksila sebanyak 10-15 Gy ($BED_{10}/BED_3 = 24/33,3 - 48/66,7$ Gy). Pada T3 diberikan *booster* tumor bed 10 Gy.

c. Pasca Lumpektomi / Kudranektomi

Indikasi Radiasi :

- Tepi sayatan dekat / tidak bebas tumor
- Tumor sentral / medial
- Kgb (+) > dari 3 atau dengan ekstensi ekstra kapsuler
- Semua stadium III (kecuali lesi T4, tidak lagi dilakukan lumpektomi/kuadranektomi).

Sasaran radiasi:

Radiasi diberikan pada dinding dada dan kgb regional.

Bentuk dan dosis radiasi:

Diberikan radiasi eksterna dengan dosis awal 50 Gy, dan kemudian dilanjutkan booster; pada daerah tumor bed diberikan booster 20 Gy ($BED_{10}/BED_3 = 48/66,7$) sedangkan pada kelenjar diberikan booster 15 Gy ($BED_{10}/BED_3 = 36/50$ Gy).

d. Pasca bedah konservatif (*Breast Conserving Surgery*)

Radiasi diberikan pada semua keadaan.

Sasaran radiasi:

- Diberikan radiasi payudara dan kgb regional.
- Pada keadaan pN0 (dengan eksplorasi yang adekuat, KGB >11 buah), dengan pN+ < 3 buah tanpa pecah kapsul, tidak lagi dilakukan radiasi pada kgb aksila.
- Pada lesi medial /sentral ditambahkan radiasi mamaria interna (MI)

Bentuk dan dosis radiasi:

Diberikan radiasi eksterna, dengan dosis awal 50 Gy. Kemudian diberi booster; pada tumor bed 10-20 Gy dan kelenjar 10 Gy.

2. TANPA OPERASI

PASCA BIOPSI

Radiasi dilakukan pada:

1. Setiap keadaan
2. Khusus untuk stadium IV, radiasi diberikan pada keadaan-keadaan:
 - Lokal regional yang mengganggu, misalnya: ancaman fraktur, paraplegia, ulkus yang berbau
 - Pada keadaan status premenopausal (termasuk residif pada premenopausal).

Sasaran radiasi:

1. Pada (1), radiasi diberikan pada daerah dinding dada dan kgb regional.
2. Pada (2), radiasi diberikan pada keadaan yang mengganggu. Pada keadaan status premenopausal radiasi diberikan pada kedua ovarium, bilamana penderita menolak dilakukan ovariectomi .

Bentuk dan dosis radiasi:

Diberikan radiasi eksterna

- Pada (1), radiasi diberikan dengan dosis awal 50 Gy kemudian diberikan booster pada tumor bed 20 Gy, dan pada kgb regional 15 Gy.
- Pada (2), keadaan lokal regional atau metastasis jauh yang mengganggu diberikan radiasi 30 Gy dalam 10 fraksi ($BED_{10}/BED_3 = 39/60$).
- Pada radiokastrasi (radiasi kedua ovarium) radiasi diberikan 12 Gy). ($BED_{10}/BED_3 = 28,8 / 40$ Gy).

- ☐ Pada keadaan pasca operasi dengan tepi sayatan tidak bebas tumor, diperlakukan seperti tanpa operasi pasca biopsi.

B. Teknik Radiasi

1. Radiasi Lokoregional

Pesawat:

1. Co ⁶⁰ (gamma)
2. Akselerator linier 6 MV dan atau elektron

Lapangan:

- Jumlah lapangan
 1. Pesawat Co⁶⁰
 - Dinding dada 2 lapangan dengan/tanpa mamaria interna
 - Kgb regional 1-2 lapangan.
 2. Pesawat Akselerator linier
 - Foton : tumor bed 2 lapangan, kgb regional 1 lapangan atau 2 lapangan.
 - Elektron: tumor bed 1 lapangan, kgb regional 1 lapangan atau 2

lapangan (foton)

Batas-batas lapangan:

- Lapangan penyinaran dengan Cobalt

- Lapangan I-II:
Tangensial terhadap dinding dada/ payudara pada garis midsternum, kecuali bila MI dimasukkan dalam target radiasi maka lapangan digeser ke garis parasentral kontralateral (lap.I), dan linea aksilaris media (lapangan II) dengan batas kranial: sela iga 2 anterior, dan batas kaudal: 1 cm kaudal batas bawah payudara/bekas sayatan operasi.
- Lapangan III
 - kranial : seluruh fosa supraklavikula
 - kaudal : berimpit dengan batas kranial lapangan I dan II.
 - medial : *midline*/midsternum
 - lateral : 2-3cm lateral akromion.
- Lapangan IV
 - kranial : pertengahan kaput humeri
 - kaudal : batas kranial lap. I dan II
 - medial : batas lateral fosa supraklavikula
 - lateral : 2-3cm lateral akromion (sebagai alternatif lapangan IV ini dapat dibuat berdasarkan simulator dengan lapangan miring sesuai dengan kemiringan dinding dada).

- Lapangan dengan akselerator linier

Lapangan yang digunakan sama dengan pada Co.
Pada keadaan separasi aksila tidak lebih dari 10 cm, tidak digunakan lapangan IV. Pada keadaan ini daerah supraklavikula diberi filter Pb 3 mm, sedangkan pada aksila diberikan lapangan langsung. Blok dapat diberikan pada daerah kaput humeri. Pada keadaan separasi aksila dari 10 cm diberikan juga lapangan IV.

- Lapangan dengan penggunaan elektron

Pada kasus pasca mastektomi/payudara yang sesuai dapat diberikan lapangan langsung dengan elektron pada dinding dada sesuai ukuran aplikator yang ada (dengan tetap memperhatikan batas-batas pada lapangan I dan II). Energi dipilih sesuai perkiraan ketebalan dinding dada.

Penentuan batas lapangan

Bilamana mungkin dapat dibuat simulator terutama untuk daerah kgb regional dan lapangan dinding dada, dan juga dilakukan 3 potongan menggunakan CT

simulator pada batas atas ,sentrasi dan batas bawah lapangan I dll.

Mould room

Diperlukan kontur untuk planning terapi menggunakan *computerized treatment planning system*. Untuk itu dibuat penampang melintang melalui pertengahan lapangan I dan II yang disesuaikan dengan potongan CT simulator yang ada.

Treatment planning system

Digunakan pada perencanaan penyinaran KPD untuk mengetahui: Sudut masuk sinar, alat bantu sinar bilamana diperlukan (bolus atau *wedge*), energi elektron yang diperlukan agar didapat kurva isodosi yang homogen.

Dosis

Dosis yang lazim digunakan adalah 2 Gy/fraksi, 5 fraksi/minggu/ dosis total yang digunakan telah dijelaskan pada masing-masing stadium.

Teknik Radiasi pasca BCS

Teknik 3D-CRT Tangensial dengan Wedge

Penggunaan *lateral wedge* dengan atau tanpa *medial wedge filter* merupakan salah satu cara optimisasi dosis radiasi. Prinsipnya adalah penggunaan fisik atau dinamik *wedge* pada dua lapangan tangensial agar tercapai distribusi dosis 3D yang optimal dengan derajat dosis inhomogen yang minimal menggunakan *forward treatment planning*.

Langkah yang dilakukan:

- Tentukan volume target, kemudian center dari treated volume dipilih sebagai titik normalisasi yang menerima 100% dosis preskripsi
- Tentukan sudut gantry medial dengan open beam, lalu diproyeksikan melalui *Beam's Eye View (BEV)*
- Lakukan rotasi kolimator untuk menyesuaikan orientasi *wedge*
 - Payudara kanan: sudut kolimator lapangan medial 270°, lateral 90°
 - Payudara kiri: sudut kolimator lapangan medial 90°, lateral 270°
- Buat batas lapangan MLC: 1.5 cm kearah luar PTV, 0 cm dari tepi paru, 1 cm kranial dan kaudal dari PTV
- Buat quasi-opposite dari lapangan mediolateral menjadi lateromedial, sehingga didapat two quasi-opposite tanpa *wedge*
- Lakukan optimisasi menggunakan variasi sudut *wedge* dan berikan pembebanan hingga tercapai distribusi dosis yang homogen

Teknik Field-in-field (FIF)

Teknik FIF meliputi pembuatan lapangan radiasi dengan menggunakan MLC sedemikian rupa sehingga MLC tersebut diletakkan secara strategis pada area

dimana dosis payudara lebih tinggi dari dosis preskripsi (hot spot). Sistematis kolimasi sinar membantumengurangi atau menghilangkan hot spot, sehingga menghasilkan distribusi dosis yang dapat diterima.

Langkah yang dilakukan:

- Dengan teknik SAD ditentukan titik isocenter sebagai Normalization Point (NP)
- Tentukan sudut gantry medial dan dilihat proyeksinya pada Beam's Eye View (BEV)
- Buat batas lapangan MLC: 1.5 cm kearah luar dari PTV, 0 cm dari paru, 1 cm kranial dan kaudal dari PTV
- Buat lapangan lateromedial dengan quasi opposing tangensial, sehingga didapat two quasi opposite yang merupakan original/main field
- Lakukan pembebanan seimbang untuk kedua lapangan, sehingga didapatkan optimisasi pertama berupa kurva isodose open beam tanpa wedge
- Dari original field dibuat lapangan tambahan yang dikenal sebagai segment/sub field (reduction field)
- Daerah hot spot yang terbentuk kemudian diblok dengan MLC sehingga terbentuk segment pada lapangan tangensial open
- Pembebanan diberikan pada segment dan dikalkulasi ulang
- Hot spot yang terproyeksi kembali diblok dengan MLC, dan seterusnya hingga hot spot menghilang
- Posisi MLC dan pembebanan dioptimisasi dengan manual forward planning untuk mengurangi hot spot dan mendapatkan distribusi dosis homogen
- Penurunan ukuran lapangan bergantian dari lapangan medial kemudian lapangan lateral untuk isodose line yang lebih besar dari 105%, dengan kenaikan sekitar 2 – 5%

2. Radiokastrasi

Jenis pesawat :

Co ⁶⁰

Akselerator linier

Lapangan radiasi:

Digunakan 2 lapangan batas lapangan radiasi :

Atas : Linea inominata

Bawah : Superior simphisis pubis

Lateral : 2 cm lateral dari rim pelvis

penentuan batas lapangan dengan bantuan pesawat simulator

Teknik:

2 lapangan depan belakang dengan teknik isosentris

Dosis radiasi:

12 Gy (BED₁₀/BED₃ = 28,8/40 Gy).

3. Radiasi paliatif pada kasus-kasus metastasis

Diberikan radiasi dengan teknik yang disesuaikan dengan lokasi lesi.

Tindak Lanjut

Rehabilitasi :

☒ Pre operatif

☒ Pasca operatif

Hari 1-2 : gerakan isometrik

Hari 3-6 : rotasi 90⁰

Hari >7 : bebas (tergantung keadaan luka, bertahap)

Follow up :

☒ Tahun 1 dan 2 ☒ kontrol tiap 2 bulan

☒ Tahun 3 s/d 5 ☒ kontrol tiap 3 bulan

☒ Setelah tahun 5 ☒ kontrol tiap 6 bulan

- Pemeriksaan fisik : tiap kali kontrol
- Foto toraks : tiap 6 bulan
- Lab, marker : tiap 2-3 bulan
- Mamografi kontra lateral : tiap tahun atau ada indikasi
- USG Abdomen/hepar : tiap 6 bulan atau ada indikasi
- *Bone scan* : tiap 2 tahun atau ada indikasi

Kepustakaan :

1. Protokol Nasional Kanker Payudara PP.POI - DEPKES
2. Protokol Nasional Kanker Payudara dari PERABOI
3. UICC TNM System 2002
4. Protokol KPD SubBag / KSMF Radioterapi FKUI / RSUPN CM
5. Protokol KPD SubBag / KSMF Onkologi Medik FKUI / RSUPN CM
6. Protokol KPD Bagian Patologi Anatomi FKUI / RSUPN CM

LAMPIRAN 1

Sistem Klasifikasi TNM *American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2002, Edisi 6, untuk Kanker Payudara*

Tumor Primer (T)

Tumor Primer (T)

Batasan

TX	Tumor primer tidak dapat dinilai
T0	Tidak ada bukti tumor primer
Tis	Karsinoma in situ
Tis (DCIS)	<i>Ductal Carcinoma in situ</i>
Tis (LCIS)	<i>Lobular Carcinoma in situ</i>
Tis (Paget's)	<i>Paget's disease</i> pada puting payudara tanpa tumor Catatan: <i>Paget's disease</i> yang berhubungan dengan tumor diklasifikasikan berdasarkan ukuran tumor
T1	Tumor 2 cm atau kurang pada dimensi terbesar
T1 mic	Mikroinvasi 0.1cm atau kurang pada dimensi terbesar
T1a	Tumor lebih dari 0.1 cm tetapi tidak lebih dari 0.5 cm pada dimensi terbesar
T1b	Tumor lebih dari 0.5 cm tetapi tidak lebih dari 1 cm pada dimensi terbesar
T1c	Tumor lebih dari 1 cm tetapi tidak lebih dari 2 cm pada dimensi terbesar
T2	Tumor lebih dari 2 cm tetapi tidak lebih dari 5 cm pada dimensi terbesar
T3	Tumor berukuran lebih dari 5 cm pada dimensi terbesar
T4	Tumor berukuran apapun dengan ekstensi langsung ke (a) dinding dada atau (b) kulit, spt yg tercantum berikut:
T4a	Ekstensi ke dinding dada, tidak termasuk otot pectoralis
T4b	Edema (termasuk peau d'orange) atau ulserasi kulit payudara, atau <i>satellite skin nodules</i> pada payudara yang sama
T4c	Gabungan T4a dan T4b
T4d	<i>Inflammatory carcinoma</i>

Kelenjar Getah Bening Regional (N)

KGB regional (N)

Batasan

NX	KGB regional tidak dapat dinilai (mis. sudah diangkat)
N0	Tidak ada metastatis KGB regional
N1	Metastasis pada KGB aksila ipsilateral yang masih dapat digerakkan

	pN1mi	Mikrometastasis >0,2 mm ≤ 2 mm
	pN1a	1-3 KGB aksila
	pN1b	KGB mamaria interna dengan metastasis mikro melalui <i>sentinel node biopsy</i> tetapi tidak terlihat secara klinis
	pN1c	1-3 KGB aksila dan KGB mamaria interna dengan metastasis mikro melalui <i>sentinel node biopsy</i> tetapi tidak terlihat secara klinis
N2		Metastasis pada KGB aksila ipsilateral yang terfiksir atau <i>matted</i> , atau KGB mamaria interna yang terdeteksi secara klinis* jika tidak terdapat metastasis KGB aksila secara klinis.
N2a		Metastatis pada KGB aksila ipsilateral yang terfiksir satu sama lain (<i>matted</i>) atau terfiksir pada struktur lain
	pN2a	4-9 KGB aksila
N2b		Metastasis hanya pada KGB mamaria interna yang terdeteksi secara klinis* dan jika tidak terdapat metastasis KGB aksila secara klinis.
	pN2b	KGB mamaria interna, terlihat secara klinis tanpa KGB aksila
N3		Metastatis pada KGB infraklavikula ipsilateral dengan atau tanpa keterlibatan KGB aksila, atau pada KGB mamaria interna yang terdeteksi secara klinis* dan jika terdapat metastasis KGB aksila secara klinis; atau metastasis pada KGB supraklavikula ipsilateral dengan atau tanpa keterlibatan KGB aksila atau mamaria interna
N3a		Metastasis pada KGB infraklavikula ipsilateral
	pN3a	≥ 10 KGB aksila atau infraklavikula
N3b		Metastasis pada KGB mamaria interna ipsilateral dan KGB aksila
	pN3b	KGB mamaria interna, terlihat secara klinis, dengan KGB aksila atau >3 KGB aksila dan mamaria interna dengan metastasis mikro melalui <i>sentinel node biopsy</i> namun tidak terlihat secara klinis
N3c		Metastasis pada KGB supraklavikula ipsilateral
	pN3c	KGB supraklavikula

*Terdeteksi secara klinis maksudnya terdeteksi pada pemeriksaan *imaging* (tidak termasuk *lymphoscintigraphy*) atau pada pemeriksaan fisis atau terlihat jelas pada pemeriksaan patologis

Metastasis Jauh (M)

MX	Metastasis jauh tidak dapat dinilai
M0	Tidak terdapat metastasis jauh
M1	Metastasis jauh

Pengelompokkan Stadium (*Stage Grouping*) AJCC 2002

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1*	N0	M0
Stadium IIA	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
Stadium IIB	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
Stadium IIIB	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Stadium IIIC	Setiap T	N3	M0
Stadium IV	Setiap T	Setiap N	M1

* termasuk T1mic

LAMPIRAN 2

KLASIFIKASI HISTOPATOLOGIK (WHO)

In Situ Carcinomas

NOS (not otherwise specified)

Intraductal

Paget's disease and intraductal

Invasive Carcinomas

NOS

Ductal

Inflammatory

Medullary, NOS

Medullary with lymphoid stroma

Mucinous

*Papillary (predominantly
micropapillary pattern)*

Tubular

Lobular

Paget's disease and infiltrating

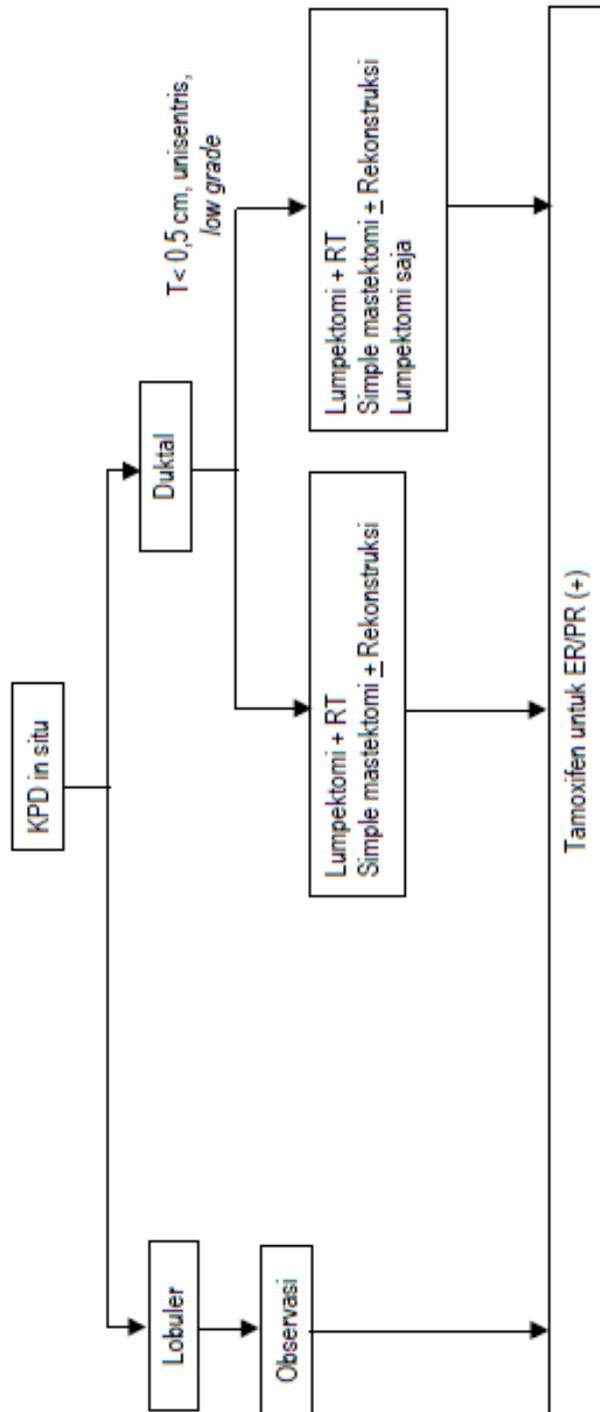
Undifferentiated

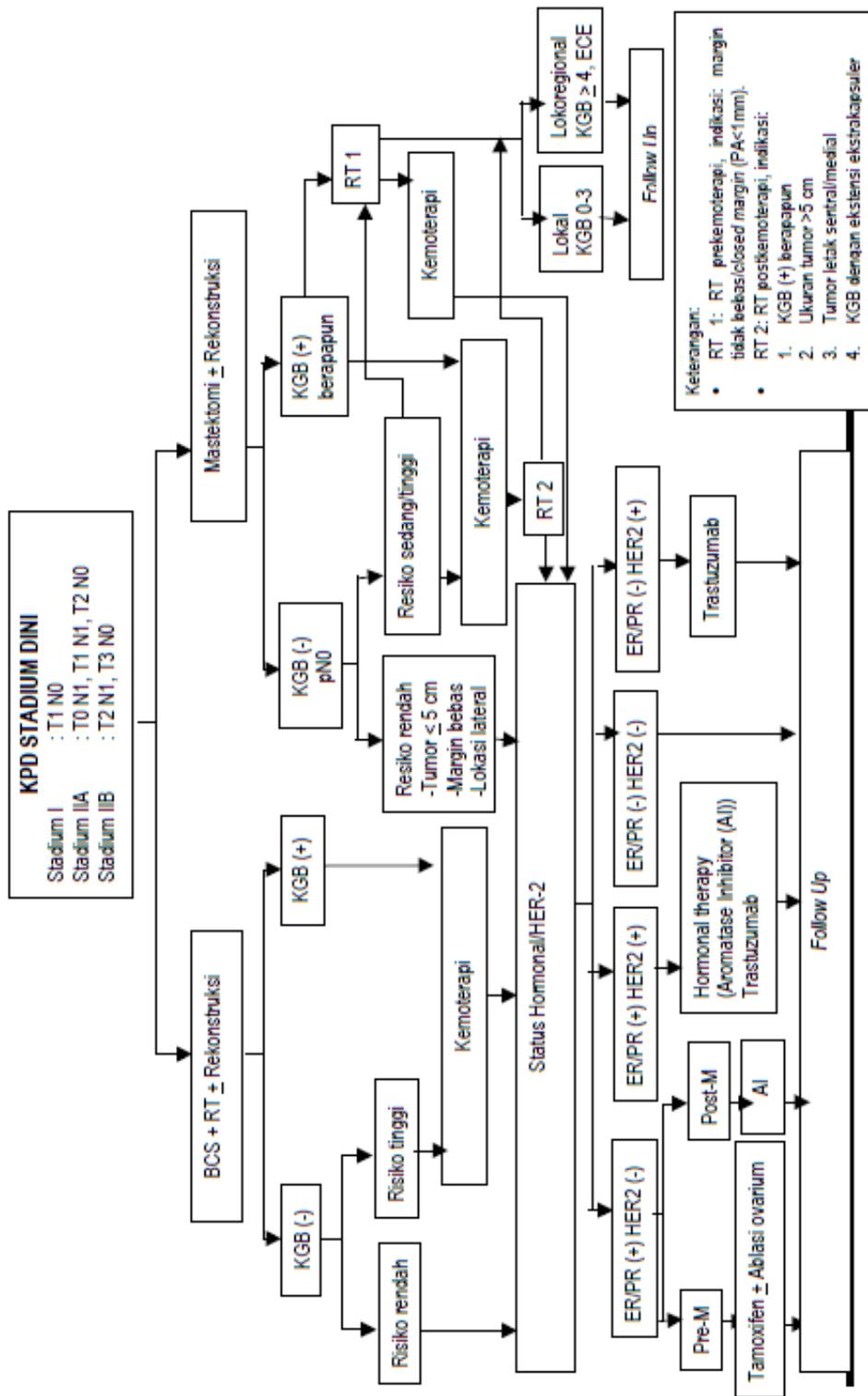
Squamous cell

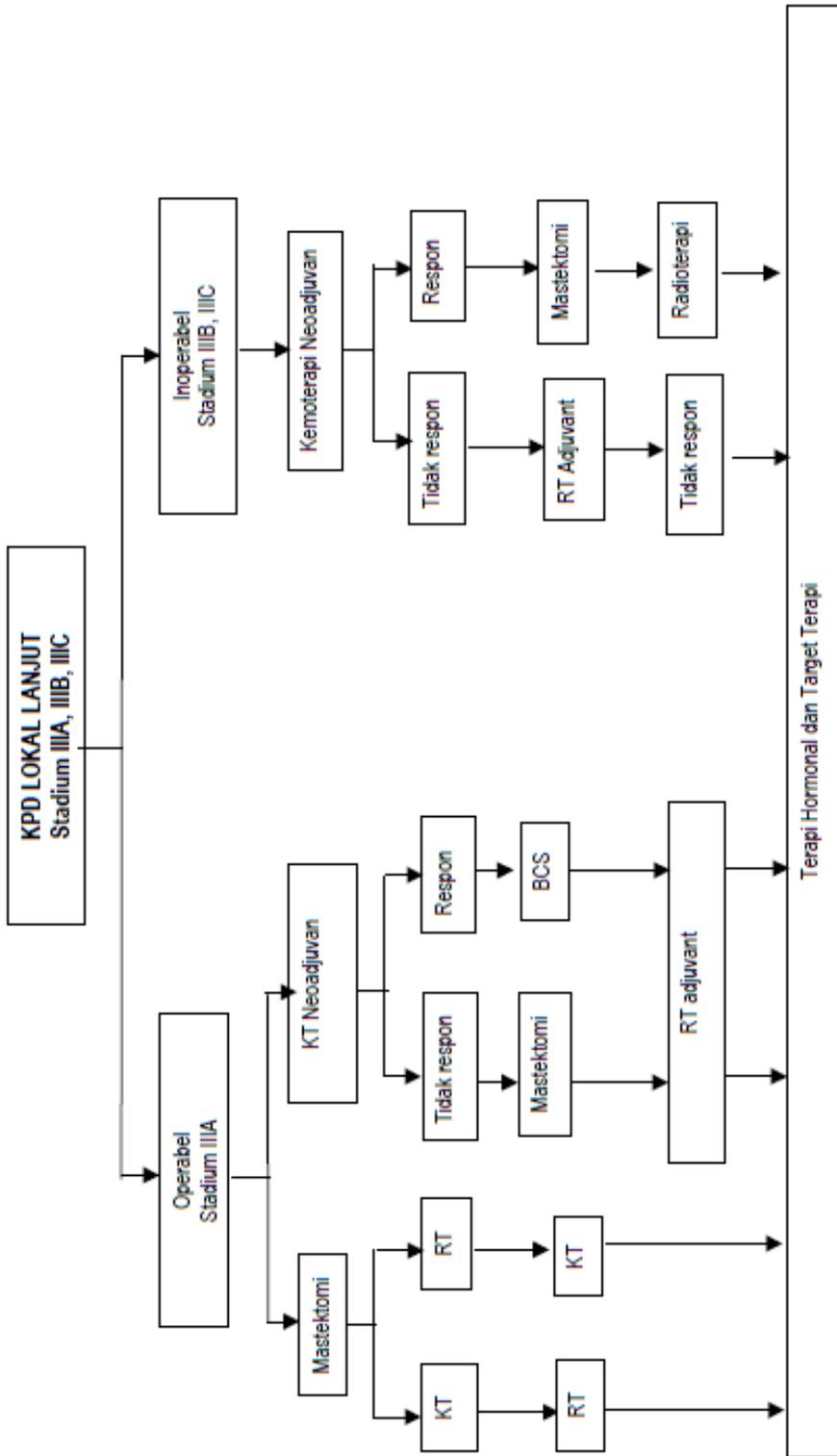
Adenoid cystic

Secretory

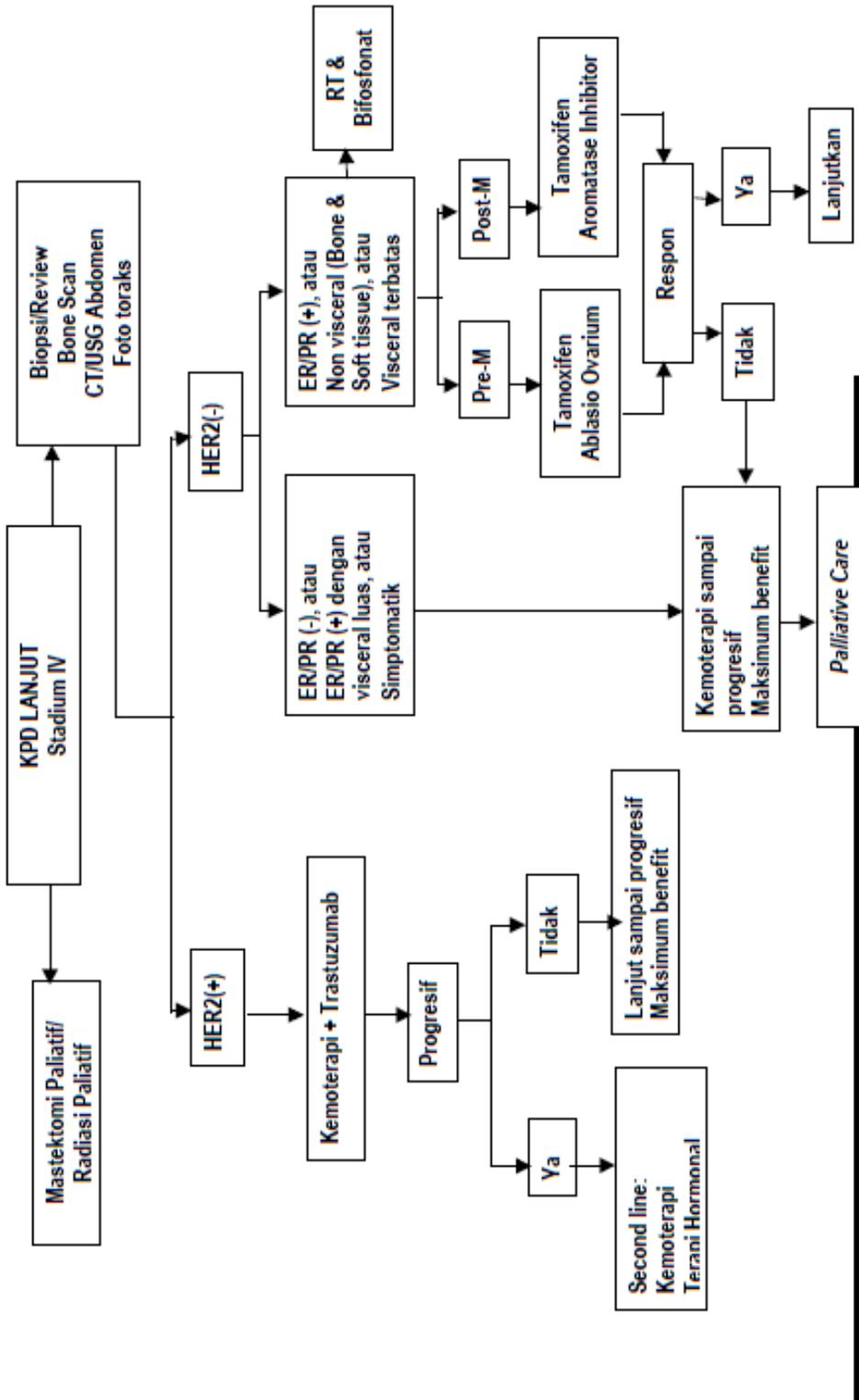
Cribriform







Ket Pada pasien KPD lokal lanjut yang operabel dapat direncanakan BCS pada kandidat yang menolak mastektomi atau memilih BCS.



KARSINOMA HEPATOSELULAR

Batasan dan Uraian Umum

- Karsinoma Hepatoselular (HCC) merupakan penyakit keganasan primer sel hepatosit sebagai penyebab keganasan tertinggi ke-6 dan penyebab kematian akibat kanker yang tertinggi ke-3 di dunia.
- Diperkirakan jumlah penderita mencapai 500.000 lebih, dengan insidensi tertinggi di Asia dan Afrika, yang berhubungan dengan endemi infeksi Hepatitis B dan Hepatitis C atau cirrhosis (mis: pada peminum alkohol aktif sangat umum menderita cirrhosis), penyakit autoimmune hepar, inflamasi kronis pada hepar, pengaruh aflatoxin, hemochromatosis, dll; yang muncul 20 – 30 tahun dari sejak terjadinya cedera pada organ hepar. Akan tetapi, 25% dari kasus, tidak memiliki riwayat ataupun faktor resiko untuk terjadinya cirrhosis.
- Di negara-negara yang non-endemik hepatitis, yang tersering dijumpai adalah keganasan hepar akibat metastasis kanker dari tempat lain di tubuh, misalnya usus besar, payudara, dll.
- Pilihan pengobatan dari HCC dan prognosis tergantung pada banyak faktor terutama ukuran tumor dan stadium penyakit. Tingkat keganasan / grade tumor juga penting; dimana tumor grade tinggi akan memiliki prognosis sangat buruk, sedangkan tumor grade rendah mungkin tidak diketahui selama bertahun-tahun tanpa adanya tanda-tanda klinis maupun korelasi pada tes pencitraan/*imaging* rutin, sehingga pada beberapa kasus terdeteksinya kelainan pada hepar secara tidak disengaja.
- Reseksi hepar dilanjutkan transplantasi hepar dapat memberikan manfaat yang optimal untuk kasus-kasus stadium dini. Namun kebanyakan pasien datang sudah dengan stadium yang sudah lanjut, dengan nyeri kwadran kanan atas abdomen, penurunan berat badan dan gejala-gejala lain yang disebabkan disfungsi hepar. Kebanyakan pasien akan meninggal karena kegagalan hepar sebagai akibat dari perkembangan tumor.
- Harapan kesembuhannya sangat buruk, karena hanya 10 - 20% dari HCC yang bisa dihilangkan sepenuhnya dengan operasi. Hal ini disebabkan kebanyakan kasus datang dengan presentasi tumor yang sudah besar, keadaan umum yang menurun, disfungsi hepar yang mulai berat dan juga kurangnya keahlian medis dan fasilitas.
- Insiden HCC seharusnya dapat diturunkan dengan aplikasi strategi vaksinasi virus hepatitis B (HBV), skrining awal infeksi, pengobatan untuk virus hepatitis C (HCV), dan pengurangan penyakit hepar akibat alkohol. Namun, karena periode laten dari kerusakan hepar untuk terjadinya HCC juga sangat panjang, maka dibutuhkan waktu bertahun-tahun sampai kejadian HCC menurun.
- HCC merupakan kejadian multifaktorial, tidak semata-mata disebabkan infeksi atau cirrhosis saja. Inflamasi, nekrosis, fibrosis dan regenerasi yang terus menerus dengan terbentuknya cirrhosis memang sangat berperan dalam terjadinya HCC, namun bagaimana proses di tingkat molekular belum secara

menyeluruh didefinisikan karena profil HCC yang sangat heterogen dan berjalan sangat lambat.

- Pasien-pasien dengan HBV (+) kebanyakan menjadi HCC dengan melalui fase cirrhosis, atau setidaknya terdapat fibrosis hepar. Berbeda dengan HCV (+) yang umumnya menjadi HCC tanpa melalui fase cirrhosis. Hal ini disebabkan HBV adalah virus DNA yang mengintegrasikan diri ke genom host dan menghasilkan HBV X protein yang berperan sebagai regulator terjadinya HCC; sedangkan HVC adalah virus RNA yang bereplikasi langsung di sitoplasma tanpa perlu integrasi ke DNA host sehingga proses keganasannya lebih cepat.
- Beberapa analisis terbaru menunjukkan jalur genetik / genetic pathways yang berubah selama hepatocarcinogenesis. Kandidat gen-gen yang terkait adalah *p53*, *PIKCA*, dan *β-catenin*; yang tampaknya paling sering mengalami mutasi pada HCC. Upregulasi gen *Wnt-β-catenin* dan *Hedgehog* juga didapatkan bermakna. HCC menyebar kebanyakan melalui kelenjar getah bening di sekitar hepar, menuju rongga peritoneal dan paru-paru.
- Penyakit ini lebih umum di bagian Afrika dan Asia daripada di Amerika dan Eropa.
- Lebih sering pada Pria dibandingkan wanita, dengan rasio 3 : 1.
- Tersering dijumpai pada usia > 50 tahun.

Faktor Risiko

- *Cirrhosis* : ditemukan mencapai 80% pasien yang didiagnosa HCC, berhubungan erat dengan alkohol, infeksi virus Hepatitis C, dan Hepatitis B.
- *Alkohol* :
 - Konsumsi alkohol kronik (>80g/hari atau >6-7 kali/hari selama lebih dari 10 tahun meningkatkan resiko HCC 5 kali lipat.
 - Resiko HCC meningkat tajam pada pasien dengan riwayat berhenti minum alkohol. Hal ini disebabkan peminum berat kebanyakan meninggal sebelum menjadi kanker.
- *Virus* :
 - Virus Hepatitis B (HBV)
 - i. Infeksi HBV mencapai 350 juta orang di dunia
 - ii. Infeksi kronis meningkatkan resiko HCC sampai 1000 kali
 - iii. Vaksinasi HBV diperkirakan akan dapat menurunkan insidensi infeksi. Di Indonesia, vaksinasi HBV sudah termasuk dalam program imunisasi dasar.
 - Virus Hepatitis C (HCV)
 - i. HCV diperkirakan menginfeksi 170 juta orang di dunia
 - ii. Diperkirakan 5-30% penderita infeksi HCV mengidap penyakit hepar kronis, sekitar 30% -nya akan menjadi cirrhosis, dan 1-2% -nya akan menjadi HCC. Rentang waktu dari sejak infeksi HCV menjadi HCC berkisar 30 tahun.

- Ko-infeksi dengan HBV dan penyalahgunaan alkohol semakin meningkatkan resiko HCC.
- *Hemochromatosis* : Pasien dengan hemochromatosis terutama bila disertai cirrhosis memiliki resiko tinggi untuk menjadi HCC.
- *Aflatoxin* : toksin yang dihasilkan oleh jamur *Aspergillus* sp. Sering mengkontaminasi makanan yang lama disimpan. Banyak dijumpai di negara-negara dengan hygiene dan pengolahan makanan yang kurang baik. Bahan ini mengakibatkan kerusakan DNA dan mutasi gen *p53*. Kadar maksimum dalam makanan menurut FDA adalah 0,02 ppm.
- *Penyebab lain* : *Primary biliary cirrhosis*, penggunaan steroid androgenik, *Primary sclerosing cholangitis*, Defisiensi 1-antitrypsin, *Thorotrast radioactive contrast*, kontrasepsi oral dan *Porphyria cutanea tarda*. Obesitas dan Diabetes (DM) secara tidak langsung berhubungan dengan HCC melalui terjadinya *Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH)*.

Penetapan diagnosis dan staging Gambaran Klinis

<i>Simptom</i>	<i>Pemeriksaan Fisik</i>
• Pruritus	• Jaundice
• Jaundice	• Ascites
• Splenomegaly	• Hepatomegaly
• Perdarahan variceal (oesophagus)	• Stigmata alkohol (kontraktur Dupuytren, <i>spider angiomas</i>)
• Cachexia	• Asterixis
• Oklusi vena porta + ascites	• Pedal edema
• Hepatic encephalopathy	• Vena kolateral periumbilical
• Nyeri perut kwadran kanan atas (jarang)	• Pembesaran vena hemorroidalis

Diagnosa Klinis

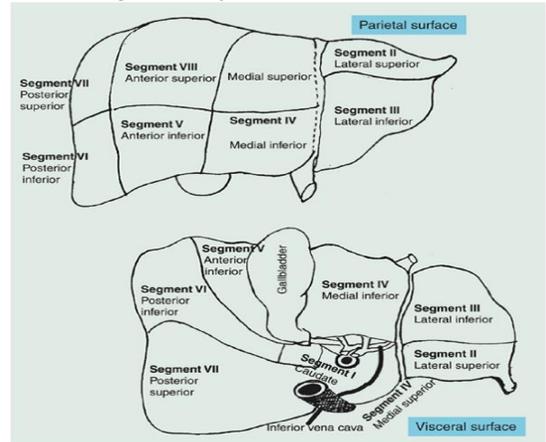
Diagnosa dilakukan dengan pemeriksaan klinis, lab dan pencitraan (Tabel. 1). PET CT saat ini hanya dilakukan untuk kasus-kasus kecurigaan ekstrahepatik.

Tabel. 1. Pemeriksaan penunjang

Imaging studies	Laboratory tests
<ul style="list-style-type: none"> - Liver MRI/MRCP - Abdominal ultrasonography - CT of chest and abdomen - Bone scan (optional, hepatocellular carcinoma) 	<ul style="list-style-type: none"> - Complete blood count - Serum chemistry, including liver function tests - Coagulation studies (PT, PTT) - AFP (hepatocellular carcinoma) - Hepatitis tests (HBsAg, HBsAb, HBcAb, anti-HCV)

AFP, Alpha-fetoprotein; anti-HCV, antibody to hepatitis C virus; CEA, carcinoembryonic antigen; CT, computed tomography; HBcAb, hepatitis B core antibody; HBsAb, hepatitis B surface antibody; HBsAg, hepatitis B surface antigen; MRCP, magnetic resonance cholangiopancreatography; MRI, magnetic resonance imaging; PT, prothrombin time; PTT, partial thromboplastin time

Gbr.1. Segmen Hepar (Couinaud)



Pemeriksaan CT Scan, MRI dan PET CT dapat mengidentifikasi lokasi tumor berdasarkan segmen hepar yang diajukan Couinaud (Gbr.1) dan keterlibatan kelenjar getah bening (Tabel. 2).

Tabel. 2. Sistem limfatik (MARTINEZ-MONGE dkk, 1999)

Anatomic site	First echelon nodal group	Subgroup	Category	Abbreviation
Liver	Hepatic nodes Celiac axis nodes Left gastric nodes Diaphragmatic nodes Paraesophageal nodes Renal hilum nodes	Gallbladder, hepatic artery	Main	HNha
			Main	CN
		Lesser curvature	Main	LGNic
		Anterior, lateral	Main	DNa, lat
		Inferior	Main	PENi
			Main	RRH, LRH
Gallbladder and cystic duct	Hepatic nodes	Gallbladder Foramen of Winslow	Main Main	HNha HNha
Hepatic duct	Hepatic nodes	Foramen of Winslow	Main	HNha
Common bile duct	Hepatic nodes	Foramen of Winslow	Main	HNha
		Postpancreaticoduodenal	Main	HNhaHNpd

Staging

Sistem TNM (Tabel. 3) berguna untuk prognosis, namun tidak komprehensif untuk menentukan kebijakan terapi yang terbaik, karena tidak dapat menilai gangguan fungsi hepar penderita. Demikian juga sistem *Child-Pugh-Turcotte scoring* (Tabel. 4), yang dapat memprediksi kesintasan perioperatif, namun tidak menyertakan ukuran, jumlah dan lokasi tumornya.

Tabel. 3. Staging TNM

 Practice Guidelines in Oncology – v.1.2010		Hepatobiliary Cancers		Guidelines Index Hepatobiliary Cancers TOC Staging, Discussion, References
Staging				
<i>Table 1</i>				
American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging for Liver Tumors (Including Intrahepatic Bile Ducts)*			Stage Grouping	
Primary Tumor (T)			Stage I T1 N0 M0	
TX Primary tumor cannot be assessed			Stage II T2 N0 M0	
T0 No evidence of primary tumor			Stage IIIA T3 N0 M0	
T1 Solitary tumor without vascular invasion			IIIB T4 N0 M0	
T2 Solitary tumor with vascular invasion or multiple tumors none more than 5 cm			IIIC Any T N1 M0	
T3 Multiple tumors more than 5 cm or tumor involving a major branch of the portal or hepatic vein(s)			Stage IV Any T Any N M1	
T4 Tumor(s) with direct invasion of adjacent organs other than the gallbladder or with perforation of visceral peritoneum			Histologic Grade (G)	
Regional Lymph Nodes (N)			GX Grade cannot be assessed	
NX Regional lymph nodes cannot be assessed			G1 Well differentiated	
N0 No regional lymph node metastasis			G2 Moderately differentiated	
N1 Regional lymph node metastasis			G3 Poorly differentiated	
Distant Metastasis (M)			G4 Undifferentiated	
MX Distant metastasis cannot be assessed			Fibrosis Score (F)	
M0 No distant metastasis			The fibrosis score as defined by Ishak is recommended because of its prognostic value in overall survival. This scoring system uses a 0-6 scale.	
M1 Distant metastasis			F0 Fibrosis score 0-4 (none to moderate fibrosis)	
			F1 Fibrosis score 5-6 (severe fibrosis or cirrhosis)	
			*Used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original and primary source for this information is the <i>AJCC Cancer Staging Manual, Sixth edition (2002)</i> published by Springer-Verlag New York. (For more information, visit www.cancerstaging.net .) Any citation or quotation of this material must be credited to the AJCC as its primary source. The inclusion of this information herein does not authorize any reuse or further distribution without the expressed written permission of Springer-Verlag New York on behalf of the AJCC.	
<small>Version 1.2010, 10/22/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. These guidelines and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.</small>				

ST-1

Tabel. 4 : Child-Pugh scoring score

Parameter	Points assigned		
	1	2	3
Ascites	Absent	Slight	Moderate
Bilirubin, mg/dl	≤ 2	2-3	> 3
Albumin, g/dl	> 3.5	2.8-3.5	< 2.8
Prothrombin time Seconds over control or INR	1-3 < 1.8	4-6 1.8-2.3	> 6 > 2.3
Encephalopathy	None	Grade 1-2	Grade 3-4

A total score of 5-6 is considered grade A (well-compensated disease); 7-9 is grade B (significant functional compromise); and 10-15 is grade C (decompensated disease). These grades correlate with 1- and 2-year patient survival.

Tabel. 5 : Kesintasan Child Pugh

Grade	Points	1-Year patient survival (%)	2-Year patient survival (%)
A: well-compensated disease	5-6	100	85
B: significant functional compromise	7-9	80	60
C: decompensated disease	10-15	45	35

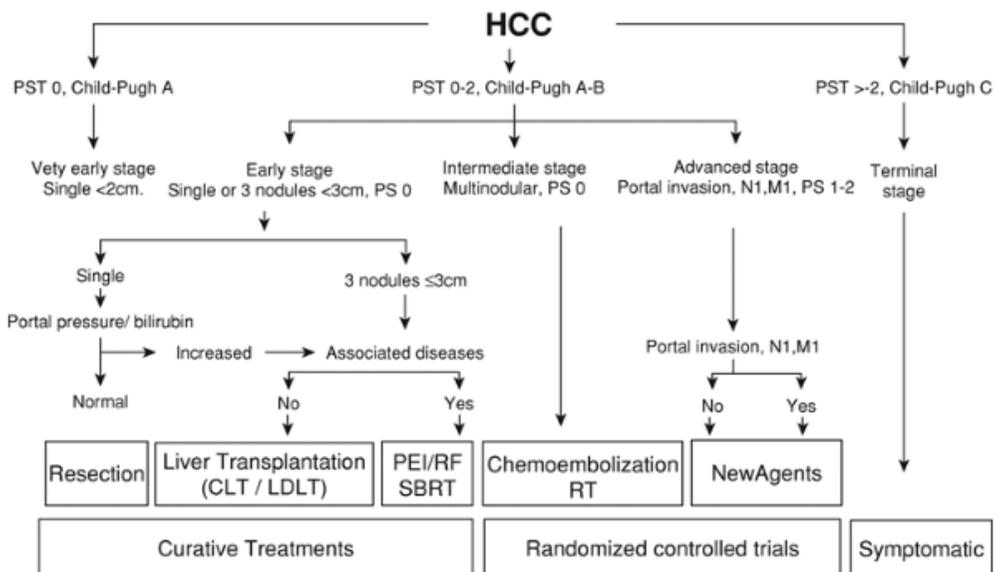
Faktor Prognostik

Faktor prognostik primer HCC meliputi : resektabilitas, kelas Child-Pugh (A-C), fibrosis, volume hepar yang masih baik, ukuran tumor, tingkat keganasan tumor, performance status, dan penyakit extrahepatik. Kesintasan 5 tahun pasien HCC dengan transplantasi hepar mencapai 61% (Yoo dkk, 2001) dibandingkan kasus-kasus yang reseksi saja 44.3% (Poon dkk, 2000).

Penatalaksanaan

Penatalaksanaan HCC saat ini mengikuti rekomendasi **Barcelona-Clinic Liver Cancer** (Gbr. 2).

Gbr.2. Algoritma penatalaksanaan HCC oleh Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC).



PST, ECOG Performance Status; PEI, Percutaneous Ethanol Injection; CLT, Cadaveric Liver Transplantation; LDLT, Living Donor Liver Transplantation; RF, Radiofrequency ablation; SBRT, Stereotactic Body Radiation Therapy; RT, conformal Radiation Therapy; New agents, Cryosurgery, Microwave ablation, Y⁹⁰ microsphere

Resectable

Kasus HCC yang termasuk kandidat operasi (*Open resection* dan *Laparoscopic resection*) adalah kasus dengan tanpa keterlibatan vaskuler dan fungsi hepar yang masih terkompensasi (Child-Pugh A). Ukuran tumor, jumlah dan lokasinya juga menentukan tingkat kesulitan resektabilitas. Kebanyakan pasien dapat mentolerir kondisi sampai dengan 50% volume hepar diangkat. Pasien yang menjalani operasi memiliki 5-year survival rate 50-90% (Bruix & Llovet, 2002), dengan angka rekurensi mencapai 70%.

Pada pasien-pasien yang memenuhi syarat untuk transplantasi (tumor $\leq 5\text{cm}$, atau berjumlah 3 buah tumor $\leq 3\text{cm}$), dilakukan Total Hepatectomy terlebih dulu. Hanya saja, ketersediaan donor yang cocok dan berkualitas baik sangat terbatas, serta kekhawatiran akan terjadinya eksploitasi organ manusia secara ilegal.

Zimmerman dkk (2008) melaporkan 20% pasien-pasien post-Total Hepatectomy + Transplantasi masih didapatkan rekurensi. Diduga hal ini disebabkan masih adanya sel ganas mikroskopik ekstrahepatik.

Unresectable

1. Ablasi

Untuk kasus yang bukan kandidat bedah, terapi ablasi dilakukan untuk memperpanjang masa hidup, atau berpotensi '*downstaging*' agar pasien kemudian dapat menjalani reseksi. Untuk kasus-kasus yang sudah lanjut, tujuan paliatif dapat dicapai.

- ❖ *Percutaneous Ethanol Injection (PEI)*, *Transcatheter Arterial Embolization (TAE)* dan *Transcatheter Arterial Chemo-Embolization (TACE)* dilakukan oleh Radiolog Interventional dengan menggunakan kanul khusus ke '*feeding artery*' tumor. Pada TAE hanya dilakukan embolisasi, sedangkan pada PEI dan TACE dilakukan penyuntikan '*ablative agent*' sebelum embolisasi. PEI menggunakan etil-alkohol yang menyebabkan sel tumor mengalami dehidrasi akibat ditarik alkohol dan mengalami disintegrasi protein intrasel. PEI direkomendasikan untuk tumor berukuran $<3\text{cm}$, tidak dekat permukaan liver dan berbatas tegas. Angka rekurensi lokal setelah PEI cukup tinggi.
- ❖ TACE menggunakan khemoterapi dosis tinggi mis: doxorubicin, cisplatin, atau mitomycin C). Agar tidak terjadi toksisitas sistemik, '*feeding artery*' tersebut disumbat dengan *gel foam*. Prosedur TACE, walau sudah sering dilakukan, namun efek terapinya masih diperdebatkan. Saat ini, kombinasi TACE dan Radioterapi konformal memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan hanya dengan satu modalitas.
- ❖ Saat ini, PEI mulai digantikan perannya oleh *Radiofrequency Ablation (RFA)*. Prosedur RFA menggunakan *USG-guided* untuk implantasi jarum konduktor listrik (*probe*) ke dalam tumor. Selama 10 – 15 menit probe akan menimbulkan panas 80-100 °C untuk mematikan jaringan tumornya. Teknik ini cukup efektif untuk tumor ukuran $<4\text{cm}$, dengan angka keberhasilan 66% mengalami nekrosis komplit, namun masih butuh penyempurnaan lebih lanjut.
- ❖ *Interstitial Laser Photocoagulation* adalah teknik yang menggunakan serat optik (*optic fibers*) yang halus, yang dimasukkan ke tengah massa tumor. Sinar Laser akan diaktifkan sehingga mengemisikan panas untuk menghancurkan tumor. Teknik ini masih sedikit digunakan di klinis, dan belum ada publikasi yang komprehensif mengenai hasil dan efek sampingnya.

- ❖ HIFU (*High Intensity Focused Ultrasound*) adalah tehnik baru yang dikembangkan Prancis dan China dengan memanfaatkan gelombang ultrasonik untuk membangkitkan panas (65-85°C), yang dapat mengkoagulasi massa tumor. Tehnik ini memberikan hasil yang menjanjikan, namun masih diteliti lebih lanjut.
- ❖ *Cryosurgery* adalah tehnik yang dikembangkan untuk menghancurkan tumor dengan prinsip pendinginan ekstrim. Suatu probe dimasukkan ke dalam tumor (tanpa *tumor-removal*), lalu dialirkan dengan Nitrogen cair, sehingga volume tumor sampai ke margin 1 cm dari tumor mencapai suhu -190°C (suhu lethal bagi jaringan) selama 15 menit. Area tersebut kemudian diistirahatkan 10 menit, lalu diulangi lagi pendinginan selama 15 menit. *Probe* kemudian dicabut dan dilakukan kontrol perdarahan. Pasien minimal satu malam diawasi ketat di ICU, dan dirawat untuk 3-5 hari. Massa tumor diharapkan akan rusak dan diabsorpsi tubuh. Prosedur ini kadang dilakukan setelah dilakukan reseksi (*debulking*).

2. ***Khemoterapi, Immunoterapi dan Targeted-therapy***

- Khemoterapi sistemik atau regional sudah di-ujicoba, namun respon HCC ternyata minimal. Regimen dengan *gemcitabine* atau *doxorubicin-based* tampaknya memberikan efikasi terbaik dengan respons 20-30%. Kombinasi oxaliplatin dan gemcitabine telah dilakukan pada 2 studi fase 2 yang melibatkan 32 pasien, hasilnya adalah *partial response rate* 18% dan *overall survival* 11.5 bulan. Beberapa studi mencoba menggunakan obat hormonal, immunoterapi dan agen biologik seperti tamoxifen, antiandrogen (mis: cyproterone, ketoconazole), interferon, interleukin 2 (IL-2), thalidomide dan octreotide, namun hasil tidak optimal dan inkonsisten, dengan efek samping yang buruk.
- *Targeted-therapy* dengan Sorafenib (Nexavar), agen peroral yang memiliki efek antiangiogenesis (anti PDGF & VEGF), pro-apoptosis, dan raf-kinase inhibitor (RAF/MEK/ERK), juga sedang dievaluasi pada HCC dengan uji klinik fase II dan III. Hal ini sesuai dengan profil HCC yang cenderung kaya vaskuler, dan dengan demikian diyakini ekspresi VEGF-nya akan sangat tinggi. Hasil studi tersebut masih belum dipublikasikan.
- Sunitinib (Sutent), suatu agen multikinase inhibitor yang diharapkan dapat menghambat beberapa tyrosine-kinase, PDGFR, VEGFR, *stem cell factor receptor* (KIT), *Fms-like tyrosine kinase-3* (FLT3), *colony-stimulating factor receptor type 1* (CSF-1R), dan *glial cell-line-derived neurotrophic factor receptor* (RET) masih dalam penelitian.
- Erlotinib (Tarceva), juga agen tyrosine kinase inhibitor terhadap *Human Epidermal Growth Factor Receptor type-1 / Epidermal Growth Factor Receptor* (HER1/EGFR); dan Sirolimus (Rapamune), agen mTOR-inhibitor (mammalian Target of Rapamycin) yang bekerja dengan menghambat *signal transduction pathway*. Obat-obatan tersebut sedang dalam fase uji klinis.

3. **Brachytherapy**

Butiran Iodine radioaktif / I^{125} ($T_{1/2}$ 59 hari) yang menghasilkan sinar γ , dan TheraSphere yang menggunakan butir-butir Yttrium / Y^{90} berukuran sangat kecil (20-40 μ), diimplankan langsung ke dalam tumor. Keduanya dipasang dengan bantuan angiografi. Radiasi interna dengan TheraSphere berlangsung > 10-12 hari dengan dosis 150 Gy. Jarak terjauh yang dapat dijangkau butiran tersebut mencapai 1 cm. Beberapa kasus berhasil di-'downstaged' dan menjalani transplantasi. Efek samping tersering adalah toksisitas jaringan gastrointestinal di sekitarnya.

4. **Radioterapi**

HCC adalah tumor yang radiosensitif. Namun EBRT pada HCC hingga saat ini masih belum menjadi standar modalitas terapi definitif maupun adjuvan, disebabkan lokasi tumor pada hepar dengan toleransi rendah jaringan hepar normal. Berbagai laporan dari pusat radioterapi Asia menunjukkan bahwa EBRT dapat memberikan respon komplrit maupun parsial pada lebih dari 50 % pasien. Respons tumor cukup baik setelah pemberian dosis total radiasi > 50 Gy, namun karena kebanyakan kasus HCC selalu disertai cirrhosis dan gangguan fungsi hepar, maka dosis tinggi sepertinya tidak mungkin dicapai.

Resiko terjadinya *Radiation-Induced Liver Disease (RILD)*, fenomena yang menyerupai kejadian oklusi vena sentralis dengan ascites anikterik, hepatosplenomegaly dan peningkatan enzim alkaline phopatase diperburuk dengan proliferasi sel epithelial di zona sentral lobular hepar, atrofi hepatosit serta terbentuknya cirrhosis; sering ditemukan 3 bulan post radiasi.

Radiasi *Whole-Liver* >32 Gy dalam 1.5 Gy/fraksi 2 kali sehari, atau 25 Gy/10 fraksi, atau 21 Gy/7 fraksi; diperkirakan meningkatkan resiko RILD lebih dari 5%. Dosis yang lebih tinggi memungkinkan untuk diberikan asal dapat menyelamatkan jaringan hepar yang normal sebanyak mungkin. Resiko dan tipe toksisitas bervariasi tergantung pada populasi pasien (jenis kelamin, ras, usia, fungsi hepar, dll) ataupun teknik radiasinya. Di Asia, RILD tidak selalu didapatkan; seperti pada studi yang melibatkan 105 pasien di Korea, insidensi toksisitas hepar grade 3 dan 4 adalah 4.8% and 1%, tanpa toksisitas grade 5 dalam rentang waktu 4 bulan. Resiko toksisitas meningkat jika volume hepar yang diradiasi hingga 30 Gy melebihi 60% volume hepar.

Lawrence dkk melaporkan toleransi dosis radiasi per volume hepar adalah ≤ 35 Gy/*whole-liver*; ≤ 42 Gy/70% vol; ≤ 52 Gy/50 % vol dan ≤ 70 Gy/30 % vol. Pertimbangan fungsi hepar yang masih kompensasi sangat menentukan prognosis dan hasil terapi.

Tehnik dan Dosis Radiasi

Penentuan Target Volume dan Respiratory Motion Adaptation

Untuk radiasi terhadap hepar, yang paling penting dan paling sulit adalah mendapatkan volume target yang sesuai dan benar-benar akurat. Penggunaan pencitraan untuk membuat CT-based planning sangat direkomendasikan. Pasien dilakukan pemindaian dalam posisi supine dengan posisi tangan di

kepala, mulai dari level carina sampai dengan L5-S1. Zat kontras oral dan IV sebaiknya diberikan untuk mendapatkan gambaran lambung, usus dan keterlibatan kgb yang baik. *Contouring* dilakukan secara *slice per slice*, dengan mendefinisikan seluruh volume tumor dan *organ at risk* (OAR). Setelah itu, analisa terhadap *Dose-Volume Histogram* (DVH) akan dapat mengetahui seberapa baik dosis radiasi yang akan diberikan.

Seong dkk melakukan radiasi pada 158 pasien unresectable-HCC, 107 pasien post-TACE, dengan *mean tumor* 9 cm, *mean dose* 48.2 Gy. CTV mencakup 2–3 cm dari GTV, dan 0,5 cm lagi untuk PTV ditambah untuk margin sesuai dengan jarak *respiratory motion* yang didapat dari pencitraan. Hasilnya adalah *response rate* sebesar 67%. Secara umum, PTV didapat dari CTV ditambahkan margin lateral 6–9 mm (range : 0,4–5,9 mm); margin vertical 9–12 mm; margin superior 10 mm dan inferior 19–21 mm (range : 2,6-23,7 mm).

Studi fase II dari Prancis melaporkan bahwa pada 27 pasien HCC dengan cirrhosis yang mendapatkan dosis 66 Gy dengan EBRT fraksi konvensional, didapatkan respon yang sangat baik. Eskalasi dosis dengan hipofraksi, menggunakan tehnik *high-precision* seperti IMRT dan IGRT dapat menghindarkan jaringan normal yang signifikan, namun tehnik tersebut harus dilakukan dengan perencanaan dan pelaksanaan radiasi yang benar-benar akurat. Proses ini tentu membutuhkan waktu dan biaya yang lebih tinggi dibandingkan radioterapi konvensional.

Adanya pergerakan hepar akibat pernafasan juga menjadi tantangan yang harus dapat diatasi. Terlebih lagi marker pada kulit tidak mampu mencerminkan posisi tumor pada hepar secara tepat. Penggunaan *fiducial marker* dapat membantu identifikasi pergerakan hepar dengan akuisisi pencitraan fase inspirasi maksimal dan ekspirasi maksimal. Marker tersebut biasanya ditempatkan di beberapa titik (mis: diafragma), kemudian diverifikasi baik dengan cone-beam CT, EPID atau USG.

Sistem Gated-radiotherapy, dimana '*beam on*' hanya pada saat *fiducial* terdeteksi berada dalam regio target volume yang sudah ditentukan dan terus menerus dipantau *Real Time Tumor Tracking* (fluoroskopi), tentu akan sangat membantu konformitas radiasi, namun tidak semua sentra radioterapi memiliki alat tersebut yang membutuhkan investasi besar.

Cara yang lebih sederhana adalah dengan mengajari pasien bernafas ataupun menahan nafas secara periodik, namun cara ini memiliki potensi *error* yang tinggi, sehingga akan beresiko terjadinya *marginal recurrence*.

3D-Conformal Radiation Therapy (3D-CRT)

3D-CRT menggunakan laju dosis/dose rate yang konstan, serta pemanfaatan wedge untuk mencapai homogenitas dosis pada lapangan radiasi. Namun, tehnik ini tidak mampu menghindarkan organ kritis yang terletak di dalam lapangan radiasi. Mengingat anatomi hepar yang irreguler, dengan keberadaan berbagai organ lain, maka tehnik ini terkadang dianggap tidak adekuat untuk menurunkan efek samping. Namun demikian, tehnik ini tetap dapat digunakan untuk kasus HCC yang tidak bisa menjalani TACE. Suatu studi oleh Kim dkk

(2008) terhadap 70 pasien *unresectable-HCC* yang menjalani radiasi 3D-CRT didapatkan response rate 54% di tumor primer, dan 39% terjadinya thrombosis vena porta.

Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT), Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT)

IMRT dan SBRT adalah tehnik *high-precision* yang paling direkomendasikan untuk kasus HCC. Prinsip *inverse-planning* IMRT dapat mengurangi paparan dosis radiasi terhadap jaringan normal yang signifikan. Tahap perencanaan membutuhkan proses deliniasi *target volume* sebagai CTV, dan penentuan *dose-constraints organ at risk* (Tabel. 6) yang berdasarkan ICRU 62 dinamakan sebagai PRV (*Planning Risk Volume*). Dengan menggunakan tehnik SBRT, margin 0,5-1 cm (dari volume tumor yang terdeteksi dengan pencitraan) – dianggap adekuat untuk menjangkau seluruh volume tumor. Penggunaan *Multi Leaves Collimator* (MLC) yang *mobile* ataupun statik dapat membantu menjangkau target radiasi se-konformal mungkin.

Tabel 6 : Dose Constraint

STRUCTURE	VOLUME (%)	DOSE CONSTRAINT (Gy) Max
Kidney	100	12
	50	15
Small bowel	100	45
	75	48
	50	50
	25	55

Radiasi *high-precision* dengan ion berat ataupun proton, yang memiliki karakteristik *Bragg's peak*; seperti yang dilaporkan Universitas Tsukuba dan Universitas Loma Linda, memberikan hasil yang baik. Tumor akan mendapatkan dosis yang sangat tinggi (63–72 Gy/15–16 fraksi), sedangkan jaringan normal akan terselamatkan. *Overall survival* adalah 55% pada 2 tahun dan 23,5% pada 5 tahun.

Pengalaman di Karolinska Institute terhadap 20 tumor pada 11 pasien yang mendapatkan dosis 14–45 Gy / 1–3 fraksi, didapatkan 60% *partial response* dan 10% *complete response*. Kebanyakan pasien mengeluh demam dan nausea beberapa jam setelah terapi, namun 1 pasien meninggal 2 hari setelah radiasi dosis tunggal 30 Gy di lobus kiri hepar dengan massa tumor yang besar.

Follow Up

Efek akut dan lambat radiasi sangat bergantung pada banyaknya jaringan normal hepar, duodenum, usus halus, dan ginjal yang terpapar dosis radiasi. Efek akut yang sering muncul setelah terapi seperti; keluhan fatigue, peningkatan nilai lab fungsi hepar, nausea, muntah (terutama bila tumor di lobus kiri), demam, dan pansitopenia. Sedangkan untuk efek lambat, dapat ditemukan gagal hepar, pneumonitis radiasi, dan

perdarahan saluran cerna (terutama pada tumor di bagian inferior lobus kanan, atau dosis >50 Gy).

Walaupun terapi yang dilakukan sudah optimal, HCC tetap menunjukkan angka rekurensi yang tinggi, mencapai 50-80% dari pasien post-operasi dalam kurun waktu 2 tahun. Invasi kapsul liver, invasi vaskuler mikroskopik maupun makroskopik, dan ukuran tumor (>5 cm) berkorelasi dengan resiko tinggi terjadinya rekurensi.

Pasien-pasien dengan transplantasi hepar ditemukan 4-10% kasus mengalami rekurensi dalam rentang waktu 8-14 bulan, dan lebih dari 30% yang munculnya lebih lama. Lokasi rekurensi yang ditemukan :

1. 23% intrahepatik saja
2. 39% extrahepatic saja (paru-paru, tulang, CNS, dan kelenjar adrenal)
3. 39% intrahepatik & extrahepatik

Secara umum, CT scan setelah 1 bulan post-operasi atau radioterapi bila memungkinkan dilakukan untuk evaluasi. Pemeriksaan serum AFP dan pencitraan (USG, CT, MRI) rutin setiap 3-6 bulan dianjurkan sesuai dengan resiko pasien untuk terjadinya rekurensi.

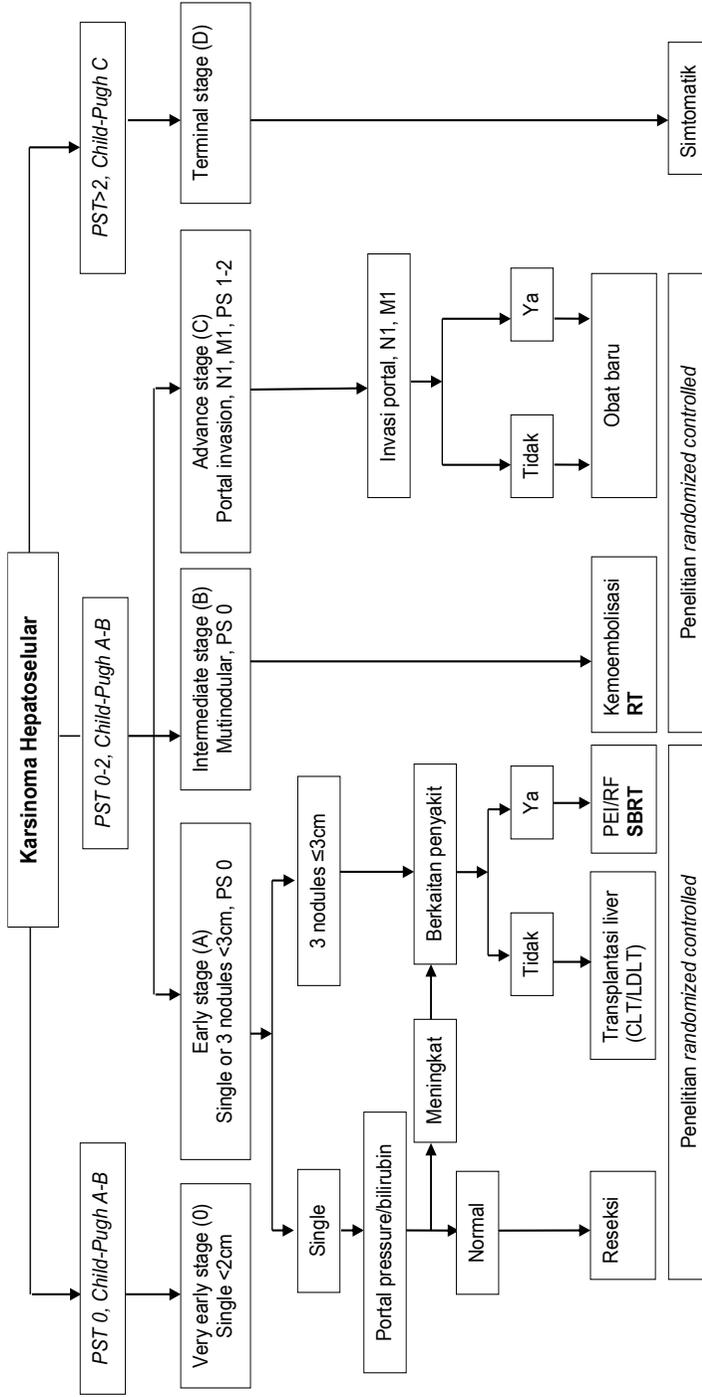
Daftar pustaka

1. Stuart KE, Stadler ZK. Hepatic Carcinoma, Primary. Available from <http://emedicine.medscape.com/article/282814-overview>
2. Axelrod DA, van Leeuwen DJ. Hepatocellular Carcinoma. Available from <http://emedicine.medscape.com/article/197319-overview>
3. Hepatocellular Carcinoma, Screening, Diagnosis and Management. Bethesda, Maryland Natcher Conference Center; National Institutes of Health; 2004.
4. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, et al. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S5-S16.
5. Bartlett DL, Di Bisceglie AM, Dawson LA. Cancer of the Liver, Chap. 7. In : De Vita VT et al editors. *Cancer, Principles and Practice of Oncology 8th ed*. Lippincott Williams & Wilkins. 2008.
6. Cheng SH, Huang AT. Liver and Hepatobiliary Tract, Chap 57. In : Perez CA et al editors. *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th ed*. Lippincott Williams & Wilkins. 2008.
7. Herman JM, Pawlik TM. Hepatocellular Carcinoma, Gallbladder Cancer, and Cholangiocarcinoma, Chap. 15. In : Lu JJ, Brady LW editors. *Radiation Oncology, An Evidence-Based Approach*. Springer. 2008.
8. Llovet JM, Fuster J, Bruix J, Barcelona-Clinic Liver Cancer Group. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2004;10(2 Suppl 1):S115-20.
9. Peng SY, Chen WJ, Lai PL, et al. High alpha-fetoprotein level correlates with high stage, early recurrence and poor prognosis of hepatocellular carcinoma: significance of hepatitis virus infection, age, p53 and beta-catenin mutations. *Int J Cancer*. 2004;112(1):44-50.
10. NCCN Hepatobiliary Cancers Panel Members. Hepatobiliary Cancers. In : Practice Guidelines in Oncology v.1.2010. Available from <http://www.nccn.org>

11. Curley SA, Izzo F, Ellis LM, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis. *Ann Surg.* 2000;232(3):381-91
12. Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib improves survival in advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP trial). *J Clin Oncol.* 2007; 25 (suppl): 962s (abstract LBA1).
13. Stuart K. Chemoembolization in the management of liver tumors. *Oncologist.* 2003; 8(5) : 425-37.
14. Hemming AW, Cattral MS, Reed AI, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2001;233(5):652-9.
15. Vauthey JN, Klimstra D, Franceschi D, et al. Factors affecting long-term outcome after hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Am J Surg.* 1995;169(1):28-34; discussion 34-5.
16. Faivre S, Raymond E, Douillard J, et al. Assessment of safety and drug-induced tumor necrosis with sunitinib in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2007; 25 : 149s Abstract 3546.
17. Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, et al. Phase II study of Erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23(27) : 6657-63.
18. Rizell M, Andersson M, Cahlin C, et al. Effects of the mTOR inhibitor sirolimus in patients with hepatocellular and cholangiocellular cancer. *Int J Clin Oncol.* 2008; 13(1) : 66-70.
19. Xu KC, Niu LZ, et al. Cryosurgery of primary liver cancer, Chap 3-1. In: *Modern Cryosurgery for Cancer.* Fuda Cancer Hospital. p.83-94. 2008.
20. Kennedy J, Ter Haar G, Cranston D (2003). High intensity focused ultrasound: surgery of the future?. *Br J Radiol;* 76 (909): 590–9. 2006.
21. Niu LZ, et al. Combination of Cryosurgery with Implantation of I-125 seed for liver cancer, Chap 3-4. In: *Modern Cryosurgery for Cancer.* Fuda Cancer Hospital. p.108-10. 2008.
22. Levitt SH et al editors. *Technical Basis of Radiation Therapy 4th ed.* Springer. 2006
23. Krishnan S et al. The Liver and Biliary System. In : Cox JD, Ang KK, editors; *Radiation Oncology; Rationale, Technique, Results.* Springer. 2009.
24. Bortfeld T, et al. editors; *Image-Guided IMRT.* Springer. 2006
25. Schlegel W, et al editors; *New Technologies in Radiation Oncology.* Springer. 2006
26. Stigbrand T, et al editors; *Targeted Radionuclide Tumor Therapy.* Springer. 2008
27. Taremi M, Ringash J, Dawson LA. Upper Abdominal Malignancies : Intensity-Modulated Radiation Therapy. In : Meyer JL et al, editors; *IMRT, IGRT, SBRT – Advances in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy.* Karger. pp.272-89. 2007.
28. Schefter TE et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Tumors, Chap 14. In : Kavanagh BD et al, editors; *Stereotactic Body Radiation Therapy.* Lippincott Williams & Wilkins. 2005.

29. Seong J, Park HC, Han KH, et al. Clinical results and prognostic factors in radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 158 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:329-336.
30. Meloni F, Lazzaroni S, Livraghi T. Percutaneous ethanol injection: single session treatment. *Eur J Ultrasound*. 2001;13(2):107-15.
31. Heisterkamp J, van Hillegersber R, Ijzermans JNM. Interstitial laser coagulation for hepatic tumors. *British Journal of Surgery*, 86: 293–304.

Karsinoma Hepatoselular



PST, ECOG Performance Status; PEI, Percutaneous Ethanol Injection; CLT, Cadaveric Liver Transplantation; LDLT, Living Donor Liver Transplantation; RF, Radiofrequency ablation; SBRT, Stereotactic Body Radiation Therapy; RT, conformal Radiation Therapy; New agents, Cryosurgery, Microwave ablation, Y⁹⁰ microsphere

KARSINOMA REKTI

Batasan Dan Gambaran Umum

Karsinoma rekti didefinisikan sebagai keganasan yang muncul pada rektum, yaitu bagian terbawah dari usus besar yang berakhir di anus. Struktur rektum terletak retroperitoneal, dan berdasar aliran getah beningnya, rektum memiliki beberapa kelenjar getah bening regional, yaitu KGB presakral, KGB iliaka interna, dan untuk bagian distal, KGB iliaka eksterna dan inguinal. Letak anatomi ini berperan memberikan morbiditas yang besar pada bedah ekstirpasi dan terjadinya rekurensi lokoregional. Anatomi dari rektum yang terletak distal dan terdapatnya sfingter anus juga merupakan hal yang penting diperhatikan demi kualitas hidup pasien. Radioterapi memegang peranan penting pada penanganan karsinoma rektum karena dapat memberikan alternatif dari prokterektomi dengan metode *sphincter preserving treatment* untuk tumor lokal yang bersifat *favourable*.

Penderita kanker rektum berkisar 40.000 per tahun di AS. Dengan perkembangan metode pembedahan, kemoterapi dan radioterapi pada beberapa tahun terakhir, telah dimungkinkan tercapainya hasil terapi yang lebih baik pada karsinoma rekti.

Prosedur Diagnostik

Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik

Tanda dan gejala berikut ini merupakan temuan yang sering menjadi awal dugaan adanya karsinoma rekti:

- ❑ Perdarahan per-anum disertai peningkatan frekuensi defekasi dan/atau diare selama minimal 6 minggu pada semua umur
- ❑ Perdarahan per-anum tanpa gejala anal pada individu berusia di atas 60 tahun
- ❑ Peningkatan frekuensi defekasi atau diare selama minimal 6 minggu pada individu berusia di atas 60 tahun
- ❑ Massa intra-luminal di dalam rektum
- ❑ Tanda-tanda obstruksi mekanik usus.
- ❑ Penderita dengan anemia defisiensi Fe (Hb < 11g% pada pria dan Hb < 10g% pada wanita pasca menopause)

Pemeriksaan colok dubur:

Pemeriksaan ini dilakukan pada setiap penderita dengan gejala ano-rektal. Tujuan pemeriksaan ini untuk menetapkan keutuhan sfingter ani dan menetapkan ukuran dan derajat fiksasi tumor pada rektum 1/3 tengah dan distal, serta menetapkan jarak antara tumor dengan *anocutan line*.

Pada pemeriksaan colok dubur ini yang harus dinilai adalah:

- Keadaan tumor
- Mobilitas tumor
- Ekstensi penjaralan

Ada 2 gambaran khas dari pemeriksaan colok dubur, yaitu indurasi dan adanya suatu penonjolan tepi, dapat berupa :

- Suatu pertumbuhan awal yang teraba sebagai indurasi seperti cakram yaitu suatu *plateau* kecil dengan permukaan yang licin dan berbatas tegas.
- Suatu pertumbuhan tonjolan yang rapuh, biasanya lebih lunak, tetapi umumnya mempunyai beberapa daerah indurasi dan ulserasi
- Suatu bentuk khas dari ulkus maligna dengan tepi noduler yang menonjol dengan suatu kubah yang dalam (bentuk ini paling sering)
- Suatu bentuk karsinoma anular yang teraba sebagai pertumbuhan bentuk cincin

Pemeriksaan Penunjang

Dalam menegakkan diagnosis karsinoma rekti, beberapa pemeriksaan yang sering dilakukan adalah:

- Pemeriksaan laboratorium (DPL, kimia darah SGOT/SGPT, fungsi ginjal, dan CEA)
- Pemeriksaan radiologi (foto toraks, enema barium, kolonoskopi/proktoskopi, CT scan/MRI, USG endorektal, PET scan)
- Pemeriksaan histopatologi

Berdasarkan basis bukti sampai dengan saat ini, terdapat tiga macam pemeriksaan penunjang yang terbukti efektif di dalam diagnosis karsinoma kolorektal, yaitu enema barium, endoskopi dan CT-pneumokolon. Tingkat akurasi pemeriksaan–pemeriksaan tersebut sangat tergantung pada persiapan kolon yang baik.

Enema barium dengan kontras ganda:

Pemeriksaan enema barium yang dipilih adalah dengan kontras ganda karena memberikan keuntungan sebagai berikut :

- sensitivitasnya untuk mendiagnosis karsinoma kolorektal: 65 – 95 %,
- aman,
- tingkat keberhasilan prosedur sangat tinggi,
- tidak memerlukan sedasi,
- telah tersedia di hampir seluruh rumah sakit.

Terdapat kelemahan pemeriksaan enema barium yaitu:

- lesi T1 sering tak terdeteksi,
- rendahnya akurasi untuk mendiagnosis lesi di rekto-sigmoid dengan divertikulosis dan di sekum,
- rendahnya akurasi untuk mendiagnosis lesi tipe datar,
- rendahnya sensitivitas (70–95 %) di dalam mendiagnosis polip < 1 cm

Endoskopi

Pemeriksaan endoskopi yang dapat dilakukan:

- Sigmoidoskopi rigid
- Sigmoidoskopi fleksibel

(Lebih efektif dibandingkan dengan sigmoidoskopi rigid untuk visualisasi kolon dan rektum)

- Kolonoskopi
(Akurasi sama dengan kombinasi enema barium kontras ganda + sigmoidoskopi fleksibel untuk KKR atau polip ≥ 9 mm)

Penentuan Staging

Pemeriksaan colok dubur:

- Bermanfaat terutama pada tumor rektum distal,
- Akurasi stadium yang ditentukan oleh pemeriksaan colok dubur sangat tergantung kepada pengalaman dokter pemeriksa,
- Pemeriksaan colok dubur lebih akurat dalam penetapan stadium lokal lanjut daripada stadium tumor dini, sehingga nilainya untuk kriteria pemilihan pasien yang akan mendapat terapi lokal adalah terbatas.

Ultrasonografi endoluminal trans-rektal:

- Menetapkan tingkat infiltrasi perirektal tumor primer
- Menetapkan metastasis kelenjar getah bening peri-rektal
- Dilakukan oleh spesialis bedah kolorektal (*operator dependent*),
- Terutama pada T1 yang akan dilakukan eksisi trans-anal
- Pada T3-4 yang dipertimbangkan untuk terapi neo-adjuvan,
- Digunakan bila direncanakan reseksi trans-anal atau kemo-radioterapi

CT-scan dan MRI:

- Memperlihatkan invasi ekstra-rektal dan invasi organ sekitar rektum, tetapi tidak dapat membedakan lapisan-lapisan dinding usus,
- Akurasi tidak setinggi ultrasonografi endoluminal untuk mendiagnosis metastasis ke kelenjar getah bening,
- Berguna untuk mendeteksi metastasis ke kelenjar getah bening retroperitoneal dan metastasis ke hepar,
- Berguna untuk menentukan suatu tumor stadium lanjut apakah akan menjalani terapi adjuvan pre-operatif
- Untuk mengevaluasi keadaan ureter dan buli-buli.
- Akurasi penentuan stadium, spesifisitas, sensitivitas CT Scan lebih baik daripada MRI pada kasus karsinoma kolorektal.

Pemeriksaan Histopatologi

Pada pemeriksaan histopatologi harus dilaporkan hal-hal berikut ini:

- **Jenis tumor**
- **Differensiasi dan Grading tumor**
- **Ukuran**
- **Lokasi tumor**
- **Invasi tumor:**
 - Kedalaman invasi

- Ada/tidaknya invasi angiolimfatik
- **Batas batas sayatan, dan apakah tepi bebas tumor atau tidak.**
- **Kelenjar getah bening** (disebutkan dalam pTNM)
 - Jumlah yang diperiksa (minimum 12)
 - Jumlah yang positif

Klasifikasi Stadium Dan Histologik

Klasifikasi stadium

Stadium karsinoma kolorektal ditentukan berdasarkan sistem TNM AJCC tahun 2002 (Lampiran 1).

Klasifikasi histologik

Sebagian besar karsinoma rekti merupakan jenis adenokarsinoma. Tipe-tipe histologik dari karsinoma rekti adalah sebagai berikut:

- Adenokarsinoma
 - Adenokarsinoma musinosum
 - Signet ring cell carcinoma
 - Karsinoma adenoskuamosa
 - Karsinoma meduler
 - Karsinoma tidak berdifferensiasi
- Carcinoid
- Mixed dan composite carcinoid-adenocarcinoma

Tatalaksana

A. Pembedahan

Pembedahan tetap merupakan pilihan utama pada penatalaksanaan karsinoma rekti yang *localized*. Pada penyakit karsinoma rekti lanjut dengan metastasis hati dan atau paru, reseksi merupakan pilihan yang terbaik. *In situ ablation* untuk metastasis hati yang tidak bisa direseksi juga memungkinkan, tetapi keuntungannya belum jelas.

Untuk memperbaiki hasil terapi dan mengurangi kekambuhan lokal diberikan adjuvan berupa radiasi pra dan pasca bedah serta kemoterapi.

Bagi pasien yang memiliki tumor primer lokal lanjut atau rekuren, harus diingat bahwa reseksi tumor dengan pembedahan adalah satu-satunya harapan untuk sembuh, tetapi harus diingat bahwa kualitas hidup dapat dipengaruhi oleh hal tersebut. Untuk penyakit yang sudah jelas tidak dapat dioperasi, intervensi seperti *stenting* atau *laser ablation* dapat dijadikan pilihan terapi paliatif yang berguna.

B. Radioterapi

Radiasi pada karsinoma rekti dapat diberikan baik pada kasus yang resektabel maupun yang tidak resektabel, dengan tujuan:

- Mengurangi risiko rekurensi lokal, terutama pada pasien yang hasil PA menunjukkan prognosis yang buruk (Stadium Astler-Coller B2, C1, C2)
- Meningkatkan kemungkinan prosedur preservasi sfingter

- Meningkatkan tingkat resektabilitas pada tumor yang lokal jauh atau tidak resektabel
- Mengurangi jumlah sel tumor yang *viable* sehingga mengurangi kemungkinan terjadinya kontaminasi sel tumor dan penyebaran melalui aliran darah pada saat operasi

C. Kemoterapi

Pada stadium II, pasien termasuk dalam kategori risiko tinggi untuk terjadinya rekurensi sistemik dan perlu mendapat kemoterapi. Mereka yang berisiko tinggi untuk terjadinya relaps adalah bila memenuhi satu dari beberapa keadaan di bawah ini:

1. Derajat keganasan 3-4,
2. Invasi limfatik atau pembuluh darah,
3. Obstruksi usus,
4. < 12 kelenjar getah bening yang diperiksa,
5. T4, N0, M0; atau
6. T3 dengan perforasi terlokalisasi,
7. Tepi sayatan dengan positif untuk tumor atau
8. Tepi sayatan dengan penentuan batas yang terlalu dekat dengan tumor atau sulit ditentukan.

Kebijakan Dan Teknik Radiasi

1. Radiasi eksterna

- **Pascaoperatif**

Keuntungan pemberian radiasi pasca operasi:

- Stadium patologik lebih akurat (termasuk keterlibatan hepar maupun kelenjar yang mungkin belum dapat dideteksi pada pemberian radiasi preoperatif) dan dapat dilakukan operasi pada daerah yang belum teradiasi tanpa keterlambatan.
- Pemberian radiasi pasca operasi disertai pemberian kemoterapi akan meningkatkan baik angka *survival* bebas penyakit, kontrol lokal maupun *survival* keseluruhan.
- Pemberian 5-FU infus bersama leucovorin bersamaan dengan radiasi pasca operasi merupakan terapi pilihan pada T3N0 keganasan rektal.

- **Preoperatif**

- Efek samping lebih rendah
- Bagian usus halus yang teradiasi dapat direseksi sehingga menurunkan angka efek samping lanjut.
- Terjadinya pengecilan tumor yang memungkinkan dilakukan operasi penyelamatan organ maupun fungsi pada keadaan dimana seyogyanya tindakan reseksi abdomino perineal dilakukan; serta memungkinkan dilakukannya operasi pada kasus-kasus yang awalnya tidak resektabel.
- Pemberian radiasi preoperatif meningkatkan kontrol lokal dan pada kelompok pasien usia kurang dari 55 tahun akan meningkatkan *survival* dari 48% menjadi 80%.

- Pemberian radiasi bersamaan dengan capecitabine 825 mg/m², 2 kali sehari, akan meningkatkan angka respon terapi hingga 72%, dengan angka operabilitas mencapai 89%

2. Brakhiterapi

Radiasi Intrakaviter

Radiasi intrakaviter merupakan salah satu alternatif pilihan terapi pada kasus keganasan rektum stadium 0 dan stadium 1 (dengan kombinasi radiasi eksterna) pada ukuran tumor < 3 cm, berdiferensiasi baik tanpa ulserasi yang dalam, dan tanpa fiksasi.

Radiasi Interstisial

Brakhiterapi interstitial dengan dan tanpa radiasi eksterna diberikan pada kasus keganasan rektum T1-2 N0 M0 dengan diameter terbesar 3 cm dan jarak dari anus 5-6 cm. Telah dilaporkan pula pemberian kombinasi radiasi eksterna dan brakiterapi interstitial pada kasus lanjut lokal maupun kasus kambuh lokal. Kegagalan terapi kebanyakan terjadi karena metastasis jauh.

B. Teknik Radiasi

Gross Tumor Volume (GTV)

GTV mencakup tumor primer yang terlihat dari pencitraan CT scan (CT planning jika menggunakan teknik konformal) ditambah informasi tambahan yang didapat dari pemeriksaan colok dubur, endoskopi dan MRI. Setiap kelenjar getah bening yang terlibat, ekstensi ekstrarektal dan deposit ekstranodal yang terlihat juga harus diikutkan sebagai GTV.

Clinical Target Volume (CTV)

Terdiri dari tumor primer, mesorektal (mulai dari promontorium os sacrum hingga insersi m. levator ani ke dinding rectum) dan area presakral. Area pelvis inferior, mencakup perineum, sfingter ani, serta area perianal dan ischiorektal, diikutkan jika tumor berjarak <6 cm dari anus atau terdapat invasi ke sfingter ani. KGB obturator dimasukkan jika tumor berjarak <10 cm dari anus, sedangkan KGB iliaka eksterna dimasukkan jika tumor termasuk T4 dan terdapat perluasan ke anterior. KGB inguinal dapat diikutkan jika tumor menginvasi sepertiga distal vagina atau jika ditemukan ekstensi luas ke sfingter ani internal dan eksternal. Bila pasien direncanakan untuk mendapat reseksi abdominoperineal maka anus dimasukkan ke dalam CTV, sedangkan untuk yang akan menjalani reseksi anterior rendah, maka sfingter anus tidak masuk dalam CTV. Pada pasien pascareseksi abdominoperineal, skar perineal dimasukkan ke dalam CTV.

Planning Target Volume (PTV)

PTV seharusnya melibatkan jaringan-jaringan yang beresiko terkena tumor. Pada teknik konvensional, digunakan patokan anatomi sebagai berikut:

- Batas atas : promontorium atau 1½ cm di atas promontorium, *atau batas L5 – S1*
- Batas bawah : *3 cm dari tepi bawah tumor. Apabila tumor terletak pada sepertiga distal rektum, batas bawah berada di bawah marker anus untuk mencakup perineum*
- Batas lateral : meliputi pelvic inlet dengan batas 1- 1½ cm dari rim pelvis
- Batas anterior : harus meliputi tumor yang digambarkan dalam pemeriksaan enema barium dan atau CT-scan, *umumnya 2 – 3 cm ke anterior dari promontorium*. Batas posterior kelenjar prostat atau vagina sebaiknya dimasukkan
- Batas posterior : *1 cm di belakang sakrum untuk mencakup KGB presakral*

Sedangkan pada teknik konformal, umumnya PTV dihasilkan dari CTV ditambah margin sebesar 1 – 1.5 cm.

Teknik Lapangan Pemberian Radiasi

Semakin banyak lapangan yang dipakai akan mengurangi efek samping maupun komplikasi radiasi. Digunakan blok untuk melindungi sebanyak mungkin jaringan normal yang tidak mempunyai resiko terhadap penjarangan tumor

Dapat digunakan:

Teknik Konvensional

- Teknik dua lapangan: AP dan PA
- Teknik tiga lapangan : PA dan lateral kanan serta lateral kiri
- Teknik empat lapangan (Sistim Box): lapangan AP dan PA dan lateral kanan dan kiri

Teknik Konformal

Penggunaan teknik 3D-CRT memiliki keuntungan berupa adanya penilaian dengan Dose Volume Histogram (DVH) pada jaringan normal dan memungkinkan penggunaan MLC sebagai blok konformal sehingga dapat tercapai penurunan dosis yang diterima jaringan normal secara signifikan, terutama pada usus halus. IMRT dapat lebih jauh lagi menurunkan dosis pada jaringan normal, akan tetapi saat ini penggunaannya masih terbatas pada uji klinis, kasus residif yang memerlukan re-iradiasi, dan pada kasus dengan tujuan non-kuratif, seperti pada pasien dengan metastasis jauh yang terbatas

Organ Kritis

Teknik radiasi sangat penting pada karsinoma rekti karena tidak dapat dihindarkannya usus halus yang masuk dalam lapangan radiasi, yang menimbulkan bermacam-macam komplikasi selama dan pasca radiasi, dari yang ringan sampai berat, yaitu timbulnya obstruksi. Karena itu diupayakan bermacam cara agar seminimal mungkin usus halus terkena, antara lain dengan :

- memakai blok
- posisi penderita selama penyinaran dalam keadaan prone agar usus halus terdorong ke kranial
- buli-buli terisi penuh, sehingga diharapkan mendorong usus halus ke kranial

Adapun dose contrains pada organ kritis adalah sebagai berikut:

- Usus halus:
 - Tidak lebih dari 180 cc mendapat dosis >35 Gy
 - Tidak lebih dari 100 cc mendapat dosis >40 Gy
 - Tidak lebih dari 65 cc mendapat dosis >45 Gy
 - Tidak ada bagian yang mendapat dosis >50 Gy
- Buli-buli:
 - Tidak lebih dari 40% mendapat dosis >40 Gy
 - Tidak lebih dari 15% mendapat dosis >45 Gy
 - Tidak ada bagian yang mendapat dosis >50 Gy
- Kaput femur
 - Tidak lebih dari 40% mendapat dosis >40 Gy
 - Tidak lebih dari 25% mendapat dosis >45 Gy
 - Tidak ada bagian yang mendapat dosis >50 Gy

Dosis Radiasi

Preoperatif

- ☐ Jangka pendek
5 Gy dengan fraksinasi 5 X 5 Gy
- ☐ Jangka panjang
46 Gy dengan fraksinasi 23 X 2 Gy

Postoperatif

40 Gy – 60 Gy dengan fraksinasi 5 X 200 cGy *setiap minggunya*

Tindak Lanjut

Evaluasi dan Follow Up

Surveilans untuk menemukan tumor sinkronous, tumor metakronous dan kekambuhan sangat diperlukan, dan dipercaya kasus yang ditemukan dini dan dilakukan tindakan yang sesuai dengan cepat akan memperbaiki prognosis pasien.

- Anamnesis dan pemeriksaan fisik, termasuk pemeriksaan colok dubur, yang teliti dilakukan setiap 3 bulan dalam 2 tahun pertama dan setiap 6 bulan dalam 5 tahun berikutnya.
- Pemeriksaan CEA rutin setiap 3 bulan untuk 2 tahun pertama dan setiap 6 bulan untuk 5 tahun berikutnya pada pasien dengan metastasis terbatas yang potensial untuk reseksi, misalnya potensial untuk reseksi hepar ataupun paru-paru.
- Foto toraks disarankan dilakukan setiap tahun atau bilamana secara klinik menunjukkan tanda dan gejala metastase paru.
- Kolonoskopi dilakukan dalam 1 tahun dan diulang lagi 1 tahun berikutnya bilamana ditemukan abnormalitas atau 3 tahun berikutnya bilamana ditemukan normal. Pada pusat dimana kolonoskopi belum tersedia, foto kolon kontras ganda bisa dipakai sebagai penggantinya.
- Pemeriksaan USG, CT Scan dan MRI dilakukan bilamana pemeriksaan – pemeriksaan diatas menunjukkan adanya kecurigaan kekambuhan ekstra

luminal, serta dalam rangka staging bilamana ditemukan tumor intraluminal baik sebagai metakronous maupun kekambuhan.

KEPUSTAKAAN:

1. Panduan Pengelolaan Adenokarsinoma Kolorektal (Kelompok Kerja Adenokarsinoma Kolorektal POI 2006).
2. Benson AB, Arnoletti JP, Bekaii-Saab T, et al. Rectal cancer. In: NCCN clinical practice guidelines in oncology. V.3.2012.
3. Huth BJ, Brady LW. Rectal cancer. In: Lu JJ, Brady LW, eds. Radiation oncology: an evidence-based approach. Berlin: Springer – Verlag; 2008
4. Barrett A, Dobbs J, Morris S, Roques T. Rectum. In: Practical radiotherapy planning. London: Hodder Arnold; 2009.
5. Garofalo MC, Hong T, Bendell J, et al. A phase II evaluation of preoperative chemoradiotherapy utilizing intensity modulated radiation therapy (IMRT) in combination with capecitabine and oxaliplatin for patients with locally advanced rectal cancer. RTOG 0822; 2011.

LAMPIRAN 1

Stadium Karsinoma Kolorektal Berdasarkan Sistem TNM AJCC tahun 2010

T- Tumor primer

- Tx** : Tumor primer tidak dapat dinilai
- T0** : Tumor primer tidak ditemukan
- Tis** : Karsinoma insitu: intraepithelial atau invasi ke lamina propria.
- T1** : Tumor menginvasi submukosa
- T2** : Tumor menginvasi lapisan muskularis propria
- T3** : Tumor menembus muskularis propria hingga jaringan perikolorektal
- T4a** : Tumor menginvasi hingga permukaan peritoneum visceral
- T4b** : Tumor menginvasi organ atau struktur disekitarnya

N- Kelenjar getah bening regional

- Nx** : Kelenjar getah bening regional tidak dapat dinilai
- N0** : Tidak ditemukan metastasis pada kelenjar getah bening regional
- N1** : Ditemukan anak sebar pada 1-3 kelenjar getah bening regional
 - N1a** : Ditemukan anak sebar pada 1 kelenjar getah bening regional
 - N1b** : Ditemukan anak sebar pada 2-3 kelenjar getah bening regional
 - N1c** : Tumor pada subserosa, mesenterium, atau jaringan perikolika/perirektal non-peritoneal tanpa keterlibatan kelenjar getah bening regional
- N2** : Ditemukan anak sebar pada 4 atau lebih kelenjar getah bening
 - N2a** : Ditemukan anak sebar pada 4-6 kelenjar getah bening regional
 - N2b** : Ditemukan anak sebar pada 7 atau lebih kelenjar getah bening regional

M- Metastasis jauh

- Mx** : Metastasis jauh tidak dapat dinilai
- M0** : Tidak ditemukan metastasis jauh
- M1** : Ditemukan metastasis jauh
 - M1a** : Metastasis terbatas pada satu organ (contoh: hepar, paru, ovarium, kelenjar getah bening nonregional)
 - M1b** : Metastasis pada lebih dari satu organ atau pada peritoneum

Pengelompokan Stadium

Stadium	T	N	M	Dukes	MAC
Stadium 0	: Tis	N0	M0	-	-
Stadium I	: T1	N0	M0	A	A
	: T2	N0	M0	A	B1
Stadium IIA	: T3	N0	M0	B	B2
IIB	: T4a	N0	M0	B	B2
IIC	: T4b	N0	M0	B	B3
Stadium IIIA	: T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	: T1	N2a	M0	C	C1

IIIB	: T3-T4a N1/N1c M0		C	C2	
	: T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	: T1-T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	: T4a	N2a	M0	C	C2
	: T3-T4a N2b	M0	C	C2	
	: T4b	N1-N2	M0	C	C3
Stadium IVA	: Semua T	Semua N	M1a	-	-
IVB	: Semua T	Semua N	M1b	-	-

Stadium Dukes Modifikasi Astler Coller

- Stadium A** : Tumor terbatas pada lapisan mukosa
Stadium B1 : Tumor menginvasi sampai lapisan muskularis propria
Stadium B2 : Tumor menginvasi menembus lapisan muskularis propria
Stadium C1 : Tumor B1 dan ditemukan anak sebar pada kelenjar getah bening
Stadium C2 : Tumor B2 dan ditemukan anak sebar pada kelenjar getah bening
Stadium D : Tumor bermetastasis jauh.

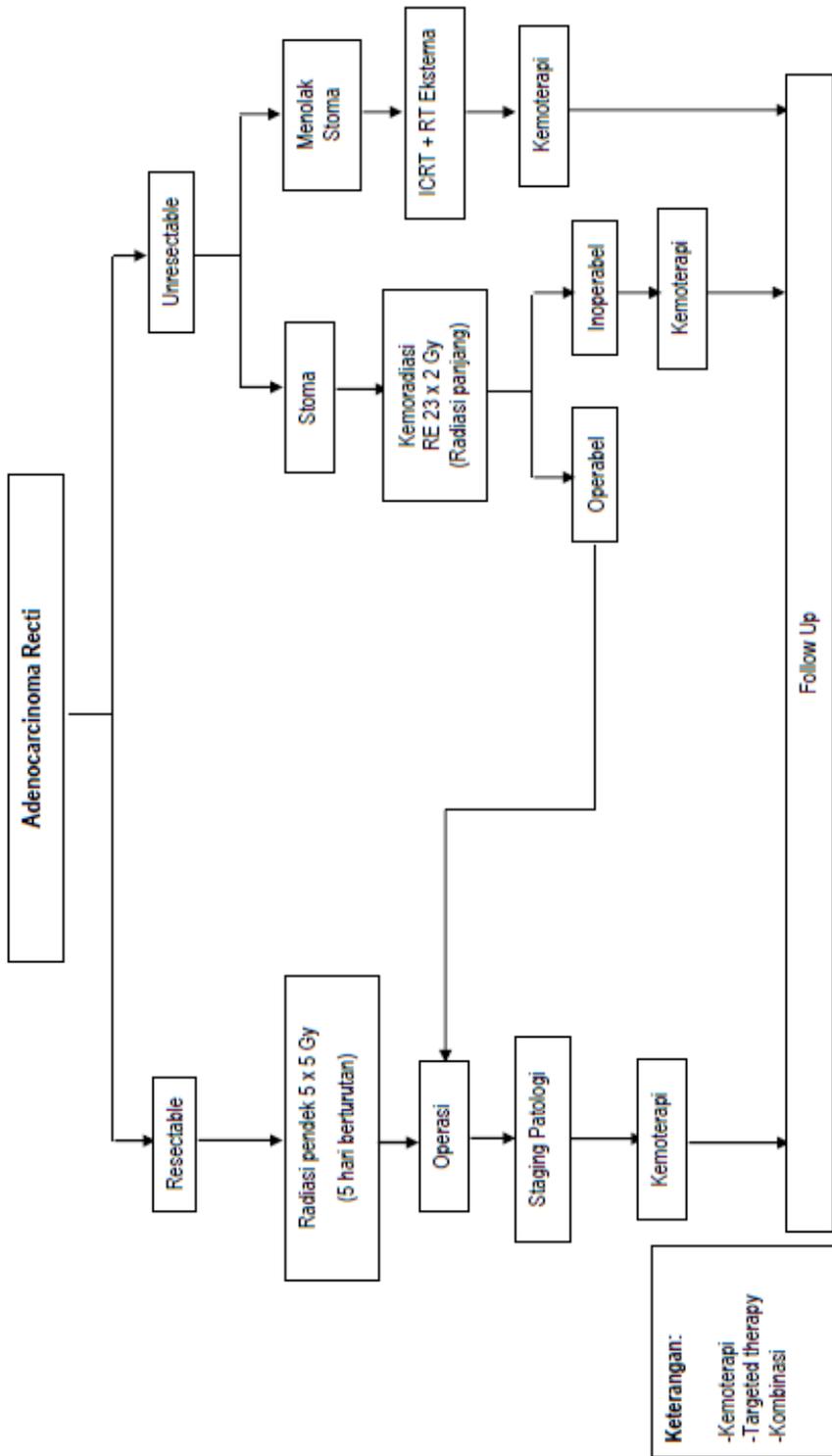
Pembagian stadium sistem Dukes sudah mulai ditinggalkan, WHO menganjurkan untuk menggunakan klasifikasi TNM.

Grading

Pembagian derajat keganasan tumor berdasar kriteria yang dianjurkan WHO:

- Grade I:** Tumor berdiferensiasi baik, mengandung struktur glandular >95%
Grade II: Tumor berdiferensiasi sedang, mengandung komponen glandular 50-95%
Grade III: Tumor berdiferensiasi buruk, mengandung komponen glandular 5-50%, adenokarsinoma musinosum dan *signet ring cell carcinoma* termasuk dalam grade III
Grade IV: Tumor tidak berdiferensiasi, kandungan komponen glandular <5%, adenokarsinoma medular termasuk dalam grade IV.

Adenocarcinoma Recti



KARSINOMA SERVIKS

Pendahuluan

Karsinoma Serviks Uteri (KSU) adalah penyakit keganasan primer yang muncul dari jaringan epitelial serviks uteri.

Karsinoma Serviks Uteri merupakan penyakit keganasan yang terbanyak di Indonesia, dengan angka kejadian 16.7% dari seluruh keganasan. Di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo didapatkan 250 kasus baru per tahunnya. Tujuh puluh hingga delapan puluh persen datang pada stadium lanjut dengan *bulky tumor* berukuran lebih dari 4 cm. Situasi serupa dijumpai pada pusat onkologi lainnya di Indonesia.

Radioterapi memegang peranan penting dalam penanganan karsinoma serviks stadium awal, lokal lanjut, hingga paliatif, dan dapat diberikan sebagai terapi definitif atau sebagai terapi ajuvan setelah operasi. Pada saat ini, kemoterapi mulai banyak digunakan dalam penatalaksanaan KSU stadium lanjut. Standar kemoterapi yang diberikan sebagai *radiosensitizer* adalah Sisplatinum dengan dosis 40 mg/BSA seminggu sekali selama penyinaran.

Prosedur Diagnostik

Anamnesis

Pada stadium awal gambaran klinis mungkin belum tampak. Sering gejala timbul sebagai perdarahan sesudah bersenggama yang kemudian bertambah menjadi metrorrhagia dan selanjutnya menjadi menorhagia. Dapat pula timbul fluor albus yang berbau. Gejala-gejala lainnya timbul tergantung dari luasnya proses seperti nyeri, edema dan gejala-gejala yang sesuai dengan organ yang terkena.

Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik dilakukan dengan teliti mencakup pemeriksaan genitalia eksterna, vagina, serviks uteri, pemeriksaan colok dubur, dan palpasi bimanual pada pelvis. Massa yang ditemukan dilaporkan bentuk, ukuran, konsistensi, lokasi dan perluasannya. Demikian pula KGB regional diperiksa dan dilaporkan apakah terdapat pembesaran, lokasi, jumlah, bentuk, ukuran, konsistensi, terfiksir/tidak dengan jaringan di sekitarnya.

Laboratorium

Pemeriksaan darah tepi dan kimia darah lengkap, fungsi hati dan fungsi ginjal.

Radiasi dapat diberikan apabila: Hb \geq 10 gr%, leukosit \geq 3000 untuk pasien rawat jalan atau \geq 2500 untuk pasien rawat inap, trombosit \geq 100000 untuk pasien rawat jalan atau \geq 80000 untuk pasien rawat inap.

Pada pasien dengan gangguan fungsi hati (SGOT dan SGPT diatas nilai normal) dan fungsi ginjal (kreatinin $>$ 1.6 mg/dL) sebaiknya dilakukan koreksi terlebih dahulu.

Pada pasien dengan kreatinin $>$ 7 atau pada keadaan anuria, harus dilakukan nefrostomi sebelum radiasi diberikan.

Radiologik

Pemeriksaan radiologi standar adalah foto toraks dan BNO-IVP. Selain itu, dapat dikerjakan (opsional) CT-Scan abdomen-pelvis dengan kontras, USG dan MRI, *bone scanning/bone survey*, dan PET Scan.

Biopsi

Biopsi mengkonfirmasi terdapatnya karsinoma serviks uteri. Spesimen diambil dari area yang dicurigai dan juga dari keempat kuadran pada serviks serta area yang dicurigai pada vagina. Penting juga untuk mendapatkan jaringan dari sekitar lesi yang mengikutsertakan jaringan sehat.

Dilatasi dan Kuretase

Kuretase bertingkat pada kanalis endoserviks dan endometrium direkomendasikan untuk mengetahui kemungkinan penyebaran tumor ke arah atas.

Endoskopi

Pemeriksaan sistoskopi dan rektoskopi dilakukan untuk menetapkan keterlibatan kandung kemih dan/atau rektum.

Klasifikasi Stadium Dan Histologik

Klasifikasi Stadium:

Stadium ditentukan berdasarkan stadium klinis FIGO (lihat lampiran 1).

Klasifikasi Histologik :

Pembagian histologik berdasarkan pembagian menurut WHO (lihat lampiran 2).

Diagnosis harus dikonfirmasi dengan pemeriksaan histologik.

Deskripsi mencakup jenis histologi, differensiasi, reaksi limfosit, nekrosis, invasi ke saluran limfe dan vaskuler, invasi parametrium, batas sayatan vagina, dan metastasis kgb termasuk ukuran dan jumlah kgb yang terinfiltrasi.

IV. TATALAKSANA

Tatalaksana karsinoma serviks uteri meliputi bedah, radioterapi, dan kemoterapi, bergantung pada stadiumnya.

Pada stadium awal, terapi primer adalah bedah atau radioterapi. Beberapa studi membandingkan antara terapi radiasi saja dengan terapi pembedahan yang diikuti dengan atau tanpa radiasi, memberikan hasil yang sama.

Secara umum, bedah biasanya diindikasikan bagi stadium yang lebih rendah dan lesi yang kecil, seperti pada stadium I-IIA. Radioterapi bersama dengan pemberian kemoterapi sisplatinum menjadi pilihan bagi pengobatan stadium IIB, IIIA, IIIB, dan IVA. Penelitian menunjukkan bahwa kemoradiasi dengan sisplatinum menghambat terjadinya progresivitas penyakit dan meningkatkan ketahanan hidup secara keseluruhan dibandingkan dengan RT saja atau RT plus hidroksiurea.

Kebijakan Dan Teknik Radiasi

A. Kebijakan Radiasi

1. Radioterapi definitif/ radikal

a. Stadium I-IIA pasca operasi

Radioterapi pascabedah diberikan sebagai terapi ajuvan bila memenuhi kriteria tersebut dibawah ini.

Indikasi radiasi:

- Batas sayatan positif atau *close margin*
- Karsinoma sel skuamosa berdiferensiasi sedang-buruk
- Karsinoma adenoskuamosa
- Adenokarsinoma
- Invasi limfovaskular positif
- Invasi kelenjar getah bening pelvis

Bentuk dan dosis radiasi:

1. Pada keadaan dimana batas sayatan tidak bebas tumor atau pada *close margin*, radioterapi diberikan dalam bentuk radiasi eksterna *whole pelvis* dengan dosis 50 Gy, 1.8-2 Gy per fraksi 5 fraksi per minggu, diikuti brakiterapi ovoid 2x10 Gy preskripsi pada permukaannya ovoid.
2. Pada bentuk dini, diberikan radiasi eksterna saja terhadap *whole pelvis*.

b. Stadium I-IIA yang tanpa pembedahan

Indikasi radiasi:

Stadium I-IIA yang tidak dioperasi dengan alasan:

- Stadium Ib2, IIA ukuran tumor >4 cm
- indeks obesitas > 70%
- usia > 65 tahun
- kontra indikasi anestesi
- pasien menolak pembedahan

Bentuk dan dosis radiasi:

Pada pasien I-IIA yang tidak dioperasi, radioterapi diberikan sebagai terapi primer (definitif dengan tujuan kuratif), dengan dosis 50 Gy radiasi *whole pelvis* 1.8-2 Gy per fraksi 5 fraksi per minggu diikuti booster brakiterapi intrakaviter 3x7 Gy.

Kemoterapi dapat diberikan sebagai *radiosensitizer* secara bersamaan dengan radioterapi. Radioterapi dengan atau tanpa kemoterapi dapat diberikan sebagai prosedur preoperatif pada kasus dengan *bulky tumor*.

- Stadium IIB – IIIA, IIIB

Indikasi radiasi:

Sebagai terapi primer pada stadium IIB - IIIB

Bentuk dan dosis radiasi:

Dosis total diberikan 50 Gy, 1.8-2 Gy per fraksi, 5 fraksi per minggu, diikuti Brakiterapi 3x7 Gy.

Kemoterapi dapat diberikan sebagai *radiosensitizer* bersamaan dengan radioterapi.

Apabila masih terdapat residu parametrium setelah 50 Gy, dapat diberikan tambahan booster radiasi eksterna di daerah parametrium dengan dosis 15-20 Gy, atau brakiterapi interstisial, atau kombinasi intrakaviter dan interstisial.

- Stadium IVA dengan respon baik

Indikasi radiasi:

Stadium IVA yang menunjukkan respons baik dari tumor yang menginfiltrasi kandung kemih atau rektum setelah radiasi eksterna dosis 40 Gy.

Bentuk dan dosis radiasi:

Bila respon baik, radioterapi dilanjutkan sampai dosis 50 Gy, diikuti brakiterapi intrakaviter 3x7 Gy. Radiasi dapat dikombinasi dengan kemoterapi. Bila tidak berespon atau respon tumor < 50 %, radiasi dihentikan dan dianjurkan untuk pemberian kemoterapi dosis penuh.

2. Radioterapi Paliatif

Indikasi radiasi:

- Stadium IVA dengan respon buruk setelah radiasi eksterna 40 Gy
- Stadium IV B : paliatif pada tumor primer atau lokasi metastasis.

Bentuk dan dosis radiasi:

Radioterapi bertujuan paliatif untuk mengurangi gejala dengan dosis total 40 Gy pada tumor primer bila terdapat perdarahan, atau pada tempat metastasis dengan dosis ekuivalen 40 Gy untuk memperbaiki kualitas hidup. Dapat diberikan kombinasi dengan kemoterapi.

3. Rekurensi

Indikasi radiasi:

- Pasca pembedahan dengan rekurensi lokal / metastasis jauh
- Pasca radioterapi dengan rekurensi lokal /metastasis jauh

Radioterapi diberikan dengan tujuan kuratif.

Bentuk dan dosis radiasi:

- Radioterapi pada tumor rekuren pasca operasi tanpa riwayat radiasi pelvis sebelumnya diberikan dengan target volume lokoregional, total dosis 50 Gy radiasi eksterna dilanjutkan brakiterapi 3x.
- Radioterapi pada tumor rekuren dengan riwayat pernah mendapat radiasi daerah pelvis, diberikan pada area terbatas dengan mempertimbangkan dosis kumulatif pada organ kritis. Dosis total diberikan 40-50 Gy, 1.8-2 Gy perfraksi seminggu atau 2-3 kali brakiterapi intrakaviter atau interstisial hingga total dosis 50-60 Gy, kemoterapi diberikan secara konkomitan.

B. Teknik Radiasi

1. RADIASI EKSTERNA KONVENSIONAL

a. Target Volume

Target volume pada radiasi eksterna meliputi seluruh serviks dan penyebaran tumor atau daerah potensial penyebaran tumor, yang meliputi uterus, parametrium dan kelenjar getah bening regional: KGB obturator interna, KGB iliaka interna, KGB iliaka eksterna dan KGB iliaka komunis hingga batas L4-5 *space* dan KGB presacral.

Pasien yang dioperasi (stadium I-IIA)

Punctum vagina hingga 2 cm dibawah, parametrium dan kelenjar getah bening regional.

Pasien tidak dioperasi

- Stadium I, II: serviks, uterus, 2/3 atas vagina, parametrium, KGB regional
- Stadium IIIA: serviks, uterus, seluruh vagina, parametrium, kGB regional
- Stadium IVA: serviks, uterus, 2/3 vagina, parametrium, vesika dan/atau rektum, KGB regional.
- Residu parametrium: booster parametrium

Stadium IVB

Sesuai daerah metastasis / keluhan

Tumor rekuren

Rekuren lokal :

- pasca operasi dan belum pernah radiasi : lokal tumor dan KGB regional
- pasca radiasi : seluruh tumor dengan ekstensi 1-2 cm dan dengan memperhatikan dosis kumulatif pada organ kritis.

b. Organ kritis

Organ kritis pada radiasi pelvis adalah usus halus, rektum dan vesika urinaria dengan toleransi untuk usus halus dan rektum < 60 Gy dan vesika urinaria < 70 Gy pada volume 2 cm³

c. Pesawat dan Jenis Sinar

Radiasi dilakukan dengan foton megavoltage, baik dengan linear accelerator 6-10 MV maupun cobalt-60. Pada pasien dengan separasi >20 cm, sebaiknya digunakan linear accelerator 10 MV atau teknik 4 lapangan menggunakan cobalt-60. Pasien dapat diterapi dengan posisi supine atau prone menggunakan belly board untuk mengurangi dosis pada usus halus.

d. Teknik penyinaran

Dapat diberikan penyinaran secara plan paralell AP-PA atau 4 lapangan (box)

e. Simulator

Lapangan radiasi harus dipastikan dengan simulator. Untuk pasien yang diberikan box system, harus dipasang marker pada vesika urinaria (kateter balon yang diisi air) dan rektum (marker rektum dan larutan barium).

f. Lapangan Radiasi

1. Pasien yang dioperasi

Stadium I-IIA

- Batas atas : L4-L5
 - Batas bawah : batas bawah ramus inferior os pubis
 - Batas lateral : 1-2 cm linea innominata
- Dilakukan blok pada jaringan normal di pinggir lapangan radiasi

2. Pasien yang tidak dioperasi

Stadium IA, IB-1

- Batas atas : L4-L5
- Batas bawah : batas atas ramus inferior os pubis
- Batas lateral : 1-2 cm linea innominata

Dilakukan blok pada jaringan normal di pinggir lapangan radiasi

Stadium IB2-IIA, IIIB, IVA

Batas atas : L4-L5

Batas bawah : batas bawah ramus inferior os pubis atau 2 cm distal dari tumor

Batas lateral : 1-2 cm linea innominata

Dilakukan blok pada jaringan normal di pinggir lapangan radiasi

Stadium IIIA atau IIIB dengan infiltrasi 1/3 distal vagina

Batas atas : L4-L5

Batas bawah : seluruh vagina(marker pada perineum / batas distal tumor)

Batas lateral : 1-2 cm linea innominata

Dilakukan blok pada jaringan normal di pinggir lapangan radiasi.

Residu Parametrium

Pilihan batas lapangan disesuaikan dengan residu tumor berdasarkan CT Scan.

Stadium IVB

Untuk tujuan paliatif : bersifat individual, sesuai tempat metastasis/keluhan, ditambah 1-2 cm.

3. Teknik 4 lapangan:

Batas atas : L4-L5

Batas bawah : Batas atas/bawah (sesuai kebutuhan) ramus inferior os pubis atau 2 cm distal dari tumor

Batas lateral : 1-2 cm linea innominata

Batas anterior : batas bawah simfisis pubis

Batas posterior : sakrum

Dilakukan blok pada jaringan normal di pinggir lapangan radiasi

4. Posisi Pasien

- Terlentang (*supine*)

- Tengkurap (*prone*)

Verifikasi

Lapangan radiasi diverifikasi dengan portal imaging / gamagrafi pada hari pertama radiasi dan setiap kali dilakukan perubahan lapangan radiasi.

2. RADIASI EKSTERNA KONFORMAL 3D CRT/IMRT

Perencanaan 3DCRT/IMRT pada Ca Cervix Uteri dilakukan dengan CT Simulator

a. CT Simulator

- Pasien dianjurkan minum 1 liter air 30 – 60 menit sebelum dilakukan CT Simulator
- Posisi Supine
- Buli dalam keadaan penuh saat CT dilakukan
- Menggunakan kontras IV dan oral
- Menggunakan vaginal marker

b. Target Volume

Target volume pada radiasi eksterna dengan tehnik 3CRT/IMRT meliputi :

- **GTV (Gross Tumor Volume)**

Terdiri seluruh tumor pada servix yang tampak pada CT scan atau MRI. Sedangkan pada post operasi tidak terdapat GTV lagi

- **CTV (Clinical Target Volume)**

Terdiri dari daerah yang potensial mengalami penyebaran dari tumor meliputi kelenjar getah bening pelvis : KGB obturator interna, KGB iliaka interna, KGB iliaka eksterna dan KGB iliaka komunis hingga batas L4-5 *space* dan KGB presacral. Tulang dan usus halus intraperitoneal serta m. iliopsoas tidak dimasukkan dalam CTV

- **ITV (Internal Target Volume)**

Meliputi daerah vagina pada saat buli penuh dan buli kosong yang dilihat pada CT simulator yang dilanjutkan dengan fusi, dengan memperhitungkan pergerakan organ dalam.

- **PTV (Planning Target Volume)**

Meliputi penambahan margin sekitar ITV untuk pertimbangan variabilitas set up.

c. Organ kritis

- Buli

Delineasi dilakukan tiap slice CT, termasuk bagian buli diluar dari PTV

- Rektum

Delineasi dilakukan tiap slice CT, termasuk bagian rectum yang berada di bawah PTV

- Usus Halus

Delineasi dilakukan tiap slice CT, termasuk 2 cm diatas PTV.

- Caput Femoris

Limit Dosis untuk masing masing organ kritis :

- Usus halus <30% yang mendapat dosis ≥ 40 Gy
- Rektum < 60% yang mendapat dosis ≥ 30 Gy
- Buli <35% yang mendapat dosis ≥ 45 Gy
- Caput femoris $\leq 15\%$ yang mendapat dosis ≥ 30 Gy

d. Pesawat dan Jenis Sinar

Radiasi dilakukan dengan foton megavoltage dengan linear accelerator 6-10 MV. Posisi pasien supine dengan blue bag untuk tehnik IMRT. Perencanaan 3DCRT/IMRT pasien berdasarkan analisis dosis volumetric, dengan dosis volume histogram (DVH) pada PTV. Rencana dosis meliputi 97% PTV.

e. Verifikasi

Lapangan radiasi diverifikasi dengan electronic portal imaging deviced/ epid pada hari pertama radiasi dan setiap kali dilakukan perubahan lapangan radiasi

2. BRAKITERAPI

Brakiterapi merupakan bagian tidak terpisahkan dalam penanganan radioterapi karsinoma serviks uteri.

Teknik pemberian:

1. Selama radiasi eksterna
2. Setelah radiasi eksterana (1-2 minggu setelah radiasi eksterna)

Brakhiterapi diberikan dalam 2-3 fraksi dengan interval waktu 1 minggu diantara fraksi.

a. Target Volume, Titik acuan, Dosis dan Fraksinasi

Target volume Brakiterapi pada karsinoma serviks meliputi serviks, uterus, 2 cm superior vagina. Titik acuan menurut ICRU 38 adalah titik A atau 0.5 cm pada mukosa vagina.

Stadium I-IIA, pasca operasi, dengan tepi sayatan tidak bebas tumor atau close margin

- Target volume : Punctum vagina hingga 2 cm vagina proksimal
- Titik acuan : 0.5 cm dari permukaan dinding vagina
- Dosis : 10 Gy HDR atau 13 Gy LDR
- Fraksinasi : 2 kali seminggu

Stadium I-IIA, pasca operasi, dengan tepi sayatan bebas tumor:

Tidak diberikan brakiterapi, hanya diberikan radiasi eksterna saja.

Stadium I, II,IIIB

- Target volume : serviks, uterus, vagina 2 cm atas, 2 cm parametrium
- Titik acuan : titik A
- Dosis : 7 Gy or 8.5 Gy (HDR)atau BED equivalent dari LDR
- Fraksinasi : 3 x7 Gy 1xper minggu atau 2 x 8.5 Gy,1xper minggu

Stadium IIIA

- Target volume : Serviks, uterus, whole vagina, 2 cm parametrium
- Titik acuan : titik A (atas) dan 0,5 cm dari permukaan dinding vagina
- Dosis : 7 Gy atau 8.5 Gy (HDR) atau BED equivalent dari LDR
- Fraksinasi : 3 x 7 Gy 1xperminggu atau 2 x 8.5 Gy 1x perminggu

Stadium IVA

Hanya bila respon tumor baik dengan radiasi eksterna

- Target volume : serviks, uterus, vagina 2 cm atas, 2 cm parametrium
- Titik acuan : titik A
- Dosis : 7 Gy or 8.5 Gy (HDR)atau BED equivalent dari LDR
- Fraksinasi : 3 x7 Gy 1xper minggu atau 2 x 8.5 Gy,1xper minggu

Stadium IVB

Tidak diberikan brakiterapi

Tumor rekuren

Rekurensi lokal : seluruh tumor

Metastasis jauh: tidak diberikan brakhiterapi

b. Titik acuan dan dosis Brakiterapi Karsinoma Servik Uteri

Dalam penentuan dosis, digunakan sistem Manchester sebagai berikut:

Titik A	terletak 2 cm kranial dari flank di garis tengah aplikator dan 2 cm lateral dari titik tersebut di parametrium.
Titik B	3 cm lateral dari titik A
Titik acuan pada vesika (Titik Bd)	adalah sesuai ICRU 38
Titik acuan rektum (R)	adalah sesuai ICRU 38

c. Pesawat dan jenis sinar

Brakiterapi intrakaviter diberikan dengan HDR ^{192}Ir , ^{60}Co atau MDR/LDR ^{137}Ce . Pesawat yang digunakan adalah microselectron (mHDR), GammaMed, atau Selectron.

d. Teknik yang digunakan:

Intrakaviter : Aplikator intrauterin (tandem) + 2 ovoid

Aplikator intrauterin + cilinder bila tumor sudah menginfiltrasi 1/3 distal vagina

Interstitial atau kombinasi diberikan pada kasus dengan residu di parametrium.

Dapat digunakan aplikator Fletcher atau Rotterdam untuk brakiterapi intrakaviter atau aplikator Martinez untuk brakiterapi interstisial.

e. Anestesi :

Brakiterapi dilakukan di bawah anestesi, kecuali aplikasi ovoid atau silinder cukup dengan analgetik supositoria. Anestesi yang diberikan dapat berupa subdural (spinal) atau epidural. Anestesi umum dapat diberikan dalam keadaan khusus, misalnya pada pasien yang tidak kooperatif. Pasien sebaiknya dirawat inap selama satu hari selama brakiterapi untuk mengawasi komplikasi anestesi spinal atau epidural.

f. Simulator :

Posisi aplikator diverifikasi dengan simulator *C-arm* atau ortogonal untuk perhitungan dosis tumor dan organ kritis pada TPS dan juga untuk dokumentasi.

g. Treatment Planning System

Posisi aplikator dan distribusi dosis tumor, organ kritis dan jaringan normal, dinilai dengan TPS 2D atau 3D.

Tindak Lanjut

Pemantauan selama pelaksanaan radiasi :

- ☒ Pemeriksaan klinis sekurang-kurangnya setiap 5x radiasi atau setiap saat pasien mengalami keluhan baru yang timbul setelah radiasi.
 - ☒ Catat keluhan pasien, bila perlu beri terapi medikamentosa.
 - ☒ Bila ada diare ringan/sedang yang tidak responsif terhadap

medikamentosa, turunkan dosis per fraksi menjadi 1,8 Gy, bila diare tetap berlangsung atau diare berat maka radiasi ditunda sekitar 3 – 5 hari.

- ☒ Periksa Hb, Leukosit, Trombosit setiap setelah 5x radiasi.
- ☒ Cermati apakah ada perubahan separasi (tebal pasien), bila ada koreksi.

Pemantauan setelah selesai radiasi :

Setelah dua minggu dan 1½ bulan, pasien harus kontrol hasil radioterapi jangka pendek.

Kemudian setiap 3 bulan dilakukan hal sebagai berikut :

- ☒ Deteksi rekurent lokal/metastasis
- ☒ Deteksi *late effect*
 - Tahun I – III : setiap 3 bulan
 - Tahun IV : setiap 6 bulan

Kepustakaan :

1. Protokol Nasional Kanker Leher Rahim, PP.POI-Depkes.
2. Protokol Kanker Leher Rahim SubBag KSMF Radioterapi FKUI/RSUPNCM
3. Protokol Kanker Leher Rahim Instalasi Radioterapi RSKD

LAMPIRAN 1 : STADIUM (FIGO)

Stadium I : Karsinoma terbatas pada serviks (perluasan ke korpus uteri diabaikan)

- **Ia :** Karsinoma preklinik yang didiagnosis hanya dengan mikroskop.

Ia1 : invasi stroma minimal

Ia2 : lesi yang dideteksi secara mikroskop. Kedalaman invasi tidak lebih dari 5 mm dari basal epitelium, permukaan atau kelenjar dari tempat asalnya, dan dimensi kedua, penyebaran horizontal tidak lebih dari 7 mm.

- **Ib :** Dimensi lebih dari Ia2, terlihat secara klinik atau tidak.

Stadium II : Karsinoma meluas keluar serviks, tetapi belum mendapat dinding panggul.

Karsinoma sudah menginfiltrasi vagina tetapi 1/3 distal masih bebas.

Ila : Parametrium masih bebas tumor

Ilb : Parametrium terinfiltrasi tumor

Stadium III : Karsinoma sudah mencapai dinding panggul. Pada pemeriksaan rektal tidak ada celah antara tumor dan dinding panggul. Tumor mencapai 1/3 distal vagina, semua kasus dengan hidronefrosis dan afungsi ginjal kecuali penyebabnya diketahui oleh hal lain.

IIla : Tumor belum mencapai dinding panggul.

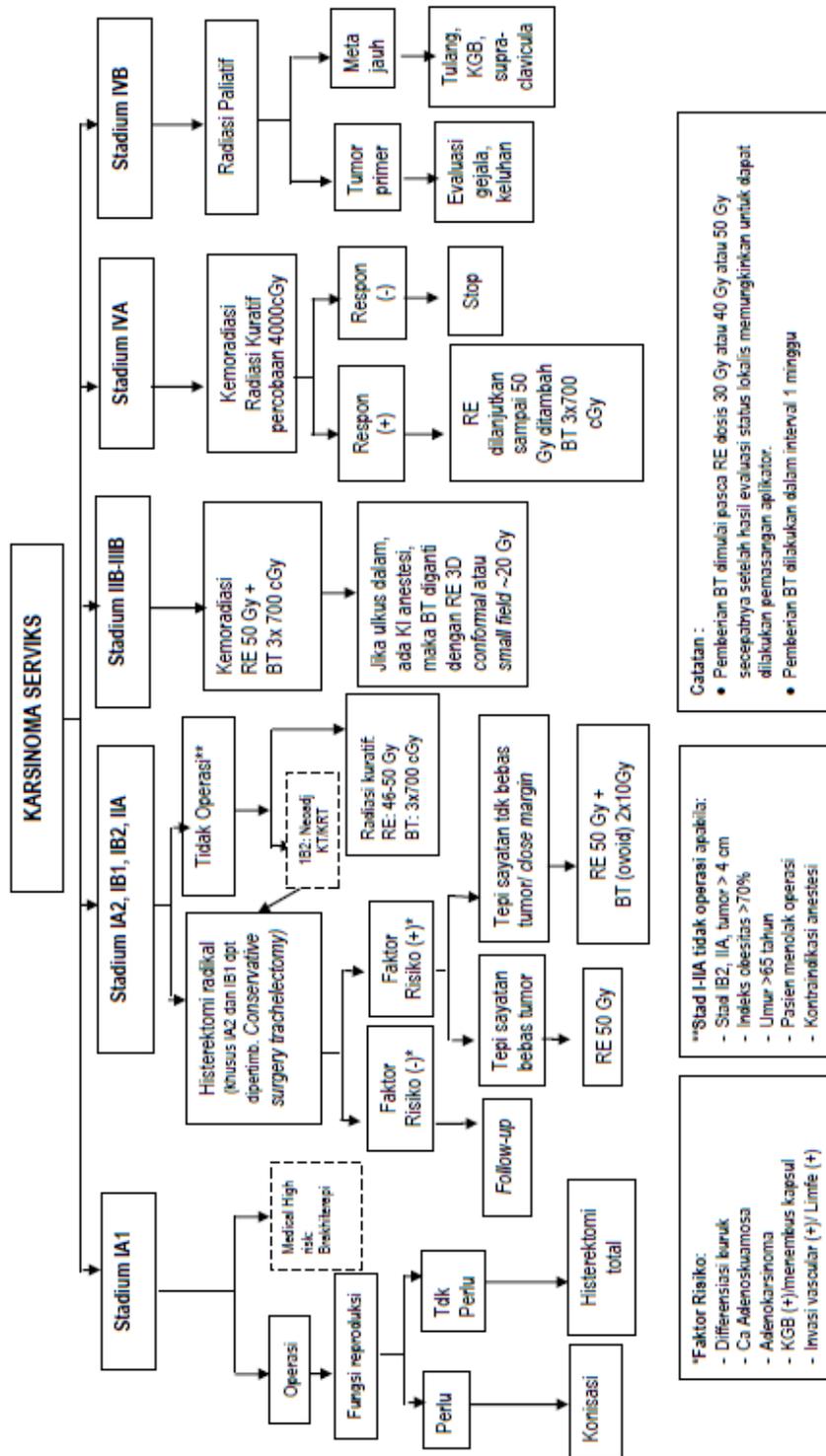
IIlb : Tumor sudah mencapai dinding panggul dan atau hidronefrosis atau afungsi ginjal.

Stadium IV : Karsinoma sudah meluas pelvis kecil (true pelvis) atau secara klinik sudah mengenai mukosa vesika urinaria dan rektum.

IVa : Menyebar ke organ sekitarnya

IVb : Menyebar ke organ yang jauh

Karsinoma Serviks



KANKER ENDOMETRIUM

Batasan dan uraian umum

Kanker endometrium merupakan kanker ke-empat yang paling sering dijumpai pada wanita setelah kanker payudara, paru dan rektum. Kanker ini menunjukkan peningkatan insidensi yang mencolok di negara berkembang dan telah menjadi kanker ginekologi yang paling sering setelah kanker servik. Walaupun angka kejadiannya tinggi, karena diagnosis dini dan pengobatan yang lebih awal, angka kematian pada kanker ini dapat ditekan.

Kanker endometrium adalah penyakit pada wanita post menopause. Median usia pada saat diagnosis adalah 61 tahun. Kira-kira 25% dari kanker muncul pada wanita pre-menopause, termasuk 5% yang didiagnosa pada wanita di bawah 40 tahun. Faktor resiko untuk kanker endometrium termasuk obesitas, diabetes, *menarche* yang dini dan/atau menopause yang terlambat, pengobatan *unopposed estrogen* atau tamoxifen dan nulliparitas. Di antara wanita penderita kanker endometrium pre-menopause dengan berat badan normal terdapat peningkatan insidensi dari infertilitas, siklus menstruasi irregular, riwayat dari sindroma polikistik ovarium dan tumor dari endometrium dan ovarium.

Mekanisme dasar terjadinya kanker endometrium adalah periode panjang dari ketidakseimbangan hormon estrogen dengan hormone progesteron. Ketidakseimbangan hormonal dapat dipengaruhi dari faktor eksogen dan endogen. Neoplasma ovarium yang mensekresi estrogen (*granulose sel* atau fungsional thecoma) dan polycystic ovarian syndrome (Stein-Leventhal Syndrome), yang mengakibatkan sekresi yang tinggi dari estrogen, yang menyebabkan hiperplasia endometrium dan kemudian menjadi kanker.

Penetapan diagnosis dan staging

Lebih dari 90% penderita dengan karsinoma endometrium mengeluhkan adanya perdarahan dari vagina. Pada umumnya perdarahan dijumpai pada penderita post menopause, Pada premenopause mempunyai siklus haid yang abnormal. Jarang sekali pasien mempunyai keluhan penekanan atau rasa tidak nyaman pada pelvis, yang merupakan tanda dari ekstensi penyakit ekstra uterus.

Pada umumnya pada wanita tua, servikal stenosis menyebabkan hematometra dan piometra yang menyebabkan tidak ada tanda perdarahan dari vagina. Tanda ini mempunyai prognosis yang buruk. Lebih dari 50% kasus piometra mempunyai karsinoma sewaktu dilakukan dilatasi dan kuretase, dan kebanyakan merupakan karsinoma skuamosa, yang sangat jarang dijumpai pada karsinoma endometrium. 5-17% penderita adalah asimtomatis. Pada keadaan ini, penyakit sering kali ditemukan melalui pemeriksaan pap smear, atau secara tidak sengaja pada spesimen histerektomi atau pada gambaran radiologis abnormal pada uterus (penebalan dinding endometrium pada USG pelvis).

Tindakan yang dilakukan untuk mendiagnosis kanker endometrium adalah:

- Pada anamnesa dan pemeriksaan fisik harus diperhatikan ukuran dari uterus, keterlibatan dari leher rahim dan vagina, ascites dan kelenjar getah bening.
- Biopsi endometrium merupakan diagnose gold standard dengan sensitivitas . 90% dan spesifisitas > 85%
- Dilatase dan kuretase jika biopsi tidak bernilai diagnostik.

Patologi

Kanker endometrium pada umumnya adalah adenokarsinoma. Adenokarsinoma endometrium dibagi menjadi 2 tipe berdasarkan gambaran histomorfologi, patogenesis dan prognosis.

- Adenokarsinoma endometrium tipe 1. pada umumnya ini timbul dari hiperplasia endometrium. Pada tipe ini terdapat fokus hiperplasia di dalam karsinoma. Adenokarsinoma endometrial tipe 1 merupakan diferensiasi baik dan sulit untuk dibedakan dengan kelenjar endometrium normal. Tipe dari karsinoma disebut adenokarsinoma tipe endometrioid.
 - Pada umumnya tipe ini tidak menginvasi sampai bagian dalam miometrium dan prognosisnya baik
 - Tipe ini dijumpai pada 80-95% dari semua karsinoma endometrium.
- Adenokarsinoma endometrium tipe 2, tipe ini tidak ada hubungannya dengan hiperplasia. Penderita tipe ini biasanya lebih tua dari penderita tipe 1 dan diferensiasinya buruk.
 - Terdiri dari 10-15% dari kanker endometrium, dan prognosisnya buruk
 - Tidak ada hubungannya dengan estrogen
 - Grade-nya tinggi dan potensial maligna
 - Karsinoma serous dan clear sel termasuk pada grup neoplasia ini.
 - Tipe selain dari adenokarsinoma mempunyai resiko yang tinggi dari kekambuhan dan metastasis jauh
 - Prognosis jelek pada adenoskuamosa, clear cell dan tipe papillary.

Klasifikasi Seluler
Endometrioid (75-80%)
Ciliary adenocarcinoma
Secretory adenocarcinoma
Papillary or villoglandular
Squamous differentiated adenocarcinoma
Adenochantoma
Adenosquamosa
Uterine papillary serous carcinoma (<10%)
Mucinous (1%)
Clear Cell (4%)
Squamous Cell (<1%)
Mixed (10%)
Undifferentiated

Stadium

Ukuran kavum uteri, penemuan kuretase endoservikal, penemuan sistoskopi dan rektoskopi digunakan untuk menentukan stadium klinis pada kanker endometrium sampai tahun 1988. Akan tetapi sistem ini tidak dapat menentukan faktor prognosis yang penting seperti kedalaman invasi miometrium dan metastase KGB dan telah menurunkan stadium tumor (22% mempunyai stadium yang lebih rendah dari pada stadium pembedahan).

Penentuan stadium secara pembedahan pada kanker endometrium harus meliputi lavase peritoneal untuk pemeriksaan sitologi, biopsi semua lesi yang mencurigakan dengan eksplorasi pelvis dan abdominal, histerektomi radikal, salpingo oforektomi bilateral dan diseksi KGB pelvis dan paraaorta bilateral.

Uterus diperiksa untuk menentukan ukuran tumor, kedalaman invasi miometrium, stroma servikal dan ekstensi glandular. Semua KGB pelvis dan paraaorta yang mencurigakan harus diperiksa pataloginya

AJCC (TNM) 2010

FIGO 2009

<i>Primary Tumor (T)</i>		Surgical-Pathologic Findings
TNM Categories	FIGO* Stages	
TX		Primary tumor cannot be assessed
T0		No evidence of primary tumor
Tis**		Carcinoma in situ (preinvasive carcinoma)
T1	I	Tumor confined to the corpus uteri
T1a	IA	Tumor limited to endometrium or invades less than one-half of the myometrium
T1b	IB	Tumor invades on-half or more of the myometrium
T2	II	Tumor invades stromal connective tissue of the cervix but does not extend beyond uterus#
T3a	IIIA	Tumor involves serosa and/or adnexa (direct extension or metastasis)**
T3b	IIIB	Vaginal involvement (direct extension or metastasis) or parametrial involvement**
	IIIC	Metastases to pelvic and/or para-aortic lymph nodes**
	IV	Tumor invades bladder and/or bowel mucosa, and/or distant metastases
T4	IVA	Tumor invades bladder mucosa and/or bowel (bullous edema is not sufficient to classify a tumor as T4)

Regional Lymph Nodes (N)

TNM Categories	FIGO Stages	Surgical-Pathologic Findings
NX		Regional lymph nodes cannot be assessed
N0		No regional lymph node metastasis
N1	IIIC1	Regional lymph node metastasis to pelvic lymph nodes (positive pelvic nodes)
N2	IIIC2	Regional lymph node metastasis to para-aortic lymph nodes, with or without positive pelvic lymph nodes

Distant Metastasis (M)

TNM Categories	FIGO Stages	Surgical-Pathologic Findings
M0		No distant metastasis
M1	IVB	Distant metastasis (includes metastasis to inguinal lymph nodes intra-peritoneal disease, or lung, liver, or bone. It excludes metastasis to para-aortic lymph nodes, vagina, pelvic serosa, or adnexa)

Pemeriksaan laboratorium

- Pemeriksaan darah lengkap
- Kimia darah
- Tes fungsi hati
- Ca-125 (meninggi pada 60% penderita)
- Analisa urin.

Faktor prognostik

1. Invasi miometrium :
Invasi miometrium yang dalam dapat meningkatkan resiko penyebaran ke kelenjar getah bening, perluasan ekstra uterus dan kekambuhan
2. Patologi :
Selain tipe endometrioid, tipe yang lain meningkatkan resiko kekambuhan dan metastase jauh.
3. Diferensiasi histologis (grading):
Ini selalu dihubungkan dengan peningkatan resiko kekambuhan.
4. Invasi limfovaskular:
Ini dijumpai kira-kira 15% pada kanker endometrium awal, tetapi resiko ini meningkat dengan peningkatan kedalaman invasi miometrium dan grade tumor.
5. Metastase kelenjar getah bening
Ini merupakan faktor prognostik yang paling penting pada kanker endometrium pada tahap awal.

6. Sitologi peritoneum
7. Penyebaran ke adneksa
Mempunyai resiko tinggi untuk kambuh.
8. Ukuran tumor
Pada ukuran tumor > 2 cm, penyebaran ke kelenjar getah bening lebih tinggi.
9. Reseptor hormonal
Reseptor progesterone lebih menentukan prognosis daripada reseptor estrogen. Progesteron cukup penting untuk mencegah kanker endometrium.
10. Umur:
Umur muda mempunyai faktor prognosis yang baik. Pada penderita dengan usia tua cenderung mempunyai tipe histologis dan grade yang buruk

Prosedur terapi

- Jika secara medik *operable*, histologi endometrioid secara klinik terbatas pada fundus uterus direkomendasikan peritoneal lavage untuk sitologi dan total hysterectomy/bilateral salpingo-oophorectomy (TH/BSO) dengan diseksi kelenjar getah bening pelvic dan para-aorta.
- Pada pasien dengan kanker endometrium tetapi *inoperable* atau menolak operasi dianjurkan untuk mendapat radioterapi definitif dengan radiasi eksterna dan brakiterapi

Kebijakan radiasi

Pada pasien dengan kanker endometrium tetapi *inoperable* atau menolak operasi dianjurkan untuk mendapat radioterapi definitif dengan radiasi eksterna dan brakiterapi.

Simulasi dilakukan dalam posisi supine, penderita diberikan penanda rektum dan vagina. Pemberian kontras oral dapat berguna untuk visualisasi dari usus.

Lapangan anterior-posterior:

- Superior: antara vertebrae Lumbal 4 dan 5 (pada keterlibatan KGB iliaca communis batas atas dinaikkan setinggi L3-4)
- Inferior: jika vagina tidak terlibat dibawah foramen obturator, jika vagina terlibat dibawah tuberositas ischium.
- Lateral: Pelvis brim + 2 cm.

Lapangan lateral

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

Keterlibatan KGB paraaorta/KGB pelvis bagian atas dilakukan radioterapi paraaortic dengan lapangan radiasi extended-field.

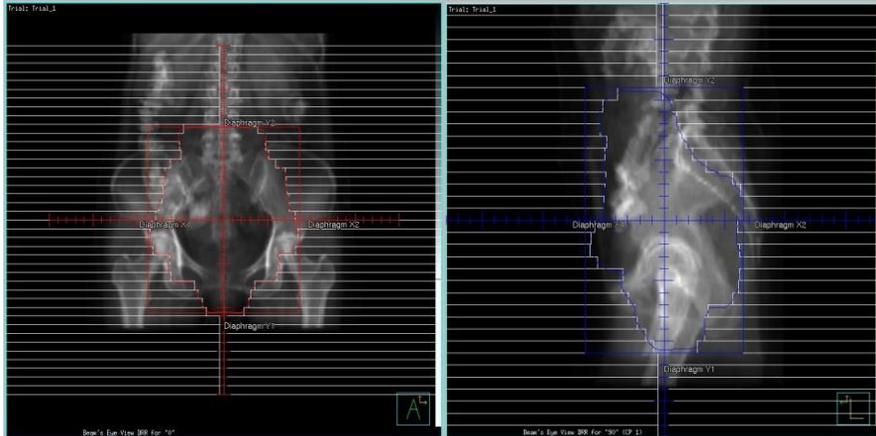


Foto Simulator Lapangan Whole Pelvis AP dan Lateral

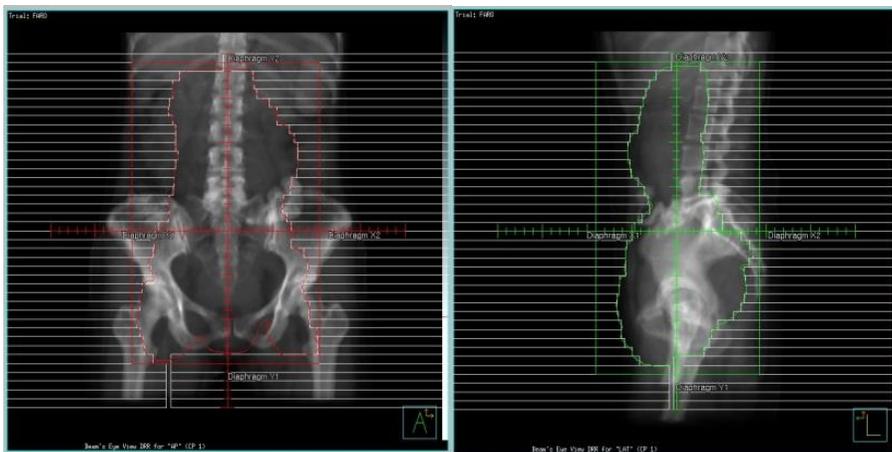


Foto Simulator Lapangan Extended Field

Fraksinasi dosis:

- Radiasi Post operasi
Radiasi pelvis: 45 Gy/1,8Gy
Perluasan ke rongga pelvis: Dosis total 50,4 Gy
Brakiterapi vaginal cuff: 3 x 6-7 Gy (HDR)
Brakiterapi (modalitas tunggal): 6 x 5,5-6 Gy (HDR)
- Radiasi Pre-operasi
Radiasi pelvis: 45 Gy/1,8 Gy
Perluasan ke vagina: Dosis total 50,4 Gy
Brakiterapi intrakaviter: 3 x 6-7 Gy (HDR)
- KGB paraaortic (+)
Radiasi pelvis/paraaortic 45-50 Gy + brakiterapi puntung vagina
KGB besar yang tidak direseksi harus di booster sampai 60 Gy. IMRT dianjurkan pada keadaan ini.

- Radiasi whole-abdomen
30 Gy/ 1,5 Gy; lalu diikuti dengan lapangan pelvis dan paraaortic sampai 45 Gy untuk kanker serous papiler (stadium 3-4).
Batas atas dari lapangan whole abdomen 1 cm di atas diafragma.
Perlu dipertimbangkan IMRT untuk meningkatkan coverage dari target dan *marrow sparing*.
- Inoperable
Radiasi Whole Pelvis 45-50 Gy dan Brakiterapi 3 x 6-7 Gy (HDR)

Pada lapangan radiasi extended field, batas atas sampai di atas lumbal 1, dianjurkan menggunakan CT planning untuk menghindari ginjal dan direkomendasikan menggunakan IMRT. Pada IMRT harus diberikan perhatian terhadap deliniasi target dan mempertimbangkan ITV atau volume vagina pada CT kandung kemih kosong atau penuh

Brakiterapi

Indikasi Brakiterapi

Brakiterapi endovaginal mencegah kekambuhan lokal di vagina. Indikasi spesifik dari brakiterapi setelah TAH-BSO dan eksisi dari vaginal cuff tergantung dari berbagai faktor resiko untuk kekambuhan vagina, yang biasanya terdiri dari stadium, grade, kedalaman dari infiltrasi miometrium, invasi dari servik, histologi dan batas sayatan. Indikasi untuk radiasi eksterna pelvis tergantung dari faktor resiko untuk kekambuhan pelvis, pada umumnya terdiri dari keterlibatan KGB, grade, kedalaman dari invasi miometrium penyebaran ekstra uterine dan histologi.

Post-operative Radioterapi

1. Stadium I FIGO

Brakiterapi post operasi dilakukan berdasarkan faktor resiko individual untuk kekambuhan vagina.

FIGO Stage (pT1)	Depth of infiltration		
	A	B	C
Grade 1	-	BT	EBT + BT or BT
Grade 2	-	BT	EBT + BT
Grade 3	BT	BT or BT+EBT	EBT + BT

Indikasi umum untuk brakiterapi dan radiasi eksterna tambahan dipengaruhi oleh grade dan kedalaman infiltrasi pada FIGO stage 1

2. Stadium II/III FIGO

Pada semua kasus, pembedahan diikuti oleh radiasi eksterna dan brakiterapi pada puntung vagina.

Pre-operatif Brakiterapi

Dulunya, brakiterapi preoperatif pada puntung vagina dilakukan secara rutin. Untuk stadium klinis FIGO II/III, ada 2 kemungkinan: brakiterapi vagina atau utero-vagina. Brakiterapi kemudian diikuti dengan radiasi eksterna postoperasi jika ada faktor prognostic yang buruk (invasi miometrium, G2/3, stadium II/III, histology yang kurang disukai).

Radioterapi Definitif

Jika pembedahan merupakan kontra indikasi, brakiterapi seluruh uterus dan bagian atas dari vagina merupakan bagian yang penting dari pengobatan untuk tujuan kuratif. Radiasi eksterna diberikan jika ada faktor prognostik yang buruk pada stadium 1 (invasi miometrium > 50%, grade 3) dan selalu diberikan pada stadium II/III.

Penentuan Volume Target Pada Brakiterapi Post-operatif Brakiterapi

Target dari penyinaran adalah mukosa vagina dari puntung vagina, termasuk didalamnya parut operasi, dan untuk sebagian penulis keseluruhan panjang dari dinding vagina. Akan tetapi, sekitar 90% dari kekambuhan terjadi pada puntung vagina dan hanya 10% terjadi pada bagian distal, terutama di regio periuretra. Kedalaman yang dipilih pada beberapa mm di bawah permukaan mukosa. Titik acuan adalah 5 mm di bawah permukaan vagina. Permukaan mukosa harus kontak langsung terhadap permukaan aplikator. Ketebalan dinding vagina (2-8mm) dapat menjadi pertimbangan, terutama jika dinding sangat tipis, karena akan memberikan efek dosis pada dinding depan rektum. Perhatian khusus harus diberikan pada puntung vagina dengan permukaan dan bentuk yang iregular setelah pembedahan. Jika ada parut tebal atau jarak tertentu antara aplikator dan mukosa, titik acuan disesuaikan secara individual, tetapi lokasi puntung vagina yang berdekatan secara langsung dengan usus harus tetap dipertimbangkan^[15].

Pre-operatif Brakiterapi

Pada kasus brakiterapi yang diberikan sebelum operasi, 1/3 atas dari vagina dimasukkan dalam volume target dengan kedalaman 5mm ke dalam dinding vagina, pada stadium I. Pada stadium II, isthmus uteri dan servik dapat dimasukkan dalam target volume.

Radiasi Definitif

CTV (*Clinical Target Volume*) pada brakiterapi uterus adalah tumor makroskopik dan penyebaran mikroskopik ke dinding uterus. Jika tumor terbatas pada dinding uterus (stadium I), seluruh uterus dan bagian yang bersebelahan dengan servik dianggap sebagai CTV. Jika tumor bersebelahan dengan servik dan meluas ke servik (stadium II), lokasi ini harus secara lengkap dimasukkan sebagai CTV. Harus dilakukan deliniasi GTV (*Gross Tumor Volume*) pada lokasi dan kedalaman tersebut dan CTV (seluruh kedalaman dinding uterus). Untuk alasan praktis, diameter keseluruhan dari dinding uterus biasanya diambil sebagai ketebalan dari CTV, termasuk didalamnya endometrium, lapisan yang berbeda dari miometrium dan serosa. Tergantung dari pola penyebaran, sebagian dari jaringan parametrium dapat dimasukkan sebagai target pada penderita dengan stadium I lanjut, II dan III.

CTV untuk brakiterapi vagina adalah puntung vagina dan dinding vagina yang bersebelahan dengan sepertiga atas vagina.

Untuk penentuan CTV yang ideal, informasi dari kuretase servik atau uterus, histeroskopi dan imaging harus tersedia (MRI, USG, CT). Histeroskopi dapat menentukan lokasi tumor lebih akurat dalam rongga uterus, CT untuk deliniasi anatomi uterus dan *Organ at risk*, USG dan MRI untuk lokasi, perkiraan volume tumor dan deliniasi dari perluasan makroskopis ke dinding uterus.

Cara yang ideal untuk menentukan CTV adalah dengan melakukan histeroskopi dan MRI sebelum pemasangan aplikator, untuk mendapatkan perencanaan yang tepat untuk prosedur brakiterapi uterus. Sebagai tambahan, MRI atau CT sebaiknya dilakukan pada saat aplikator terpasang di tempatnya.

American Brachytherapy Society merekomendasikan penentuan dari ketebalan dinding uterus menggunakan CT, MRI atau USG. MRI memberikan informasi tambahan mengenai kedalaman dari miometrium dan invasi serviks.

Teknik Brakiterapi

Aplikator standar untuk brakiterapi vagina pada kasus post-operasi:

- Aplikator silinder (diameter 20-40mm) dan panjang (2,5-10cm)



Gambar Aplikator Silinder

- 2 ovoid dengan ukuran yang berbeda dengan 1 saluran pada tiap ovoid

Aplikator standar untuk brakiterapi vagina pada kasus pre-operasi:

- Aplikator 2 atau 3 tandem. Peralatan standar ini terdiri dari 2 aplikator tandem dengan sudut diujungnya untuk mencapai kedua ujung uterus. Aplikator ke-3 dapat ditambahkan untuk mencapai pertengahan dari fundus uteri. Aplikator difiksasi bersama setelah pemasangan. Teknik ini memberikan dosis yang sesuai pada uterus berukuran kecil atau sedang dengan perluasan tumor superfisial.



Gambar Aplikator Rotte

- Aplikator 1 tandem.
Aplikator ini terdiri dari 1 tabung metalik yang bersudut dengan flange (menunjukkan panjang dari rongga uterus) yang terfiksasi pada silinder vagina. Aplikator ini hanya memberikan dosis yang adekuat pada uterus yang kecil dengan tumor superfisial.



Gambar aplikator 1 tandem dengan diameter yang berbeda

- **Aplikator Martinez**
Aplikator ini dibuat oleh Dr. Martinez di William Beaumont Hospital, Detroit, Michigan. Untuk mengobati karsinoma endometrium, aplikator ini mempunyai 2 tandem bersudut yang mengarah ke luar. Untuk mengurangi dosis mukosa vagina, aplikator ini dilengkapi dengan silinder vagina, untuk menjauhkan mukosa vagina dari sumber radiasi.



Gambar Aplikator Martinez

Teknik Pemasangan

Metode dari pemasangan tergantung dari ukuran dari uterus dan besar dari uterus: makin besar uterus, aplikator yang kaku akan kurang sesuai.

Untuk definisi target yang adekuat, anatomi dari korpus uteri, servik dan rongga uteri (ketebalan dari dinding uterus) harus didokumentasikan dalam hubungannya dengan posisi aplikator.

Cara yang paling mudah untuk memasang aplikator ini adalah dalam anestesi umum atau anestesi spinal, tetapi ini dapat juga dilaksanakan menggunakan kombinasi analgesia sistemik dan sedasi.

Pasien diposisikan di meja ginekologi pada posisi litotomi. Buli dikosongkan dengan menggunakan kateter. Pemasangan dimulai dengan pemeriksaan fisik untuk menilai posisi dan ukuran dari uterus.

Pemasangan dimulai dengan memasukkan inspekulo. Kemudian dilakukan sondase untuk menentukan panjang dari rongga uterus dan menentukan arah kurvatura dari uterus. Tergantung dari teknik pemasangan, dilatasi dari ostium dan saluran servik diindikasikan berdasar jumlah kateter yang akan dimasukkan.

Jika pada saat pemasangan piometra didiagnosis, penanganan khusus perlu dilakukan untuk mencegah penyebaran infeksi (misalnya perforasi). Pada brakiterapi LDR, piometra merupakan kontraindikasi temporer.

Pada aplikator 2 tandem (bentuk Y), 1 dari 2 aplikator dimasukkan dengan arah ke 1 sisi dari fundus. Aplikator ke 2 ke sisi yang berseberangan. Kemudian ke-2 aplikator ini digabung dan difiksasi. Aplikator ini distabilisasi oleh *vaginal packing*.

Pada aplikator satu tandem, aplikator dimasukkan ke rongga uterus sedalam yang diukur dengan sondase. Panjang ini ditandai dengan *flange* sehingga aplikator ini terfiksasi pada ujung dari portio. Fiksasi vagina diperoleh dengan silinder yang dimasukkan ke aplikator dan menekan *flange*.

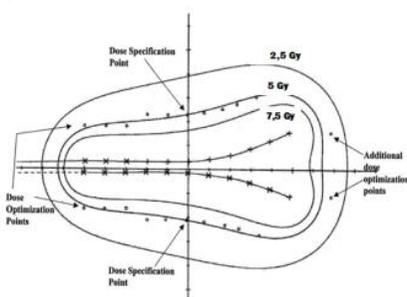
Untuk dokumentasi dari posisi aplikator dalam hubungannya dengan uterus, buli dan rectum dan sebagai dasar untuk perhitungan dosis, 2 foto radiologi orthogonal *isocenter* (AP dan lateral) diambil segera pada akhir pemasangan di mana dalam posisi yang sama dengan pada saat akan dilakukan prosedur brakiterapi (supine, kaki rapat).

Perencanaan Radiasi

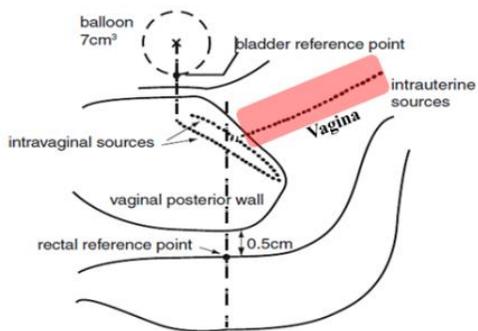
Perencanaan radiasi bersifat individual untuk tiap pasien tergantung ukuran uterus, bentuk dan lokasi tumor. Planning dimulai berdasarkan radiografi orthogonal dan dosis diberikan pada "*uterine point*" yang didefinisikan titik yang terletak 2 cm di bawah pertengahan garis yang ditarik antara ujung dari ke-2 tandem, yang melebar ke lateral sampai setengah ketebalan maksimal uterus, titik A, dan pada kedalaman 0,5 cm sepanjang 3 cm proksimal vagina. Keseluruhan panjang uterus dimasukkan dalam volume target untuk memastikan cakupan sepenuhnya dari fundus uteri. Titik referensi ICRU untuk buli dan rektum harus dihitung untuk setiap pasien.

Tidak ada konsensus untuk titik referensi isodosis yang dapat dianut, ada yang mengusulkan agar dosis diberikan ke titik "My" (miometrium). Titik ini terletak 2 cm lateral dari axis sentral uterus dan 2 cm dibawah ujung proksimal, yang berarti 2 cm di bawah fundus uteri. Karena bentuk uterus tidak kelihatan pada radiografi konvensional dan karena titik "My" hanya perkiraan, MRI mulai digunakan untuk perencanaan radiasi.

Walaupun saat ini belum ada konsensus untuk titik referensi namun berdasarkan rekomendasi ABS, titik referensi harus disebutkan secara jelas dengan dosis yang diberikan.

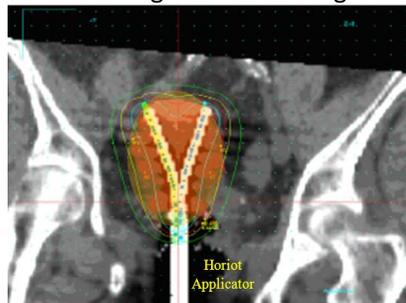


Contoh dari distribusi isodose pada kasus kanker endometrium inoperable dengan aplikator berbentuk Y



Titik referensi untuk buli dan rektum berdasarkan ICRU-38⁽⁵⁾.

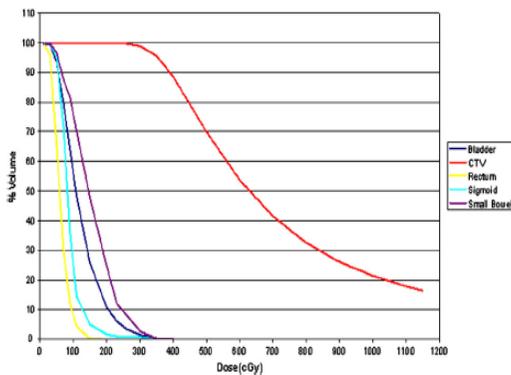
Saat ini, sistem planning berkembang menjadi teknik 3 dimensional (3D) menggunakan gambaran CT-Scan. CTV termasuk didalamnya seluruh uterus, servik dan vagina bagian atas. Volume *organ at risk* termasuk rektum, buli dan kolon sigmoid. Optimisasi planning dilakukan untuk meningkatkan cakupan daripada CTV dan membatasi dosis *organ at risk* dengan volume kurang atau sama dengan 2 cm^3 kurang dari 80% dosis yang diberikan.



Potongan koronal menunjukkan aplikator Y pada tempatnya dengan garis isodose 100% (merah) meliputi CTV (merah).

Pada saat akan dimulai brakiterapi, aplikator dihubungkan dengan saluran dari mesin *afterloading*.

Setelah brakiterapi selesai dan saluran dari mesin *afterloading* dilepaskan, pasien dikembalikan ke ruangan pemasangan, diposisikan dalam posisi litotomi dan aplikator dilepaskan. Dilakukan pemeriksaan terhadap servik dan vagina dan pasien dirawat untuk observasi dari komplikasi. Pada umumnya nyeri abdomen, tekanan darah, suhu, perdarahan vagina harus dimonitor.



DVH pada teknik brakiterapi 3D⁽²⁾.

Batasan Dosis

- Mukosa vagina bagian atas 150 Gy, Mukosa vagina 1/3 tengah 80-90 Gy, mukosa vagina bagian bawah 60-70 Gy.
- Kegagalan fungsi ovarium 5-10 Gy. Sterilisasi dengan dosis 2-3 Gy.
- Usus halus < 45-50,4 Gy. Pada brakiterapi, dosis bladder point < 75 Gy, bladder point < 70 Gy berdasarkan planning 2D
- Untuk whole abdomen radiation therapy, penggunaan blok untuk ginjal untuk membatasi dosis pada ginjal < 15 Gy, Blok liver untuk memblokir liver lobus kanan setelah 25 Gy.

Komplikasi

- Komplikasi TAH/BSO – mortalitas < 1%, infeksi, penyembuhan luka yang lambat, fistel dan perdarahan.
- Frekuensi dan urgensi dari miksi dan BAB.
- Stenosis vagina dapat dicegah dengan penggunaan dilator
- Trombositopenia dengan WART (whole abdominal radiation therapy).

Prognosis

Studi retrospektif menunjukkan *cancer specific survival rates* pada pemberian radiasi sebagai modalitas tunggal dapat mencapai 80-85% dalam 5 tahun (Fishman *et al.* 1996). *Disease-specific survival rates* 75-85% dan *recurrence rate* lokal 10-20% telah dilaporkan pada penderita kanker endometrium dengan stadium klinis I atau II yang diterapi dengan radiasi saja. Prognosis pada pasien ini dihubungkan dengan stadium klinis dan *grading* histology¹.

Kucera *et al.* menggunakan terapi brakiterapi intrakaviter untuk mengobati 228 pasien dengan kanker endometrium stadium I yang secara medis kontraindikasi untuk menjalani pembedahan. *Overall survival rates* untuk 5 dan 10 tahun adalah 59,7% dan 30,2%, dan *specific survival rates* untuk penyakit pada 5 dan 10 tahun adalah 85,4% dan 75,1%.

Rose *et al.* melakukan studi retrospektif radiasi definitif pada kanker endometrium didapatkan hasil tidak ada perbedaan yang bermakna untuk *survival* antara radioterapi definitif pada penderita dengan resiko operasi tinggi dibandingkan dengan penderita yang mendapat pembedahan dan radioterapi adjuvant.

Nguyen dan Petereit melaporkan brakiterapi high-dose-rate memberikan kontrol lokal yang baik (88%) namun dihubungkan dengan morbiditas perioperatif yang tinggi. Petereit juga menyarankan morbiditas perioperatif dapat dikurangi dengan menggunakan aplikator tandem dan silinder sebagai pengganti aplikator tandem dan ovoid untuk mengurangi waktu pasien dalam posisi litotomi yang sering dihubungkan dengan peningkatan insidensi dari DVT.

Wegner *et al* melakukan penelitian pada penderita kanker endometrium usia tua yang secara medis inoperable. Penderita ini hanya diterapi dengan radioterapi definitif. Hasil dari penelitian ini *overall survival rates* 89% pada tahun ke-1 dan 28% pada tahun ke-2. *Disease specific survival rates* 93% pada tahun ke-1 dan 73% pada tahun ke-3.

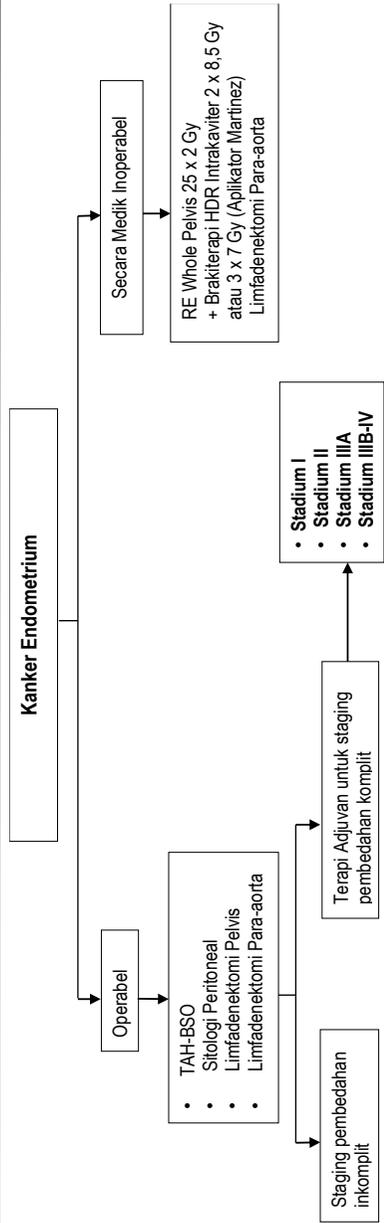
Follow-up

Pemeriksaan fisik tiap 3 bulan selama 2 tahun pertama kemudian tiap 6 bulan selama 3 tahun berikutnya kemudian tiap tahun setelah tahun ke-lima. Sitologi vagina setiap 6 bulan selama 2 tahun, kemudian tiap tahun. Ca-125 dapat dipertimbangkan pada setiap follow-up. Pemeriksaan foto roentgen dada tiap tahun. CT/MRI jika diindikasikan.

Daftar pustaka

1. Beyzadeoglu M, Ebruli C, Ozyigit G. Gynecological Cancers. In: Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C, editor. Basic Radiation Oncology. Berlin: Springer Verlag; 2010. p. 447-460
2. Coon D, Beriwal S, Heron DE *et al.* High Dose Rate “Y” Applicator brachytherapy for definitive treatment of medically inoperable endometrial cancer: 10-year results. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phy* 2008; 71: 779–783.
3. Bermudez RS, Huang K, Hsu IC. Endometrial Cancer. In: Hansen EK, Roach M, editor. Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology. 2nd ed. Berlin: Springer Verlag; 2010. p. 513-526.
4. ICRU report 38. Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology. Bethesda: International Commission on Radiation Units and Measurements; 1985. p. 1–20.
5. NCCN Guidelines Version 1.2011

Kanker Endometrium



Terapi Adjuvan Karsinoma Endometrium

FIGO (2010)	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Stadium IA	Faktor resiko (-) Observasi	Observasi atau Brakiterapi	Observasi atau Brakiterapi
	Faktor resiko (+) Observasi atau Brakiterapi	Observasi atau BT atau RE WP + BT	Observasi atau BT atau RE WP + BT
Stadium IB	Faktor resiko (-) Observasi atau Brakiterapi	Observasi atau Brakiterapi	Observasi atau BT atau RE WP + BT
	Faktor resiko (+) Observasi atau BT atau RE WP + BT	Observasi atau BT atau RE WP + BT	Observasi atau BT atau RE WP + BT
Stadium II	BT atau RE WP + BT	RE WP + BT	RE WP + BT
Stadium IIIA	RE WP + BT ± Kemoterapi	RE WP + BT ± Kemoterapi	RE WP + BT ± Kemoterapi
Stadium IIIB, IIIC	Kemoterapi atau Kemoterapi + RE WP + BT	Kemoterapi atau Kemoterapi + RE WP + BT	Kemoterapi atau Kemoterapi + RE WP + BT
Stadium IVA, IV B	Kemoterapi ± RE + BT	Kemoterapi ± RE + BT	Kemoterapi ± RE + BT

Faktor risiko : umur, invasi limfovaskuler (+), ukuran tumor, keterlibatan uterus bawah (servikal/glandular)

EWING'S SARCOMA

Batasan dan Uraian Umum

- Ewing sarcoma merupakan bagian dari Ewing Sarcoma Family of Tumors (ESFT), yang terdiri dari kelompok small round cell neoplasms yang berasal dari neuroectodermal dan mencakup tumor primitive neuroectodermal. ESFT dapat timbul pada osseous atau nonosseous sites dan lokasi multiple, termasuk soft tissue dimanapun dalam tubuh seperti area paravertebral dan thorax.
- Ewing's sarcoma memiliki predileksi pada jenis kelamin laki-laki (rasio laki-laki/perempuan, 1,3-1,5:1). Terjadi pada jangkauan umur luas dari bayi sampai dewasa, walaupun mendekati 80% pasien yang terkena adalah lebih muda dari 20 tahun. Median usia 14 tahun (biasanya 8-25 tahun). Insidens puncak adalah pada dekade kedua, walaupun 20-30% kasus terdiagnosis pada dekade pertama.
- Ewing's sarcoma adalah kanker tulang kedua terbanyak pada anak-anak (osteosarcoma adalah #1).
- Pada tulang panjang, lokasi yang paling sering adalah femur, diikuti humerus, tibia dan tulang lengan atas. Tidak seperti osteosarcoma, Ewing's sarcoma pada tulang panjang cenderung timbul pada diaphysis daripada di metaphysis.
- Ewing's sarcoma memiliki potensi kuat untuk metastasis. Metastasis yang paling sering terjadi pada paru dan tulang. Lebih dari 10% pasien dengan metastasis tulang multiple ditemukan pada diagnosis awal. Metastasis pada paru, tulang, bone marrow, atau kombinasi terdeteksi mendekati 25% pasien sedangkan metastasis kelenjar getah bening jarang ditemukan.
- Ewing's sarcoma terutama terjadi pada tulang dan jarang pada soft tissue. Kebanyakan extra-skeletal Ewing's sarcoma mengenai pasien umur antara 10 dan 30 tahun, dengan insidens puncak sekitar umur 20 tahun. Lokasi tersering adalah dinding dada, otot para-vertebral, ekstremitas, bokong dan retro-peritoneal space. Extra-skeletal Ewing's sarcoma timbul dengan pertumbuhan yang cepat dan metastasis jauh yang sering, serupa dengan Ewing's sarcoma tulang.
- Ewing's sarcoma berkembang cukup cepat. Lesi skeletal progresif menjadi tumor besar yang terbentuk dalam soft tissue dalam beberapa minggu.

Penetapan Diagnosis

- Gejala awal berupa nyeri. Pertama kali nyeri intermiten dan ringan tapi progresif dengan cepat menjadi sangat intense sehingga membutuhkan analgesik. Ketika tumor berasal dari vertebra atau pelvik, nyeri mungkin disertai parestesi. Dimana nyeri dapat menjadi diagnosis definitif dalam hitungan minggu atau bulan dan tahunan pada beberapa kasus, maka pasien dengan nyeri tulang tanpa trauma yang jelas harus segera menjalani pemeriksaan imaging.
- Pertumbuhan tumor akan menjadi pembengkakan yang terlihat dan teraba pada lokasi yang terlibat. Pembengkakan ini cepat, elastik, keras, nyeri, berkembang cepat dan diikuti panas lokal. Besarnya tumor, bagaimanapun mungkin sulit diraba untuk waktu yang cukup lama pada kasus tumor pelvik, spinal atau femur dimana tumor ini deep-seated atau kasus dimana penjalaran Ewing's sarcoma hanya ke cancellous

bone atau sepanjang medullary canal dari tulang panjang tanpa penyebaran keluar korteks.

- Gejala umum lainnya termasuk demam, anemia dan tanda inflamasi non spesifik seperti peningkatan sedimentation rate, leukositosis moderat dan peningkatan LDH serum.
- Pemeriksaan darah konvensional, serum dan urin tidak dapat secara spesifik mengidentifikasi Ewing's sarcoma.
- Tidak seperti neuroblastoma, kadar katekolamin serum dan urin tetap normal.
- Dilaporkan bahwa EWS-Fli1 fusion gene sering terdeteksi dalam sample darah perifer dari pasien dengan Ewing's sarcoma.
- Pada kasus lanjut, gejala seperti diatas sering terjadi, mayoritas pasien mengalami kehilangan nafsu makan dan berat badan

Diagnosis

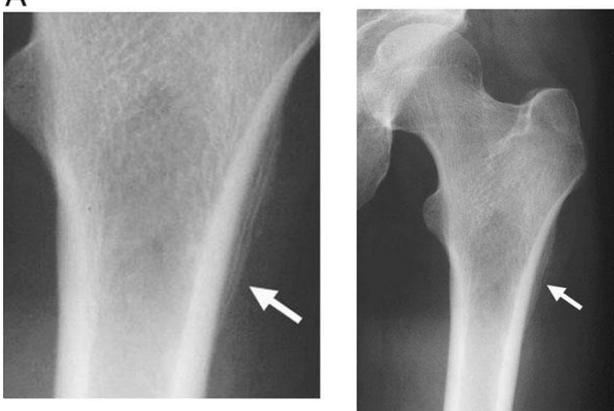
- Systemic work-up harus termasuk pemeriksaan darah lengkap, rontgen thorax, fungsi hati, LDH
- Bone scan
- Biopsi lesi dan biopsi sumsum tulang.
- Walaupun tumor sampling dapat dilakukan dengan fine needle aspiration biopsy atau core needle biopsy, sampling paling adekuat dicapai dengan incisional open biopsy. Open biopsy terbaik dilakukan oleh orthopaedic oncology berpengalaman untuk menghindari kesalahan tissue flap planes dan struktur neovaskular. Biopsi yang tepat dengan demikian akan memfasilitasi eksisi dan limb salvage yang komplit.
- Secara histologik, Ewing's sarcoma terdiri dari populasi homogen dari small round cell dengan high nuclear terhadap rasio sitoplasma.
- Sitogenetik atau pemeriksaan immunohistokimia seringkali dibutuhkan untuk membedakan Ewing's sarcoma dengan small round-cell tumor lainnya.

Diagnosis Pencitraan

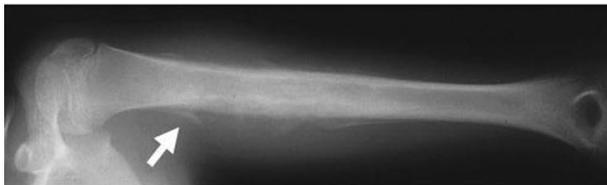
Plain radiograph

Pada foto polos biasanya Ewing tumor tulang menunjukkan lesi mottled atau moth-eaten. Area litik dan blastik dapat ditemukan, area litik lebih sering terlihat. Investigasi imaging awal dari sangkaan tumor tulang adalah dengan radiografi 2 planes. Tumor-related osteolysis dan reaksi periosteal mengarah diagnosis dari tumor malignan primer. Reaksi periosteal, osteogenesis reaktif dari periosteum, disebabkan oleh ekstensi extra-osseous dari tumor. Beberapa tipe dari reaksi periosteal:

1. Onion skin atau onion-peel appearance adalah prominent multi-layered reaction.



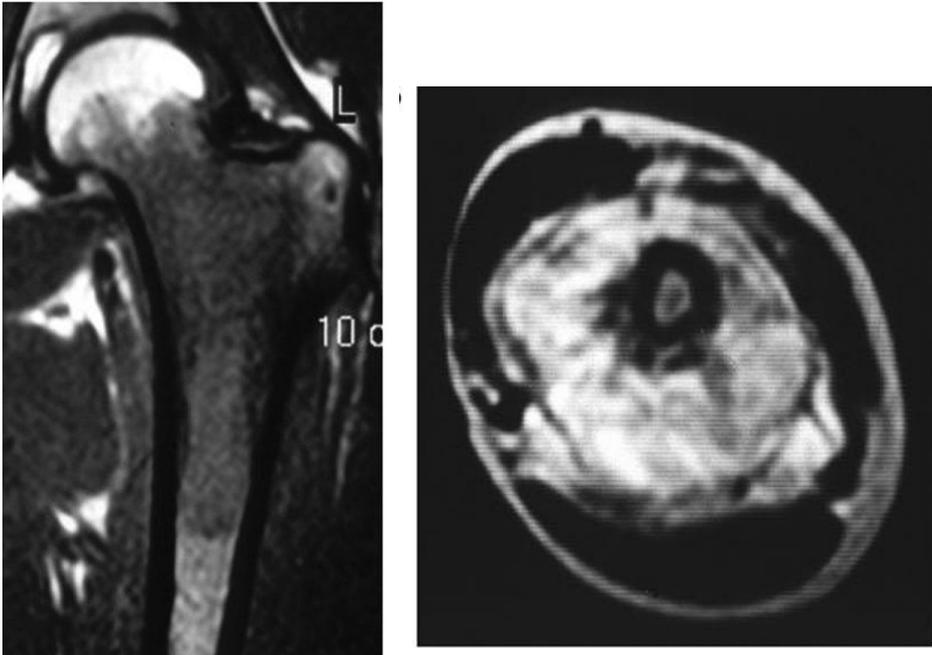
2. Sunburst atau spiculae pattern adalah perpendicular reaction.
3. Codman's triangle adalah triangular lifting dari periosteum tulang pada tempat detachment



Khususnya, Ewing sarcoma muncul sebagai lesi yang ill-defined, permeative atau focally moth-eaten, destructive intramedullary diikuti reaksi periosteal (onion skin) yang terjadi pada diaphyses dari tulang panjang. Tipe sunburst dari reaksi periosteal dapat terjadi, namun lebih jarang dibandingkan dengan terjadinya pada osteosarcoma.

MRI

Pemeriksaan yang paling presisi untuk ekstensi lokal dari tumor tulang, termasuk derajat ekspansi ke dalam bagian intramedular dan hubungan antara lesi dengan pembuluh darah dan saraf terdekat adalah dengan MRI.



Ketika dicurigai tumor tulang maligna, MRI rutin digunakan untuk staging dan rencana operasi. MRI terutama penting untuk imaging Ewing's sarcoma dimana tumor ini belum jelas pada plain radiographs atau pada computed tomography (CT). MRI khususnya menunjukkan lesi yang melibatkan bagian besar dari kavitas intramedular, yang meluas keluar area pada plain radiographs. MRI juga dapat mengevaluasi perluasan dari massa soft tissue, dimana kemungkinan cukup besar. MRI banyak digunakan untuk menilai respon terhadap kemoterapi atau radiasi, karena regresi dari extra skeletal massa tumor dapat dengan tepat ditentukan. Akhir-akhir ini MRI merupakan metode imaging standar untuk evaluasi seperti ini. Penelitian menunjukkan, bagaimanapun PET, thallium-201 scintigraphy dan dynamic MRI memberikan informasi yang lebih berharga dibandingkan MRI untuk menilai respon terapeutik.

Radiographic differential mencakup osteosarcoma, osteomyelitis, eosinophilic granuloma, primary lymphoma of bone dan bahkan kadang-kadang metastatic malignancy.

Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (PET) scan telah ditunjukkan dapat mendeteksi lebih banyak metastasis tulang dibandingkan traditional bone scan, baik untuk diagnosis maupun rekurensi. Karena lebih sedikit lesi <8 mm dapat terdeteksi menggunakan PET imaging. CT scan tetap lebih akurat untuk screening metastasis tulang. Whole-body MRI juga telah dilaporkan superior dibandingkan bone scan dalam mendeteksi metastasis tulang pada pasien dengan Ewing tumor.

Hampir 20% pasien dengan metastasis, 44% diantaranya dengan metastasis paru saja, 51% dengan keterlibatan tulang atau sumsum tulang (dengan atau tanpa metastasis paru) dan 5% dengan metastasis organ lainnya

Staging

- Enneking et al. Menciptakan sistem *staging* untuk baik tumor muskuloskeletal benigna maupun maligna untuk membantu pengambilan keputusan terapi dan memungkinkan perbandingan berarti diantara metode terapi. Sistem tersebut berdasarkan *histological grade* dari tumor, ekstensi lokal dan ada atau tidaknya metastasis, memasukkan faktor prognostik yang paling signifikan ke dalam sebuah set stadium progresivitas yang dapat membantu menentukan terapi operasi dan adjuvant.
- Lesi *high-grade* seperti Ewing's sarcoma digolongkan sebagai tumor stage II, yang dapat dibagi lagi tergantung ekstensi pertumbuhan lokal. Jika lesi stage II terbatas dalam kompartemen anatomik yang jelas, maka lesi stage IIB meluas keluar dari kompartemen asalnya. Stage III termasuk lesi dengan metastasis, tanpa tergantung ukuran atau grade dari tumor primer. Hampir semua Ewing's sarcoma ditemukan pada stage IIB atau III.
- Banyak *oncologists* melakukan staging tumor tulang maligna menggunakan American Joint Committee on Cancer (AJCC) system, yang serupa dengan Enneking's system.
- Staging diagnostik harus termasuk CT scan dada untuk menentukan metastasis paru dan technetium-99 m whole-body radionucleotide bone scan untuk mengidentifikasi skeletal metastasis. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose position emission tomography (FDG-PET) dilaporkan meningkatkan sensitivitas untuk mendeteksi baik metastasis skeletal maupun respon terapeutik.

Table 1		Table 2																			
<p>American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging System for Bone (<i>Primary malignant lymphoma and multiple myeloma are not included</i>) (7th ed., 2010)</p> <p>Primary Tumor (T)</p> <p>TX Primary tumor cannot be assessed</p> <p>T0 No evidence of primary tumor</p> <p>T1 Tumor 8 cm or less in greatest dimension</p> <p>T2 Tumor more than 8 cm in greatest dimension</p> <p>T3 Discontinuous tumors in the primary bone site</p> <p>Regional Lymph Nodes (N)</p> <p>NX Regional lymph nodes cannot be assessed</p> <p>N0 No regional lymph node metastasis</p> <p>N1 Regional lymph node metastasis</p> <p><i>Note:</i> Because of the rarity of lymph node involvement in bone sarcomas, the designation NX may not be appropriate and involvement is clearly evident.</p>		<p>Surgical Staging System (SSS)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Stage</th> <th>Grade</th> <th>Site</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IA</td> <td>Low (G1)</td> <td>Intracompartmental (T1)</td> </tr> <tr> <td>IB</td> <td>Low (G1)</td> <td>Extracompartmental (T2)</td> </tr> <tr> <td>IIA</td> <td>High (G2)</td> <td>Intracompartmental (T1)</td> </tr> <tr> <td>IIB</td> <td>High (G2)</td> <td>Extracompartmental (T2)</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>Any (G) + Regional or distant metastasis</td> <td>Any (T)</td> </tr> </tbody> </table> <p>From Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA: A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. Clin Orthop 1980;153:106-120.</p>		Stage	Grade	Site	IA	Low (G1)	Intracompartmental (T1)	IB	Low (G1)	Extracompartmental (T2)	IIA	High (G2)	Intracompartmental (T1)	IIB	High (G2)	Extracompartmental (T2)	III	Any (G) + Regional or distant metastasis	Any (T)
Stage	Grade	Site																			
IA	Low (G1)	Intracompartmental (T1)																			
IB	Low (G1)	Extracompartmental (T2)																			
IIA	High (G2)	Intracompartmental (T1)																			
IIB	High (G2)	Extracompartmental (T2)																			
III	Any (G) + Regional or distant metastasis	Any (T)																			
<p>Stage Grouping</p> <p>Stage IA T1 N0 M0 G1, 2 Low grade, GX</p> <p>Stage IB T2 T3 N0 M0 G1, 2 Low grade, GX</p> <p>Stage IIA T1 N0 M0 G3, 4 High grade</p> <p>Stage IIB T2 T3 N0 M0 G3, 4 High grade</p> <p>Stage III T3 N0 M0 G3,</p> <p>Stage IVA Any T N0 M1a Any G</p> <p>Stage IVB Any T N1 Any M Any G</p> <p>Any T Any N M1b</p> <p>Used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original and primary source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010) published by Springer Science and Business Media LLC (SBM). (For complete information and data supporting the staging tables, visit www.springer.com.) Any citation or quotation of this material must be credited to the AJCC as its primary source. The inclusion of this information herein does not authorize any reuse or further distribution without the expressed, written permission of Springer SBM, on behalf of the AJCC.</p>		<p>Distant Metastasis (M)</p> <p>M0 No distant metastasis</p> <p>M1 Distant metastasis</p> <p>M1a Lung</p> <p>M1b Other distant sites</p> <p>Histopathologic Grade (G)</p> <p>GX Grade cannot be assessed</p> <p>G1 Well differentiated — Low Grade</p> <p>G2 Moderately differentiated — Low Grade</p> <p>G3 Poorly differentiated</p> <p>G4 Undifferentiated</p> <p><i>Note:</i> Ewing's sarcoma is classified as G4.</p>																			

Faktor Prognostik

- Metastasis pada saat diagnostik, tumor primer besar atau di pelvis atau truncal, adanya massa soft tissue yang besar, usia tua saat diagnosis dan respon buruk terhadap kemoterapi induksi, tanpa operasi sebagai bagian terapi dari lesi primer dan filligree histologic pattern semuanya dianggap sebagai faktor prognostik yang buruk.
- Faktor-faktor ini saling berhubungan; 90% tumor di pelvis dan femur biasanya besar dan memiliki massa soft tissue yang besar dan seing terjadi pada remaja akhir dan dewasa.
- Adanya nekrosis pada MRI pretreatment telah dikaitkan dengan peningkatan risiko metastasis pada saat diagnosis.
- Faktor prognostik yang paling tidak diinginkan pada Ewing's sarcoma adalah adanya metastasis jauh pada saat diagnosis. Walaupun dengan terapi agresif, pasien dengan metastasis hanya memiliki kira-kira 20% kesempatan long-term survival. Pasien dengan metastasis tulang atau sumsum tulang pada saat diagnosis awal memiliki prognosis yang lebih buruk daripada yang dengan isolated pulmonary metastases (kurang dari 20 vs 30%).
- Faktor prognostik yang tidak diinginkan lainnya termasuk usia lebih dari 10 tahun, ukuran lebih besar dari 200ml, lebih banyak lesi sentral (seperti pelvis atau spine), dan poor response terhadap kemoterapi. Pasien dengan lesi demikian memiliki penurunan kesempatan survival.
- Grade histologik bukan prognostik signifikan, bagaimanapun seluruh Ewing's sarcoma adalah high grade.
- Demam, anemia dan peningkatan jumlah dan nilai WBC, ESR dan LDH dilaporkan mengindikasikan penyakit yang lebih ekstensif dan prognosis yang lebih buruk. Telah dilaporkan bahwa tipe EWS/Fli1 fusion transcript secara prognostik relevan, dimana pasien dengan tipe EWS/Fli1 fusion transcript tampaknya meningkatkan disease-free survival dibandingkan dengan tipe fusion transcript lainnya.

Prosedur terapi

- Terapi lokal dan sistemik yang efektif diperlukan untuk pengobatan Ewing tumor.
- Terapi Ewing's sarcoma harus termasuk kemoterapi untuk mengobati metastasis jauh tanpa mempertimbangkan identifikasi pada staging awal. Sebelum penggunaan multi-agent chemotherapy, long-term survival dari Ewing's sarcoma kurang dari 10%. Kebanyakan senter yang melakukan kemoterapi intensif melaporkan long-term survival rate antara 60 – 70% menunjukkan bahwa Ewing's sarcoma sensitif terhadap anti-kanker. Anti-kanker yang terbukti efektif untuk terapi Ewing's sarcoma adalah doxorubicin (DXR), cyclophosphamide (CPA), vincristine (VCR), actinomycin-D (ACT), ifosfamide (IFM) dan etoposide (VP16).
- Kemoterapi induksi lebih baik diberikan sebelum terapi sistemik dan terapi lokal konkomitan. Keuntungan pendekatan ini adalah:
 1. Kemoterapi diberikan pertama memungkinkan evaluasi efektivitas dari regimen untuk tiap pasien.
 2. Pengecilan massa soft tissue dapat membantu dokter bedah dan radiation oncologist mengurangi volume untuk terapi lokal.

3. Beberapa penyembuhan tulang terjadi selama kemoterapi, yang dapat menghilangkan risiko fraktur patologik jika terapi radiasi digunakan untuk terapi lesi primer.
- Terapi lokal dari lesi primer masih kontroversial. Laporan-laporan terdahulu menunjukkan penurunan rate of local recurrence (<10%) dan peningkatan overall survival dengan wide resection dari tumor primer. Pada analisis retrospektif oleh beberapa grup didapatkan kesan bahwa local control lebih baik jika operasi dilakukan.

Kebijakan Radiasi

- Jika pre-operative imaging menunjukkan bahwa reseksi lesi dengan wide margin lebih dimungkinkan, maka wide resection tanpa radiasi adalah terapi terpilih untuk lesi primer.
- Jika kemungkinan margin operasi yang adekuat tidak pasti, maka pre-operative radioterapi harus ditambahkan.
- Karena Ewing' sarcoma sensitif terhadap kemoterapi dan radiasi, bahkan kandidat limb salvage bisa dilakukan setelah kemoterapi neoadjuvan dengan atau tanpa radiasi.
- Jika margin operasi ditemukan tidak adekuat setelah operasi, maka radioterapi postoperatif dapat ditambahkan.
- Ketika margin operasi dipastikan akan tidak adekuat pada imaging preoperatif, amputasi mungkin menjadi satu-satunya pilihan operasi yang tersedia. Tumor primer sentral, besar dan unresectable kadang-kadang diterapi dengan hanya radiasi.
- Untuk gross disease, terapi standard adalah dosis total 55,8 Gy dengan 1,8 Gy/hari, dengan pengecilan lapangan pada 45 Gy, walaupun 36 Gy mungkin cukup untuk lapangan awal. Local control rate dilaporkan 53% - 93% dengan dosis ini. Local control pada dosis <40 Gy signifikan lebih buruk bahkan untuk lesi kecil.
- Radioterapi definitif digunakan untuk kepala, wajah, vertebra atau pelvik dan *unresectable*. Dosis adalah 45 Gy pada GTV prekemo+ margin 2cm, booster hingga 55,8Gy untuk GTV tulang inisial+ekstensi soft-tissue postkemo.
- Untuk primer iga dengan efusi pleura, radiasi diberikan pada hemithorax (1,5/15Gy) → radiasi pada primer hingga 55,8 Gy seperti disebut diatas.
- Untuk metastasis tulang, radiasi seluruh paru (1,5/15Gy) atau pertimbangkan reseksi jika ≤ 4 mets. Jika terdapat residu pasca radiasi seluruh paru, dapat dibooster hingga 45Gy.

Teknik Radiasi

- Lapangan radiasi disesuaikan dengan lokasi primer.
- MRI direkomendasikan untuk perencanaan terapi pada semua kasus jika tersedia.
- Untuk radiasi definitif pada tumor tulang tanpa keterlibatan soft-tissue, radiasi hingga 55,8Gy pada GTV prekemo + margin 2cm.

- Untuk radiasi definitive pada tumor tulang dengan komponen soft-tissue, radiasi pada GTV prekemo + margin 2cm hingga 45Gy → booster hingga 55,8Gy pada GTV tulang inisial + ekstensi soft-tissue postkemo.
- Untuk radiasi post-op, radiasi pada GTV pretreatment + margin 2cm (45Gy untuk mikroskopik, atau 55,8Gy untuk gross residual disease).
- Untuk N+, reseksi → 50,4Gy pada nodal bed. Jika tidak direseksi, dosis hingga 55,8Gy.

Batasan Dosis

- Tergantung lokasi primer
- Lebih dari 20Gy dapat menyebabkan penutupan epifise premature.
- Untuk lesi ekstremitas, sisakan 1-2cm dari kulit untuk mencegah limfedema, 20-30Gy biasanya dapat diberikan untuk seluruh sirkumferensia dari ekstremitas jika diperlukan.
- Dosis medulla spinalis <45Gy.

Komplikasi

- Pertumbuhan dan perkembangan tulang dan soft-tissue yang abnormal. Kebanyakan pertumbuhan tungkai terjadi pada femur distal dan tibia proximal. Kesenjangan panjang tungkai sebanyak 2-6cm dapat diatasi dengan sepatu, selain operasi jika dibutuhkan.
- Kelemahan permanen dari tulang yang terlibat. Risiko tertinggi untuk fraktur adalah dalam 18 bulan pasca radiasi. Dengan demikian hindari olahraga kontak dan berdampak tinggi.
- Jangkauan gerakan yang berkurang akibat fibrosis dari soft-tissue dan/atau sendi.
- Perubahan warna kulit.
- Limfedema.
- Sistitis.
- Sekitar 5% pasien berkembang menjadi keganasan sekunder.

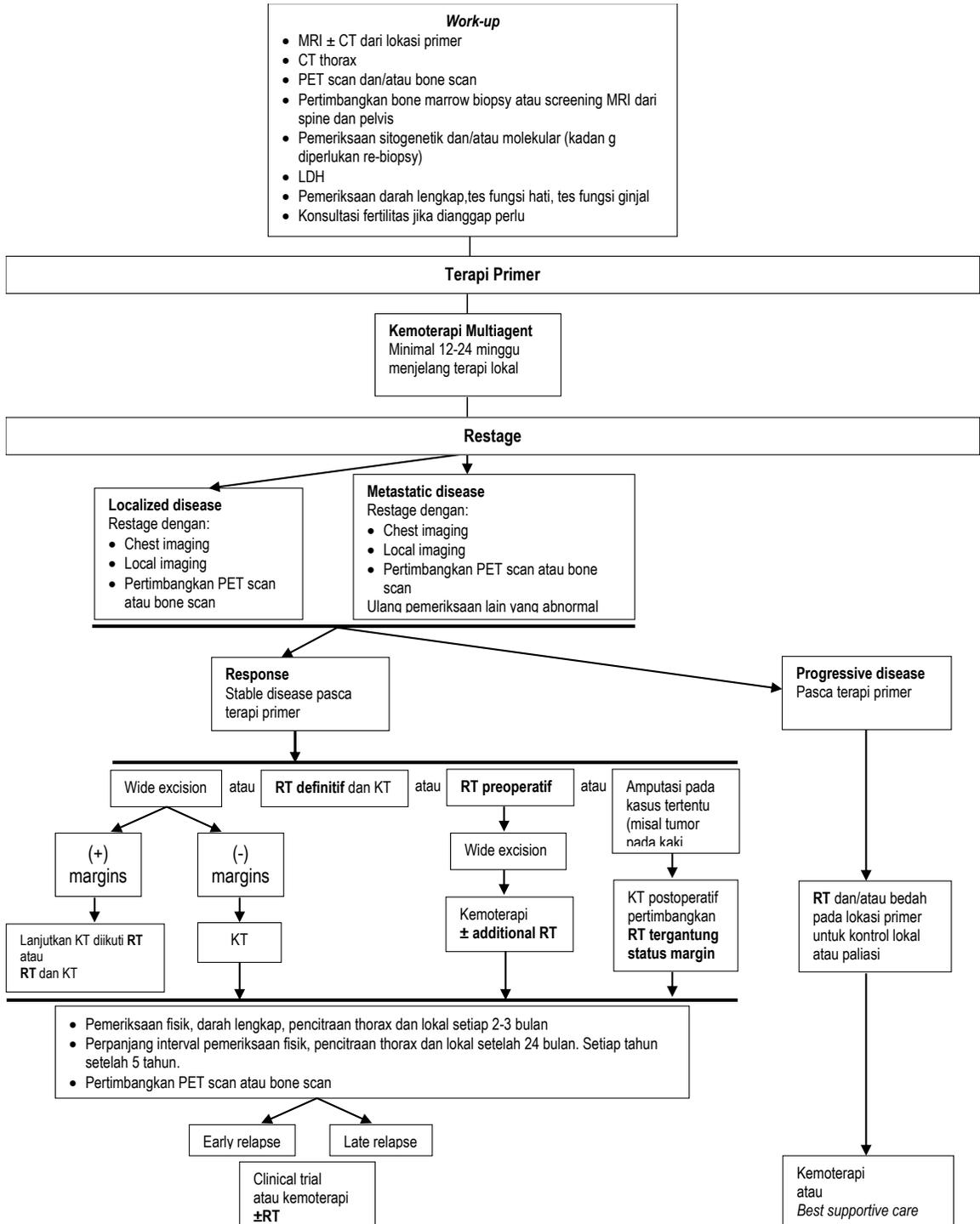
Follow-up

- Pemeriksaan fisik + rontgen thorax setiap 3 bulan selama 2 tahun. X-ray terutama setiap 3 bulan (dan/atau MRI lokasi primer setiap 6 bulan) selama 2 tahun. Setelah 2 tahun interval follow-up dapat diperpanjang.
- Pemeriksaan darah lengkap setiap tahun.

Daftar pustaka

1. Tsuji SY, Chan LW, Haas-Kogan DA. Pediatric (Non-CNS) Tumors. In: Hansen EK, Roach III M Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology, 2nd ed. 2010
2. Devita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Ewing's Sarcoma Family of Tumors. Principle & Practice of Oncology, 8th ed. 2008:2038.
3. NCCN Guidelines Version 3.2010

Ewing's Sarcoma



METASTASIS TULANG

Batasan dan uraian umum

- Metastasis tulang merupakan penyebab umum dari nyeri kanker yang berat.
- Perbaikan nyeri pasca radiasi dapat diharapkan pada 60-90% pasien.
- Kendali nyeri yang baik dapat meningkatkan mobilitas, fungsi dan kualitas hidup.
- Lokasi metastasis: tulang vertebra (lumbal > thorax) > pelvis > iga > femur > tulang kepala.
- Kanker primer tersering metastasis ke tulang adalah payudara, prostat, tiroid, ginjal dan paru
- Fraktur patologis muncul pada 8 -30% pasien dengan metastase tulang. Keterlibatan tulang panjang bagian proksimal lebih sering daripada bagian distal, akibatnya 50% dari fraktur patologis dapat terjadi di femur dan 15% terjadi di humerus. Kaput femoris dan kolumna femoris merupakan lokasi tersering untuk fraktur patologis karena kecenderungan metastase untuk melibatkan tulang bagian proksimal dan karena beban yang diletakkan pada bagian tersebut. Lebih dari 80% fraktur patologis terjadi pada pasien dengan kanker payudara, ginjal, paru atau thyroid

Penetapan diagnosis dan staging

- Bone scan merupakan modalitas pencitraan yang utama.
- Foto polos harus digunakan untuk mencari fraktur maupun ancaman fraktur, namun tidak sensitive untuk diagnosis dimana keterlibatan korteks terjadi lambat.
- MRI adalah prosedur terpilih untuk mengevaluasi kompresi medulla spinalis atau penekanan cabang saraf.
- Biopsy dan/atau PET scan tidak rutin dibutuhkan namun harus dipertimbangkan jika pemeriksaan radiografik tidak jelas.

Prosedur terapi

- Metastase ke tulang dapat diobati dengan dengan terapi lokal atau sistemik atau kombinasi keduanya. Karena radiasi lokal hanya mengobati gejala lokal, karena itu radiasi selalu diberikan bersama-sama dengan terapi sisemik seperti kemoterapi, terapi hormonal dan *bisphosphonate*.
- Pengobatan untuk nyeri tulang metastase memerlukan terapi multidisiplin seperti obat-obatan analgetik (level 1 sampai level 3, nonopioid dan opioid dan juga *tricyclic antidepressant*, anti konvulsan, bisphosphonate), radioterapi, kemoterapi atau terapi hormone yang tergantung dari tumor primer.
- Metastase ke tulang dapat diobati dengan dengan terapi lokal atau sistemik atau kombinasi keduanya. Karena radiasi lokal hanya mengobati gejala lokal,

karena itu radiasi selalu diberikan bersama-sama dengan terapi sistemik seperti kemoterapi, terapi hormonal dan *bisphosphonate*.

- Radiofarmaka merupakan pilihan terapi sistemik yang lain untuk mengobati metastase tulang yang difus. Karena radiasi ini tersimpan secara langsung dalam bagian tulang yang terlibat, radiofarmaka seperti strontium 89 dapat digunakan untuk mengobati metastase tulang ketika gejala muncul pada daerah yang sudah pernah diradiasi.
- Pengobatan terbaik untuk fraktur patologis adalah fiksasi dengan pembedahan, karena akan memberikan kontrol nyeri dan mobilisasi yang lebih cepat. Radioterapi post operasi berguna untuk mengurangi nyeri lokal dan kontrol lokal dengan merangsang re-kalsifikasi.

Radioterapi

Tujuan radiasi lokal pada penatalaksanaan metastase tulang untuk menghilangkan nyeri, mencegah fraktur patologis dan kompresi vertebra, mempercepat penyembuhan pada fraktur patologis dan meringankan kompresi medula spinalis. Di atas semuanya radioterapi lokal yang diberikan untuk tujuan paliatif ditujukan untuk meningkatkan mobilitas, fungsi dan *quality of life*. Radiasi juga dapat menginduksi remineralisasi untuk menguatkan tulang yang tidak stabil.

Pengobatan paliatif kurang dapat memberikan respon secara komplit pada kasus metastase ke tulang *weight-bearing* dan tulang yang banyak terlibat dalam aktivitas sehari-hari. Radioterapi dapat menghilangkan nyeri pada 73% penderita dengan metastase tulang belakang, 88% dengan lesi pada ekstremitas, 67% dengan lesi pada pelvis dan 75% metastase pada bagian lain dari skeleton. Metastase tulang dari kanker prostat dan payudara yang melibatkan tulang belakang dijumpai pada lebih dari 80% kasus karena predileksi tumor ini untuk melibatkan *red marrow*. Invasi metastase ke korteks tulang jarang sekali terjadi tanpa keterlibatan *red marrow*. Untuk alasan ini, tulang belakang, pelvis dan tulang iga biasanya menunjukkan keterlibatan lebih dahulu dibandingkan tulang cranium, femur, humerus, scapula dan sternum. Mekanisme penyebaran kanker ke tulang merupakan proses yang kompleks

Kebijakan radiasi

Studi dari Sande *et al.* [2009] menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna dalam hal penurunan rasa nyeri antara dosis radiasi 1 x 8 Gy dengan 10 x 3 Gy untuk pasien dengan nyeri karena metastase tulang. Dalam studi ini, pasien di *follow-up* sampai meninggal, dan pada studi ini menunjukkan tidak ada perbedaan keuntungan untuk radiasi 1 x 8 Gy dibandingkan dengan 10 x 3 Gy untuk mengurangi rasa nyeri. Namun studi ini menunjukkan fraksi tunggal mempunyai kecenderungan untuk re-radiasi 2,5 kali lebih besar. Fraksi tunggal lebih nyaman untuk pasien dan lebih *cost-effective* untuk departemen radioterapi.

Radioterapi Hemibody (*Wide Field Radiation Therapy*)

Radiasi *hemibodi* dengan dosis 6 – 10 Gy diberikan dalam fraksi tunggal ke tubuh bagian atas, tengah atau bawah. Radiasi ini digunakan untuk mengobati metastase tulang yang difus. Respon diperoleh pada 70% dari pasien dan 20% dari pasien memperoleh respon komplit. Di antara pasien dengan kanker prostat, angka respon mencapai 80% dan 30% pasien memperoleh respon komplit. Waktu rata-rata untuk hilangnya nyeri adalah 15 minggu. Respon rata-rata untuk semua tipe tumor adalah 80%. Kira-kira setengah pasien yang mendapat radiasi hemibodi mengalami rasa nyeri berkurang dalam waktu 48 jam. Karena potensi efek toksik dari struktur visceral dan kesulitan untuk *setup* pasien, radiasi hemibody tidak digunakan lagi secara rutin pada kasus metastase tulang. Radiasi hemibody mempunyai efek permanen pada *bone marrow*, yang menjadi permasalahan bila akan diberikan kemoterapi. Karena alasan ini, radiofarmaka, yang tidak memberikan efek toksik sistemik, menjadi lebih populer dari radiasi hemibody untuk mengobati metastase tulang multiple.

Radiofarmaka

Stronsium-89 dan Samarium-153 merupakan 2 isotop yang sering digunakan untuk pengobatan nyeri pada metastase tulang. Tidak ada perbedaan derajat penurunan nyeri dan durasi waktu hilangnya nyeri antara radiasi eksterna dengan terapi radioisotop, sementara onset dari penurunan rasa nyeri lebih lambat pada pemberian radioisotop: 2-4 minggu untuk stronsium-89 dan 2 hari – 2 minggu untuk samarium-153. Terapi radioisotop dapat ditoleransi dengan baik. Toksisitas hematologi yang transien harus dipertimbangkan pada waktu mengobati kasus yang memerlukan kemoterapi. Karena Stronsium-89 dan Samarium-153 memancarkan partikel beta dan dapat ditoleransi dengan baik, terapi ini dapat diberikan untuk kasus rawat jalan.

Bisphosphonate

Bisphosphonate merupakan molekul yang tersimpan pada tempat terjadinya *bone remodeling* di mana molekul ini akan menempel pada permukaan tulang dan kemudian di-*ingested* oleh osteoklas sewaktu proses osteolisis, mengakibatkan inhibisi dari *osteoclast-mediated osteolysis* dan induksi apoptosis dari osteoklas.

Bisphosphonate dapat mengurangi rasa nyeri pada CIBP (*Cancer-induced bone pain*) tetapi belum ada bukti yang cukup untuk merekomendasikan bisphosphonate sebagai terapi lini pertama dengan efek segera. Tetapi pemberian bisphosphonate untuk mengurangi nyeri dapat diterima ketika analgetik dan radiasi tidak adekuat untuk mengatasi rasa nyeri.

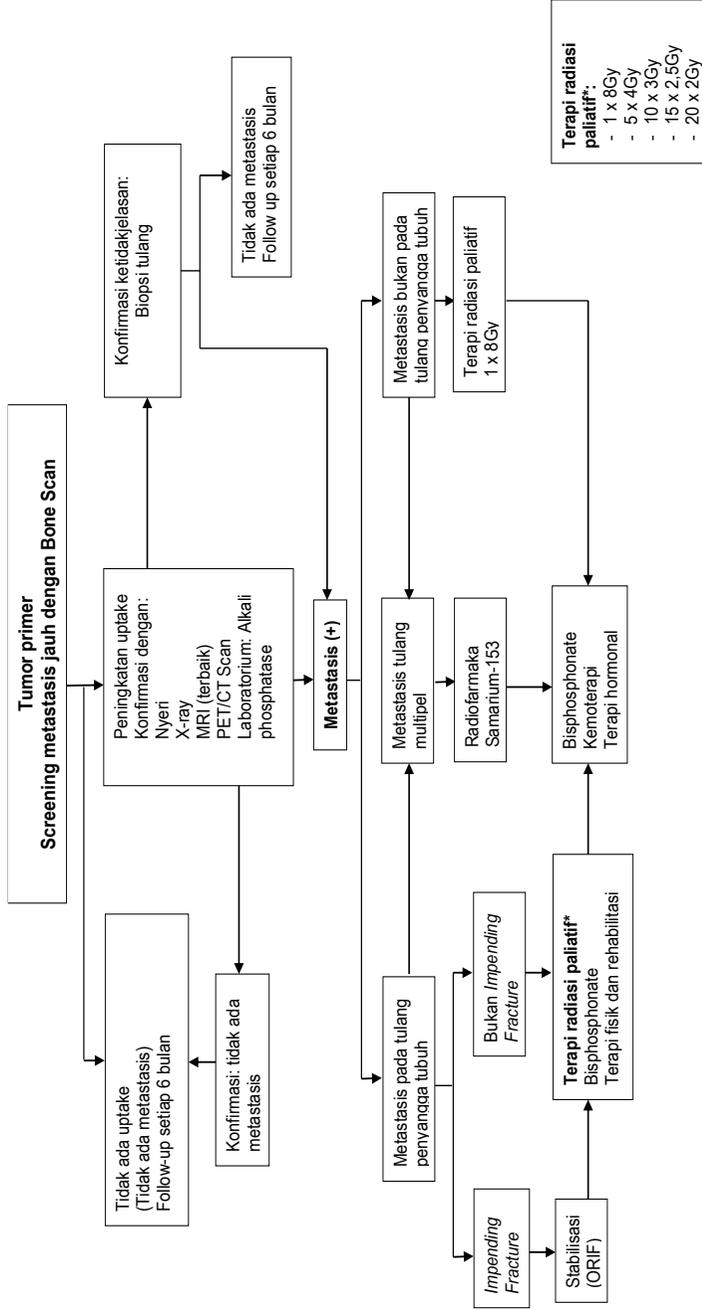
Follow-up

Pemeriksaan fisik tiap 3 bulan selama 2 tahun pertama kemudian tiap 6 bulan selama 3 tahun berikutnya kemudian tiap tahun setelah tahun ke-lima. Sitologi vagina setiap 6 bulan selama 2 tahun, kemudian tiap tahun. Ca-125 dapat dipertimbangkan pada setiap follow-up. Pemeriksaan foto roentgen dada tiap tahun. CT/MRI jika diindikasikan.

Daftar pustaka

1. Andrade RS, Proctor JW, Slack R Marlowe U, Ashby KR *et al.* A simple and effective daily pain management method for patients receiving radiation therapy for painful bone metastase. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phy* 2010; article in press.
2. Bates T. A review of local radiotherapy in the treatment of bone metastases and cord compression. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phy.* 1992; 23: 217-221.
3. Janjan NA, Delclos ME, Crane CH. Palliative care. In: Cox JD, Ang KK . *Radiation Oncology Rationale, Technique, Results.* 9th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2010. p. 1007-1035.

Metastasis Tulang



RADIASI EMERGENSI

Batasan dan uraian umum

Sebanyak 20% dari kasus keganasan memerlukan tindakan emergensi. Penatalaksanaan emergensi onkologik ini, seperti halnya pada terapi penyakit kanker, adalah multifaktorial dan kesemuanya bertujuan mencegah terjadinya kematian atau keadaan yang lebih berat dengan menghindari tindakan invasif semaksimal mungkin. Dalam hal ini maka diagnosis klinis menjadi lebih penting ketimbang evaluasi histopatologik.

1. Ancaman fraktur tulang.

- Fraktur patologik pada tulang bisa terjadi karena adanya tumor tulang primer (sarkoma osteogenik, tumor Ewing, *Giant cell tumor*, mieloma) tetapi lebih banyak akibat metastasis dari tumor primer payudara, paru atau prostat.
- Harus diwaspadai terjadinya metastasis tulang pada kanker dalam stadium lanjut. Tulang merupakan sasaran utama berbagai keganasan. Adanya tanda-tanda dini metastasis tulang utamanya tulang penyangga berat tubuh memerlukan tindakan radiasi emergensi guna mencegah terjadinya fraktur patologik lebih lanjut. Adanya lesi litik lebih dari 2 – 3 cm memberikan risiko terjadinya fraktur tulang, terutama tulang penyangga tubuh. Kemungkinan terjadinya fraktur tulang adalah 2% apabila destruksi korteks kurang dari 50%, tetapi menjadi 70% apabila destruksi korteks tersebut lebih atau sama dengan 50%. Fraktur pada tulang vertebra dapat mengakibatkan kompresi pada medula spinalis. Metastasis tulang vertebra 70% dijumpai pada torakal, 20% pada lumbal dan 10% pada cervical. Keluhan nyeri punggung dijumpai pada 100% pasien, penurunan sensorimotorik pada 26% dan paresis sampai paraplegia sebanyak 18% pada saat diagnosis metastasis ditegakkan.

2. Perdarahan dari tumor primer

- Tumor yang besar acapkali mengalami perdarahan spontan atau akibat tindakan.
- Perdarahan kronis mengakibatkan pasien anemis. Bila berlangsung cepat dan dalam jumlah banyak dapat terjadi penurunan kesadaran.

3. Tekanan pada organ vital.

- Penekanan pada organ vital dapat mengakibatkan kematian atau disfungsi.
- Kematian dapat terjadi apabila yang tertekan adalah vena kava superior yang mengakibatkan sindroma vena kava superior, atau pada traktus respiratorius bagian atas seperti pada karsinoma tiroid, umumnya jenis anaplastik.
- Sindroma vena kava superior (SVKS) dimana terjadi hambatan kembalinya aliran darah ke dalam jantung serta aliran limfatik. Mengakibatkan sesak napas yang memberat serta batuk-batuk. Pasien tampak sembab pada wajah, leher bawah, dinding dada serta lengan atas. Tampak pula venektasi pada dinding abdomen. Terjadi penurunan kesadaran menjadi somnolens apabila bendungan mencapai otak. Penyebab tersering SVKS adalah tumor paru dan

mediastinum. Pada keadaan SVKS dibenarkan untuk mengambil tindakan radiasi tanpa adanya bukti histopatologik tumor asalkan penilaian klinis dan imejing menyokong akan diagnosis ini.

- Penekanan yang tidak fatal tetapi pasien kehilangan fungsi adalah akibat massa retroorbital yang mendesak bola mata keluar, dapat terjadi atrofi saraf optikus.

4. Metastasis otak.

- Metastasis otak cukup sering terjadi pada keganasan stadium lanjut, namun demikian pemeriksaan tomografi komputer baru dilakukan apabila terdapat kecurigaan.
- Pasien mengeluh nyeri kepala yang makin berat, timbul gejala neuroloik seperti bicara yang ngawur, kesadaran pelan-pelan menurun, penurunan kekuatan motorik.





Pasien dengan massa retroorbital yang mendorong orbita ke anterior-inferior



Tomografi komputer massa retroorbital

Penetapan diagnosis dan staging

- Pada keadaan dicurigai adanya fraktur atau ancaman fraktur terutama pada tulang-tulang penyangga berat badan, maka pasien harus diletakkan dalam keadaan berbaring. Dilakukan pemeriksaan motorik setiap anggota gerak serta kemungkinan adanya nyeri ketok atau nyeri sumbu. Pada semua jenis kanker lanjut dengan atau tanpa keluhan nyeri tulang (spontan atau dengan manipulasi) seyogyanya dilakukan pemindaian tulang (*bone scanning*). Pada lesi yang tidak dicurigai sebagai metastasis sebaiknya dilakukan konfirmasi dengan foto sinar-X lokal (*spot film*). Peningkatan fosfatase lindi akan memperkuat adanya metastasis tulang.
- Pada keadaan sindroma vena kava superior dinilai apakah pasien dapat berbaring dan apabila bisa, berapa lama ia tahan dalam posisi tersebut. Diukur diameter leher, diameter dada di atas payudara serta di bawah payudara. Lingkar lengan atas kiri dan kanan juga diukur pada 2 tempat. Dinilai apakah ada venektasi serta kemungkinan adanya pembesaran kelenjar getah bening leher bawah dan supraklavikula. Diperlukan foto toraks posisi tegak dari posteroanterior serta lateral. Bila keadaan memungkinkan dilakukan pemeriksaan tomografi komputer. Adanya pembesaran kelenjar getah bening leher / supraklavikula dimungkinkan untuk mengetahui sel tumor dengan pemeriksaan sitopatologi tumor dengan melakukan biopsi aspirasi jarum halus.
- Perdarahan masif yang sering terjadi pada keganasan adalah berasal dari kanker payudara, leher rahim, kepala-leher, paru / bronkus, kandung kemih, serta pada keadaan bukan keganasan yakni angiofibroma juvenilis. Pada umumnya perdarahan ini dikenali pertama kali oleh pasien atau keluarga. Pemeriksaan fisik tidak spesifik, kecuali apabila asal perdarahan tidak diketahui sehingga diperlukan alat bantu seperti endoskopi. Pemeriksaan laboratorium diperlukan guna menilai apakah perdarahan berasal dari tumor atau dari kelainan hematologik lain, apakah diperlukan pemberian transfusi serta guna memonitor perkembangan perdarahan dengan penilaian kadar hemoglobin.

Indikasi radiasi

- Metastasis atau dugaan metastasis tulang dengan ancaman fraktur: Indikasi radiasi eksterna emergensi adalah apabila terdapat fraktur atau ancaman pada tulang penyangga berat badan. Apabila telah terjadi destruksi korteks lebih dari setengah lingkaran tulang panjang maka kemungkinan fraktur adalah lebih dari 70%, tetapi bila destruksi korteks kurang dari 50% maka kemungkinan fraktur kurang dari 2%. Metastasis multipel dengan diameter kecil pada tulang pipih (tulang kranial, pelvis, iga-iga) yang menimbulkan perasaan nyeri tidak memerlukan radiasi eksterna emergensi. Dalam hal ini radiasi interna dengan radioisotop samarium dan stronsium akan lebih efektif. Indikasi radiasi pada metastasis tulang lain bukan penyangga berat badan tidak merupakan radiasi emergensi, dan diberikan apabila terdapat keluhan nyeri yang tidak dapat diatasi dengan medikamentosa.
- Indikasi pada kompresi medula spinalis: Apabila pada pencitraan dijumpai adanya tanda-tanda metastasis tulang belakang, tanpa menunggu terjadinya defisit neurologik ataupun nyeri.

- Indikasi radiasi pada penekanan organ vital: Indikasi radiasi eksterna emergensi pada penekanan orbita akibat tumor retrobulbar adalah apabila telah terjadi tanda eksoftalmus sebelum terjadi gangguan visus. Radiasi setelah terjadinya penurunan visus akan menurunkan prognosis fungsi. Penekanan pada vena kava oleh tumor memerlukan radiasi emergensi begitu ditemukan massa mediastinum pada foto toraks serta pasien mengeluh sesak napas. Indikasi radiasi pada penekanan jaringan otak oleh metastasis apabila dijumpai keluhan nyeri kepala pada seorang penderita kanker payudara, paru atau lainnya disertai tanda metastasis pada pemeriksaan tomografi komputer. Indikasi radiasi pada metastasis otak lebih ditekankan pada lesi yang multipel dan lokasi yang dalam. Tindakan *stereotactic radiosurgery (srs)* untuk lesi metastasis di otak diindikasikan pada pasien dengan keadaan umum yang baik (skala Karnofsky > 70), tidak ada infeksi sistemik, lesi yang soliter dan tumor primer terkontrol.
- Indikasi radiasi pada perdarahan tumor dilakukan apabila dengan tindakan konvensional seperti penekanan dan pemberian hemostatik tidak dapat mengatasi perdarahan.

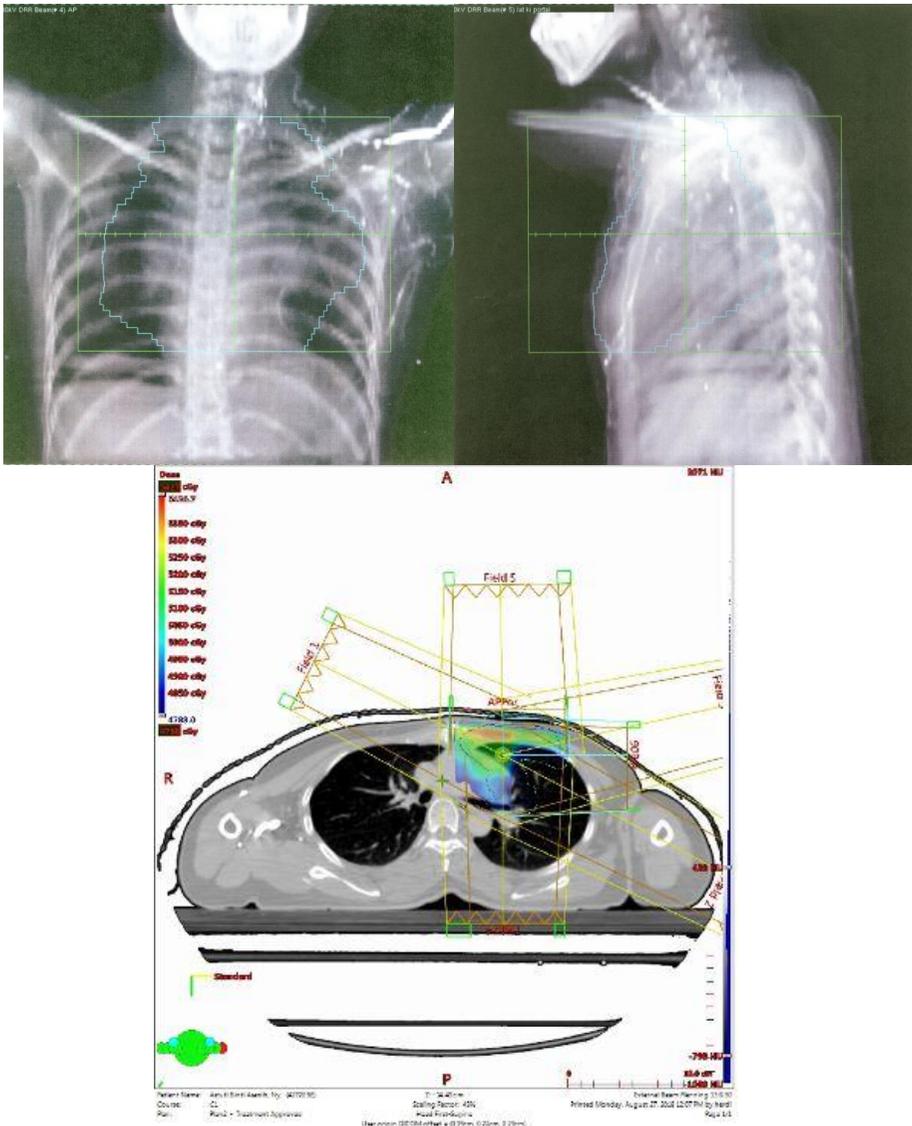
Tujuan radiasi

- Tujuan radiasi eksterna emergensi pada ancaman fraktur tulang penyangga berat badan adalah mematikan sel-sel tumor pada lesi metastasis agar supaya proses destruksi tulang tidak berlangsung terus sehingga memberikan kesempatan agar kalsium yang dimobilisasi dari darah ke tempat terjadinya proses destruksi tulang akan memperbaiki keadaan tersebut. Selain itu radiasi cukup efektif untuk menghilangkan nyeri.
- Tujuan radiasi eksterna emergensi pada penekanan organ vital adalah untuk memperoleh keadaan dekompresi sehingga proses penekanan tidak mengakibatkan kelainan lebih lanjut. Tindakan radiasi ini akan memberikan hasil yang lebih baik apabila proses penekanan bersifat invasif ketimbang infiltratif.
- Sebagai akibat radiasi eksterna pada pembuluh kapiler akan terjadi pelepasan sel-sel endotel dan pada gilirannya akan terjebak pada defek yang mengakibatkan perdarahan akibat tumor. Akibat 'tersumbatnya' defek ini maka perdarahan akan terhenti. Sebenarnya ligasi pada pembuluh darah besar yang memasok darah merupakan pilihan pengobatan namun tindakan ini dinilai invasif dan memerlukan persiapan yang panjang.

Kebijakan radiasi

- Prinsip radiasi eksterna pada keadaan emergensi onkologik adalah upaya untuk memperoleh dampak positif dengan radiasi sehingga keadaan emergensi dapat dengan cepat diatasi. Setelah itu barulah ditetapkan pengobatan definitif selanjutnya tergantung pada jenis histopatologi, ukuran tumor, keadaan umum dan sebagainya. Lapangan dibatasi sesuai dengan ukuran massa tumor (tumor mediastinum) atau sebesar organ yang mengalami perdarahan (kanker leher rahim, nasofaring, payudara, kandung kemih, kavum nasi).

- Dosis dan fraksi: Berbagai penelitian melaporkan modifikasi fraksi dan dosis pada keadaan emergensi. Tidak ada modifikasi yang dilaporkan lebih unggul hampir semuanya memberikan hasil yang tidak berbeda bermakna. Agar memperoleh efek secepatnya maka dosis per fraksi tinggi dengan jumlah minimal. Dosis ini nantinya harus diperhitungkan apabila kemudian dilanjutkan dengan radiasi definitif. Pada ancaman fraktur tulang belakang pilihan radiasi adalah 5X4 Gy atau 10X3 Gy. Untuk perdarahan masif dianjurkan radiasi pada lapangan terbatas pada organ yang bersangkutan dengan dosis 3-4X5 Gy atau 1X8 Gy
- Banyak faktor yang dapat dijadikan pertimbangan, antara lain lokasi lapangan radiasi, harapan hidup, kualitas hidup pasien dan sebagainya.



Lapangan radiasi untuk massa mediastinum dari anterior dan lateral.

Evaluasi tindakan radiasi

- Pada setiap pasien yang memperoleh radiasi atas indikasi emergensi harus dilakukan evaluasi setiap kali setelah menerima radiasi.
- Untuk kasus perdarahan dinilai apakah perdarahan berkurang secara subyektif, apakah kadar hemoglobin tidak menurun lagi.
- Pada kasus sindroma vena kava dinilai apakah sesak dan batuk berkurang sehingga ybs dapat berbaring terlentang, apakah kesadaran tetap baik, sembab wajah dan dada mengecil.
- Tidak ada parameter khusus untuk memonitor keberhasilan obyektif pada metastasis tulang karena perbaikan pada pencitraan memerlukan waktu yang cukup lama. Hilangnya rasa nyeri tulang tidak dapat dianggap sebagai kriteria keberhasilan pencegahan ancaman fraktur. Karena itu dosis total radiasi pada metastasis tulang harus dicukupkan sesuai dengan rencana awal dan fungsi penopang tubuh memerlukan bantuan rehabilitasi medik.
- Penekanan pada organ lain yang tidak mengancam kehidupan apabila klinis membaik.

Tindak lanjut setelah radiasi dihentikan

- Radiasi dihentikan pada umumnya setelah tujuan radiasi telah tercapai.
- Pada sindroma vena kava superior setelah keadaan emergensi diatasi dilakukan tindakan diagnostik penyebab, terutama diagnosis patologi anatomik. Berbagai tindakan antara lain dilakukan biopsi jarum halus (FNAB) apabila terdapat lesi dekat ke permukaan, operasi torakotomi terbuka untuk mengangkat tumor dan sekaligus mengetahui jenis tumor.
- Pada perdarahan tumor setelah perdarahan dapat diatasi, direncanakan untuk melanjutkan radiasi hingga tercapai dosis total sesuai rencana dengan dosis konvensional. Lapangan radiasi disesuaikan dengan rencana pengobatan definitif. Pada perdarahan angiofibroma juvenilis, setelah emergensi teratasi pasien dirujuk kembali untuk perencanaan definitif lain seperti ligasi arteri pemasok darah.
- Radiasi emergensi pada metastasis otak pada umumnya dilanjutkan sampai dengan dosis maksimal sekalipun keadaan subyektif dan obyektif telah tercapai.

Daftar pustaka

1. Kolegium Onkologi Radiasi Indonesia. Modul Radiasi Emergensi
2. Liebel Philips (2004), Text book of radiation oncology. Volume A & B. Ed 2nd , Saunders.
3. Perez and Brady's (2008), Principles and practice of radiation oncology. Ed 5th , Lippincott. William & Wilkins.
4. Walter and Miller's (2004). Textbook of radiotherapy. Radiation physic, therapy and oncology. Ed 5th, Churchill Livingstone. Elsevier.

KARSINOMA NASOFARING

Batasan dan Gambaran Umum

Karsinoma Nasofaring (KNF) merupakan keganasan yang muncul pada daerah nasofaring (area di atas tenggorok dan di belakang hidung). Karsinoma ini terbanyak merupakan keganasan tipe sel skuamosa. KNF terutama ditemukan pada pria usia produktif (perbandingan pasien pria dan wanita adalah 2,18:1) dan 60% pasien berusia antara 25 hingga 60 tahun.

Pada daerah Asia Timur dan Tenggara didapatkan angka kejadian yang tinggi. Angka kejadian tertinggi di dunia terdapat di propinsi Cina Tenggara yakni sebesar 40 – 50 kasus KNF diantara 100.000 penduduk. KNF sangat jarang ditemukan di daerah Eropa dan Amerika Utara dengan angka kejadian kurang dari/sekitar 200.000 penduduk.

Di Indonesia, karsinoma nasofaring merupakan salah satu jenis keganasan yang sering ditemukan, berada pada urutan ke - 4 kanker terbanyak di Indonesia setelah kanker leher rahim, kanker payudara dan kanker paru.

Pasien KNF di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo (RSUPNKM) dan RS. Kanker “Dharmais” (RSKD) sebagian besar datang pada stadium lanjut (disertai metastasis jauh) dan lanjut lokal (tidak ada metastasis jauh).

Stadium lanjut adalah stadium III dan IV, menurut kriteria WHO. Untuk stadium lanjut strategi pengobatannya adalah paliatif, sedangkan stadium lanjut lokal masih diupayakan mencapai remisi lengkap dengan menggunakan kombinasi radiokemoterapi.

Prosedur Diagnostik

Anamnesis

Terdiri dari gejala hidung, gejala telinga, gejala mata dan saraf, serta gejala metastasis/leher. Gejala tersebut mencakup hidung tersumbat, epistaksis ringan, tinitus, telinga terasa penuh, otalgia, diplopia dan neuralgia trigeminal (saraf III, IV, V, VI), sindrom Jackson, dan muncul benjolan pada leher.

Pada stadium dini tumor ini sulit dikenali. Penderita biasanya datang pada stadium lanjut saat sudah muncul benjolan pada leher, terjadi gangguan saraf, atau metastasis jauh.

Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan status generalis dan status lokalis.

Pemeriksaan nasofaring:

- Rinoskopi posterior
- Nasofaringoskop

Pemeriksaan Laboratorium

Hematologik :

- Kadar hemoglobin
- Jumlah lekosit

- Hitung jenis
- Laju endap darah
- Jumlah trombosit

Urinalisa :

- Protein
- Reduksi
- Sedimen

Bila akan dilakukan tindakan eksplorasi dengan anestesi ditambah pemeriksaan berikut:

Hemostasis :

- Masa perdarahan
- Masa protrombin
- Masa tromboplastin parsial teraktifasi

Jika keganasan di nasofaring sudah dapat dipastikan, maka untuk mendeteksi adanya metastasis dilakukan pemeriksaan:

- Alkali fosfatase
- SGPT – SGOT
- Serologi IgA VCA, IgA EA; sebagai tumor marker (penanda tumor) pada tempat yang dicurigai KNF tidak berperan dalam menegakkan diagnosis tetapi dilakukan sebagai data dasar untuk evaluasi pengobatan.

Pemeriksaan Radiologik

1. Foto toraks PA
2. Foto sinus paranasal
3. *Computed Tomography* (CT) Scan atau *Magnetic Resonance Imaging*, potongan koronal dan aksial dengan kontras
4. Tambahan:
 - Pemeriksaan *Bone scintigraphy* diikuti foto tulang lokal pada daerah yang dicurigai pada *scintigraphy*, dianjurkan untuk dilakukan pada semua pasien; bila terdapat pembesaran kelenjar getah bening maka pemeriksaan ini harus dilakukan.
 - Pemeriksaan ultrasonografi (USG) abdomen
 - PET Scan

Pemeriksaan Histopatologi

Penting untuk mengetahui jenis sel keganasan dan derajat diferensiasinya. Sediaan patologi anatomi yang diperlukan dapat diambil melalui beberapa cara, antara lain seperti di bawah ini.

Biopsi Nasofaring Dengan Anestesi Lokal:

Biopsi dilakukan dengan menggunakan tang biopsi yang dimasukkan melalui hidung atau mulut dengan tuntunan rinoskopi posterior pada posisi seperti pada pemeriksaan nasofaring atau tuntunan nasofaringoskop.

Eksplorasi Nasofaring dengan Anestesi Umum:

Prosedur ini dilakukan jika dari biopsi dengan anestesi lokal tidak didapatkan hasil yang positif sedangkan gejala dan tanda yang ditemukan menunjukkan ciri karsinoma nasofaring.

Prosedur ini dapat langsung dikerjakan pada :

- Penderita anak
- Penderita dengan keadaan umum kurang baik
- Keadaan trismus sehingga nasofaring tidak dapat diperiksa.
- Penderita yang tidak kooperatif
- Penderita dengan laring terlampau sensitif

Pada prosedur ini selain dilakukan biopsi nasofaring juga kuretase nasofaring.

Biopsi dan atau kuretase nasofaring dengan anestesi umum

Prosedur ini tetap dilakukan meskipun pada pemeriksaan nasofaring tidak ditemukan adanya tumor, jika :

- Terdapat benjolan di leher yang pada biopsi dinyatakan sebagai metastase.
- Terdapat paresis N.V dan VI pada satu sisi sedangkan pada pemeriksaan neurologik dan oftalmologik tidak ditemukan penyebab lain.
- Pada pemeriksaan radiologik foto polos AP lateral dan dasar tengkorak ditemukan kelainan yang mencurigakan di fosa serebri media atau pada CT-Scan ditemukan asimetri nasofaring.
- Terdapat kombinasi minimal 2 dari 3 gejala tersebut dibawah ini :
 - Gejala telinga (gangguan tuba Eustachius, tinitus, tuli konduktif)
 - Gejala hidung (epistaksis, sekret mukopurulen, obstruksi)
 - Gejala syaraf kranial (selain paresis V dan VI)

Biopsi Kelenjar Leher

Pembesaran kelenjar leher yang diduga keras sebagai metastasis tumor ganas nasofaring yaitu, ***internal jugular chain superior, posterior cervical triangle node,*** dan ***supraclavicular node*** jangan di biopsi dulu sebelum ditemukan tumor induknya kecuali biopsi aspirasi jarum halus.

Biopsi metastasis tumor ganas di leher hanya dilakukan untuk kepentingan evaluasi dan penelitian.

Eksplorasi Sinus Maksila

Dilakukan jika pada pemeriksaan dicurigai adanya penyebaran ke dalam sinus maksila.

• KLASIFIKASI STADIUM

Stadium kanker nasofaring ditentukan berdasarkan sistem TNM UICC/AJCC tahun 2002 (Terlampir)

• PENATALAKSANAAN

Radioterapi

Radioterapi sebagai pengobatan terpilih yang berdiri sendiri pada karsinoma nasofaring telah diakui sejak lama dan banyak dilakukan di berbagai sentra dunia.

Kemoterapi

Kombinasi radiokemoterapi sebagai radiosensitizer terutama diberikan pada pasien dengan T3-T4 dan N2-N3. Kemoterapi sebagai radiosensitizer diberikan preparat platinum based 30-40 mg/m² sebanyak 6 kali, setiap minggu sekali 2.5 sampai 3 jam sebelum dilakukan radiasi.

Obat-obatan Simptomatik

Keluhan yang biasa timbul saat sedang diradiasi terutama adalah akibat reaksi akut pada mukosa mulut, berupa nyeri untuk mengunyah dan menelan.

Keluhan ini dapat dikurangi dengan obat kumur yang mengandung antiseptik dan adstringent, (diberikan 3 – 4 sehari). Bila ada tanda-tanda moniliiasis, dapat diberikan antimikotik.

Pemberian obat-obat yang mengandung anestesi lokal dapat mengurangi keluhan nyeri menelan.

Sedangkan untuk keluhan umum, misalnya mual, anoreksia dan sebagainya dapat diberikan terapi simptomatik.

Kebijakan Dan Teknik Radiasi

A. Kebijakan Radiasi

- **Diberikan kepada :**
Seluruh stadium (I, II, III, IV lokal) tanpa metastasis jauh (M1).

- **Sasaran Radiasi**
 - Tumor primer.
 - Kelenjar getah bening leher dan klavikula.

- **Bentuk Radiasi**
 - Radiasi eksterna yang mencakup *tumor bed* (nasofaring) beserta kelenjar getah bening leher, dengan dosis 66 Gy pada T1-2 atau 70 Gy pada T3-4; disertai penyinaran kelenjar supraklavikula dengan dosis 50 Gy.
 - Radiasi intrakaviter sebagai radiasi booster pada tumor primer diberikan dengan dosis (4x3 Gy), sehari 2 x
 - Bila diperlukan booster pada kelenjar getah bening diberikan penyinaran dengan elektron.

Radiasi bertujuan paliatif diberikan pada stadium IV dengan metastase tulang atau otak.

B. Teknik Radiasi

1. Radiasi Eksterna

Persiapan Pra Radioterapi

- Perbaiki keadaan umum.
- Dilakukan pemeriksaan keadaan gigi dan mulut.

Pesawat/Jenis Radiasi

Digunakan pesawat :

- Tele Cobalt.
- Linier Akselerator Foton 6MV/10MV.

Alat Bantu

Alat bantu terdiri dari :

- Sebuah penopang tengkuk (bantal A), agar kepala dapat ekstensi.
- Masker atau topeng, terbuat dari PVC (*Poly Vinyl Chloride*) atau Thermoplast.
- Blok timah hitam.

Simulasi

Simulasi dilakukan dengan :

- Alat simulator.
- Alat CT simulator.

Teknik Pemberian Radiasi

1. Konvensional 2 Dimensi

- **Jumlah lapangan radiasi minimal 2 (dua) lapangan.**
 - Untuk stadium I, II lapangan radiasi Plan Paralel Laterolateral dan supraklavikula.
 - Untuk stadium III lapangan radiasi isosenter : Anterior dan Plan Paralel Lateral dengan supraklavikula.
 - Untuk stadium IV lapangan radiasi tergantung :
 - ☒ Bila KGB leher sangat besar, lapangan radiasi Depan – Belakang (D-B), lihat gambar.
 - ☒ Bila KGB leher cukup kecil atau tidak memotong tumor di leher, radiasi bisa anterior, Plan Paralel Lateral dan Supraklavikula.
- **Batas-batas lapangan penyinaran**

Batas-batas lapangan penyinaran yang ditentukan disini berlaku untuk semua jenis histologik tumor, kecuali limfoma ganas. Lapangan penyinaran meliputi daerah tumor primer pasien dan sekitarnya/potensi penjarangan per kontinuitatum, serta kelenjar-kelenjar regional (kelenjar leher sepanjang jugular serta sternokleidomastoideus dan kelenjar supraklavikula) dari lateral dan anterior.
- **Dosis Radiasi**

Dosis perfraksi yang diberikan adalah 2 Gy DT (Dosis Tumor) diberikan 5 kali dalam seminggu untuk tumor primer maupun kelenjar. Dilanjutkan pengecilan lapangan radiasi/blok medulla spinalis. Setelah itu radiasi dilanjutkan untuk tumor primer. Sehingga dosis total adalah

70 Gy pada tumor. Hanya kelenjar regional yang membesar yang mendapat radiasi sampai 60 Gy atau lebih. Bila tidak ada pembesaran ini maka radiasi efektif pada kelenjar leher dan supraklavikula cukup sampai 50 Gy.

- Untuk tumor dengan stadium T₁ N₀ M₀, T₂ N₀ M₀, radiasi externa diberikan dengan total dosis 60 Gy, kemudian dievaluasi dengan CT-Scan, bila hanya tersisa di daerah nasofaring saja, pasien di terapi dengan radiasi internal (brakhiterapi) dengan fraksi 4x3 Gy, pagi dan sore dengan jarak ± 6 jam.
- Untuk tumor dengan T₄, radiasi external diberikan 70 Gy dengan batas atas 2 cm di atas dasar tengkorak. Tetapi bila kasus semua diatas masih tersisa di sinus paranasale, misalnya : di sinus maxillaris, maka radiasi eksternal diteruskan menjadi 66 sampai dengan 70 Gy.

b. Pengecilan Lapangan Radiasi

- Untuk tumor-tumor yang terbatas pada nasofaring serta tidak ditemukan pembesaran kelenjar leher (T₁/T₂ – N₀), batas-batas lapangan diubah sedemikian rupa sehingga batas atas lebih rendah dari dasar tengkorak (sella tursika di luar lapangan radiasi).**Batas Posterior**
Batas posterior menjadi di sebelah depan meatus akustikus eksterna sehingga medulla spinalis terletak di luar lapangan radiasi.
- **Batas Bawah**
Batas bawah menjadi setinggi angulus mandibula
- **Batas Anterior**
Tidak mengalami perubahan. Lapangan ini memperoleh radiasi tetap dari kiri dan kanan.

2. 3D Conformal Radiotherapy

Indikasi radiasi:

- Sebagai booster tumor primer
- Kasus residif
- Sebagai pengganti tindakan brakhiterapi

Sasaran radiasi adalah tumor primer dan batasan-batasan lapangan radiasi menyerupai dengan yang dikerjakan pada radiasi konvensional, hanya saja dilakukan dengan teknik 3D dan disesuaikan dengan bentuk tumor, bergantung pada kasus demi kasus.

3. Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT)

- Delineasi dan contouring
 - GTV didelineasi berdasarkan pencitraan preradiasi/ prekemoterapi, bukan berdasarkan CT evaluasi.
 - GTV didelineasi berdasarkan pencitraan CT dan informasi klinis,

- terdiri dari: GTV-P (primer) dan GTV-N (kelenjar). KGB yang dianggap sebagai GTV-N adalah KGB dengan aksis terpendek >1cm atau terdapat inti nekrotik.
- CTV dibagi menjadi 2: CTV70 dan CTV 59.4
 - GTV-P dan GTV-N diperluas 5mm menjadi CTV70. Margin ini dapat dikurangi hingga 1mm pada bagian tumor yang berbatasan dekat dengan OAR.
 - CTV59.4 harus berjarak minimal 10 mm dari GTV-P dan GTV-N, mencakup:
 - seluruh nasofaring, 1/2-2/3 anterior clivus (seluruh clivus jika clivus terlibat), basis kranii (foramen ovale dan rotundum), fossa pterigoid, spatium parafaring, bagian inferior sinus sfenoid (seluruhnya pada T3-4) 1/4-1/3 posterior kavum nasi dan sinus maksilaris, sinus cavernosus (pada T3,T4, atau *bulky disease* yang melibatkan atap nasofaring).
 - KGB high risk:
 - a. *Upper deep jugular (junctional, parapharyngeal)* bilateral
 - b. *Subdigastric (jugulodigastric)* [level II] bilateral
 - c. *Midjugular* (level III) bilateral
 - d. *Low jugular dan supraclavicular* (level IV) bilateral
 - e. *Posterior cervical* (level V) bilateral
 - f. *Retropharyngeal* bilateral
 - g. *Submandibular* (level I) bilateral*
 - CTV54 : KGB low risk**
 - Catatan:
 - * KGB IB bilateral dapat tidak diradiasi jika KGB negatif (N0).
 - **leher bawah anterior dapat disinari menggunakan lapangan AP terpisah sampai dengan 50 Gy
 - PTV dibuat dari perluasan 5 mm ke segala arah dari CTV dan terdiri dari PTV70, PTV59,4 dan PTV54
- Spesifikasi Dosis
 - PTV70 (CTV70+margin) mendapat 70 Gy dalam 33 fraksi dengan 2.12 Gy per fraksi
 - PTV59.4 (CTV59.4+margin) mendapat 59.4 Gy dalam 33 Gy dengan 1.8 Gy per fraksi.
 - Jika Leher bawah diterapi dalam satu perencanaan IMRT, dosis pada leher bawah adalah 54 Gy dengan 1.64 Gy per fraksi. Namun leher bawah dapat juga diberikan sebagai lapangan supraklavikula AP pada kedalaman 3 cm atau lapangan AP/PA konvensional dan mendapat 2 Gy per fraksi sebanyak 25 fraksi, dengan total dosis 50 Gy. Kecuali jika didapatkan *Gross Node* yang perlu mendapat dosis 70 Gy.
 - Dosis *intermediate* sebesar 63 Gy dapat diberikan pada KGB kecil

yang dekat dengan organ kritis, dengan 1.9 Gy per fraksi.

- Dose constraint untuk organ kritis:
 - Brainstem : 54 Gy max atau <1% PRV melebihi 60 Gy
 - Medula Spinalis : 45 Gy max atau <1% PRV melebihi 50 Gy
 - N. Optikus dan chiasma : 50 Gy max
 - Mandibula dan *Temporo-mandibula Joint* : 70 Gy
 - Lobus temporalis : 60 Gy
 - Kelenjar parotis : 26 Gy (mean)
- Evaluasi planning:
Spesifikasi dosis adalah sebagai berikut:

Ptv	Tanpa Variasi	Variasi Minor
PTV70	<ul style="list-style-type: none"> • 95% PTV mendapat ≥ 70 Gy • 99% PTV mendapat 65.1 Gy • tidak lebih dari 20% PTV mendapat ≥ 77 Gy • tidak lebih dari 5% PTV mendapat ≥ 80 Gy • rerata dosis ≤ 74 Gy 	<ul style="list-style-type: none"> • 95% PTV mendapat ≥ 70 Gy • 97% PTV mendapat ≥ 65.1 Gy • tidak lebih dari 40% PTV mendapat ≥ 77 Gy • tidak lebih 20 % PTV mendapat ≥ 80 Gy • rerata dosis ≤ 76 Gy
	•	•
PTV59.4	<ul style="list-style-type: none"> • 95% PTV mendapat ≥ 59.4 Gy • 99% PTV mendapat 55.2 Gy • tidak lebih dari 20% PTV mendapat ≥ 77 Gy • tidak lebih dari 5% PTV mendapat ≥ 80 Gy 	<ul style="list-style-type: none"> • 95% PTV mendapat ≥ 55.2 Gy • tidak lebih dari 40% PTV mendapat ≥ 77 Gy • tidak lebih dari 20% PTV mendapat ≥ 80 Gy
PTV54	<ul style="list-style-type: none"> • 95% PTV mendapat ≥ 54 Gy • 99% PTV mendapat 50.2 Gy • tidak lebih dari 20% PTV mendapat ≥ 65.3 Gy • tidak lebih dari 5% PTV mendapat ≥ 68.3 Gy 	<ul style="list-style-type: none"> • 95% PTV mendapat ≥ 50.2 Gy • tidak lebih dari 40% PTV mendapat ≥ 65.3 Gy • tidak lebih dari 20% PTV mendapat ≥ 68.3 Gy

- Verifikasi planning di pesawat simulator.

2. Brakhiterapi

- Cara brakhiterapi nasofaring adalah dengan menggunakan aplikator Levendag dengan menggunakan sumber radiasi Ir 192 HDR. Dilakukan tindakan anestesi lokal atau anestesi umum.
- Dengan guide NGT 100 cm dengan penampang ± 2 mm dimasukkan melalui hidung dan keluar dari mulut. Dengan guide ini dipasang aplikator lavendag lalu difiksasi.
- Pasang aplikator kedua, pasang *dummy*, buat foto AP dan Lateral. Dosis ditentukan pada daerah nasofaring, daerah organ kritis lainnya dihitung dan diusahakan dosis jangan melebihi dosis toleransi jaringan sehat.

Radiasi Kelenjar

Untuk kasus-kasus tanpa pembesaran kelenjar (NO), maka radiasi elektif cukup 50 Gy saja, sedangkan bila ada jangkitan pada kelenjar maka dosis ditinggikan menjadi 60 Gy, bila perlu digunakan elektron.

Pengobatan Radiasi Kasus Kambuh

Belum ada kepustakaan yang mengemukakan hasil penelitian berapa lama seorang penderita dapat memperoleh radiasi lagi setelah menerima radiasi sebanyak 70 Gy atau lebih pada leher dan kepala.

Sebagai pedoman adalah bila lokal sudah tidak ditemukan lagi tanda-tanda akut seperti kulit dan selaput lendir mulut yang hiperemi, serta efek lanjut, maka luas lapangan radiasi terbatas pada nasofaring atau kelenjar regional.

Radiasi pada daerah nasofaring menggunakan pesawat Co-60 atau dengan Linac 6 MV. Dosis adalah 30 – 40 Gy, terbatas pada tumor (Gambar 4). Sedangkan untuk kelenjar regional digunakan elektron bertenaga 6 MeV, 20 Gy. Pada 80%, dosis total diberikan 30 – 40 Gy seluas kelenjar.

Radioterapi Pada Metastasis

Metastasis Tulang

Metastasis pada tulang memerlukan tindakan segera. Tindakan pembedahan berupa pemasangan pen pada tulang panjang yang terkena akan membantu tulang ini untuk menopang berat badan, tetapi tidak mencegah meluasnya proses keganasan serta tidak mengurangi nyeri.

Tindakan radioterapi selain bisa dilakukan dengan segera, tanpa persiapan, juga cukup efisiensi untuk mengurangi nyeri.

Untuk lesi di mana sudah terjadi fraktur patologik, radioterapi tidak mungkin memperbaiki fungsi tulang lagi.

Tetapi akan sangat memuaskan hasilnya pada lesi-lesi yang belum menimbulkan fraktur. Dalam waktu 8 – 10 minggu diharapkan terjadi pengapuran lesi.

Demikian pula metastasis pada tulang belakang yang mengancam timbulnya fraktur patologik dengan akibat terjadinya paraplegia, bisa dicegah dengan radiasi.

Dosis radiasi yang diberikan adalah 10 x 3 Gy pada tumor atau dosis tunggal 1000 rad bila lesi terbatas.

Untuk tulang belakang, selain radiasi pada lesi juga harus mengikutsertakan 1 korpus

vetebra distal dan proksimal dari korpus vetebra yang terkena.

Metastasis Paru

Radiasi hanya berperan bila metastasis tersebut menimbulkan gejala sindroma vena kava superior.

Dosisnya adalah 2,5 – 3 Gy perhari pada tumor, sebanyak 10 – 15x atau sampai gejala menghilang, maksimum 50 Gy.

Metastasis Hati

Radioterapi tidak berperan pada metastasis tumor ganas di hati.

Metastasis Otak

Radiasi palatif diberikan seluruh otak (*whole brain*) 40 Gy, disusul dengan booster pada lesi metastasis terbesar.

Tindak Lanjut

Evaluasi Selama dan Sesudah Radiasi

Selama dalam periode radiasi penderita dikontrol setiap minggu sekali. Keadaan yang dinilai:

- Status lokal tumor serta kelenjar
- Respons terhadap radiasi.
- Dosis radiasi
- Reaksi radiasi (akut).

Bila selaput lendir mulut sedemikian hiperemisnya disertai tanda-tanda moniliiasis sehingga timbul kesulitan menelan maka perlu diperhatikan hal-hal sebagai berikut :

- Apakah dosis tidak terlalu tinggi
- Apakah masih ada bagian-bagian mulut yang masih bisa diblok dari sinar
- Bagaimana penderita menjaga kebersihan mulut dan giginya
- Bila tidak didapati salah satu faktor penyebab di atas maka perlu dipertimbangkan :
 - Pemberian obat-obat simtomatik
 - Menurunkan dosis radiasi (misalnya menjadi 1,5 Gy per-hari)
 - Memberhentikan radiasi untuk sementara (tindakan ini merupakan pilihan terakhir bila cara-cara tersebut di atas tidak berhasil).

Rehabilitasi

Pasien perlu menjalani rehabilitasi di bagian URM, sebaiknya pada 2 minggu pasca radiasi untuk mencegah terjadinya trismus, kekakuan leher, dan saliva kering.

Follow up

Pemeriksaan status generalis terutama menilai keadaan umum, adakah tanda-tanda metastasis ke hati, tulang atau paru-paru.

Penilaian tumor primer dan kelenjar-kelenjar, ada tidaknya residu tumor/kelenjar dilakukan paling sedikit 8 minggu setelah radiasi selesai, dengan menggunakan CT Scan. Harus dibedakan antara jaringan tumor dan fibrosis pasca radiasi.

- 📅 **6 bulan pertama** : setiap bulan sekali
- 📅 **6 bulan kedua dan seterusnya** : setiap 3 bulan

KEPUSTAKAAN

1. Protokol Nasional Kanker Nasofaring, PP. POI. Depkes.
2. UICC TNM System 2002.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice Guidelines in Head and Neck Cancer. Version 1.2007. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2007.

LAMPIRAN

Klasifikasi TNM (AJCC/UICC 2002)

Tumor Primer(T)

Tx	Tumor primer tidak dapat dinilai
T0	Tidak terdapat tumor primer
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tumor terbatas pada nasofaring
T2	Tumor meluas ke jaringan lunak nasofaring dan/atau nasal fossa
T2a	Tanpa perluasan ke parafaringeal
T2b	Dengan perpanjangan parafaringeal
T3	Tumor masuk ke struktur tulang dan atau sinus paranasal
T4	Tumor dengan perluasan intrakranial dan atau keterlibatan saraf kranial, infratemporal fossa, hipofaring atau orbita

KGB regional (N)

NX	KGB regional tidak dapat dinilai
N0	Tidak terdapat metastasis ke KGB regional
N1	Metastasis bilateral di KGB, 6cm atau kurang di atas fosa suprakavikula
N2	Metastasis bilateral di KGB, 6cm atau kurang dalam dimensi terbesar di atas fosa supraklavikula
N3	Metastasis di KGB, ukuran >6cm
N3a	Ukuran >6cm
N3b	Perluasan ke fosa supraklavikula

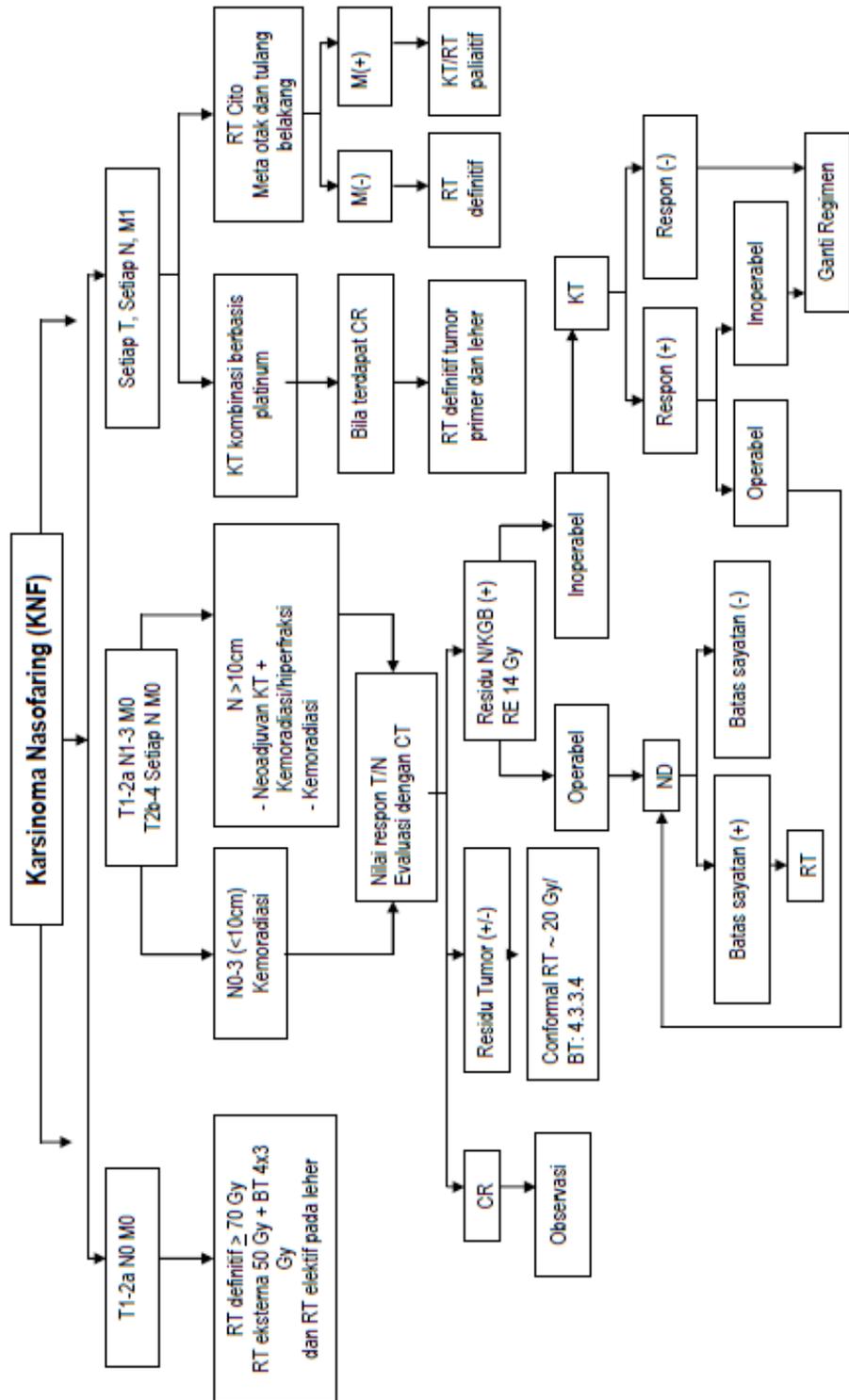
Metastasis Jauh (M)

MX	Metastasis jauh tidak dapat dinilai
M0	Tidak terdapat metastasis jauh
M1	Terdapat metastasis jauh

Pengelompokkan Stadium (*Stage Grouping*)

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium IIA	T2a	N0	M0
Stadium IIB	T1	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
	T2b	N1	M0
Stadium III	T1	N2	M0
Stadium IV	T4	N0	M0
	Semua T	N3	M0
	Semua T	Semua N	M1

Karsinoma Nasofaring



KANKER PAROTIS

Batasan dan uraian umum

- Keganasan pada kelenjar liur cukup jarang terjadi, mencakup 0,4% dari seluruh keganasan, dan sekitar 3-5% pada keganasan kepala dan leher. Tumor kelenjar liur dapat terjadi baik di kelenjar parotis (70%), 8% di kelenjar submandibula, dan 22% di kelenjar liur lainnya. Mayoritas (80%) tumor parotis adalah benigna dan 20% maligna, sedangkan pada tumor kelenjar submandibula 50% benigna dan 50% maligna. Pada kelenjar sublingual sebagian besar adalah tumor maligna. Insiden keganasan pada kelenjar liur antara pria dan wanita hampir sama yaitu 1,3 : 1. Pasien dengan tumor benigna biasanya pada usia lebih muda (*mean* 46 tahun) sedangkan pasien dengan tumor maligna (*mean* 54 tahun) seringkali ditemukan pada lokasi kelenjar submandibula ataupun kelenjar liur minor.
- Etiologi terjadinya keganasan kelenjar liur masih belum jelas. Kemungkinan kekurangan gizi sebagai salah satu faktor, hal ini dihubungkan dengan insidens yang tinggi pada orang Eskimo di Artik yang mempunyai asupan vitamin A dan C yang rendah. Merokok dan konsumsi alcohol tidak umum berhubungan, walaupun merokok lebih dari 80 bungkus per tahun dapat berkontribusi pada keganasan kelenjar liur. Kemungkinan penyebab lain adanya paparan radiasi yang terlihat dengan peningkatan kasus setelah adanya bom di Hiroshima dan Nagasaki, serta adanya riwayat pemberian radiasi pada masa anak-anak di daerah kepala dan leher, juga pada pasien kanker tiroid yang mendapatkan terapi I-131 atau radioterapi, sedangkan peran dari radiasi *non-ionizing* (ultraviolet) masih kontroversial. Interval antara paparan radiasi hingga terjadinya kanker mempunyai periode laten antara 15-20 tahun, namun kurang dari 1% tumor kelenjar liur disebabkan riwayat radiasi sebelumnya.
- Penelitian Vageli *et al* tahun 2007 membuktikan adanya keterlibatan virus dalam keganasan kelenjar liur, dengan *Human Papilloma Virus* 16 dan atau 18 terdeteksi pada pemeriksaan patologis lesi di parotis.
- Metastasis jauh dapat ditemui pada 3% dari pasien dan 33% setelah 10 tahun. Seringkali ditemukan pada tipe adenoid kistik, karsinoma mukoepidermoid, adenokarsinoma, dan karsinoma tidak berdiferensiasi. Pada adenoid kistik terjadi metastasis jauh dalam waktu cukup lama tanpa kekambuhan pada tumor primer. Metastasis jauh dapat ditemukan pada paru (71%), tulang (14%), hepar (9%), dan otak (6%). Insidens metastasis jauh karsinoma adenoid kistik setelah *follow up* 10 tahun sekitar 40%. Lima tahun setelah didiagnosis metastasis jauh pada karsinoma adenoid kistik lebih dari sepertiganya tetap hidup dan 10%-nya masih hidup setelah 10 tahun.

Penetapan diagnosis dan staging

- Gejala klinis tumor parotis baik jinak maupun ganas ditandai dengan massa yang cepat membesar namun tidak disertai nyeri sehingga seringkali diabaikan pasien. Durasi dari gejala klinis hingga diagnosis pada tumor jinak ada yang mencapai 10 tahun, sedangkan untuk tumor ganas, durasi median gejala klinis umumnya lebih pendek (3 sampai 6 bulan). Nyeri ringan hingga intermiten kadang juga dijumpai dan lebih sering dihubungkan dengan tumor ganas. Nyeri dapat muncul dengan keterlibatan struktur yang lebih dalam (masseter, temporal, dan otot pterygoid).
- Tumor parotis jarang melibatkan dasar tengkorak dan menyebabkan kelumpuhan saraf kranial. *Facial nerve palsy* merupakan keluhan yang jarang (25%) namun menunjukkan adanya keganasan. Fiksasi dengan struktur di sekitar dijumpai pada 20% dari kasus. Invasi kulit lebih sering terlihat pada tumor parotis (10%) dibandingkan dengan tumor submandibula(3%). Ekstensi ekstra parotis ke lateral pada kulit sedangkan ke medial pada fossa pterygopalatina dan lateral *parapharyngeal space* dapat menimbulkan gejala *trismus* dan menyebabkan invasi pada *carotid sheath*. Tumor pada lobus profundus dapat menimbulkan keluhan *disfagia*, *odynofagia*, dan *referred ear pain*. Pada stadium lanjut dapat terlihat massa yang besar, nekrosis dan disertai perdarahan dan dapat menginvasi struktur sekitarnya seperti m. Sternokleidomastoideus, Maseter, Temporal dan Pterygoid. Pembesaran kelenjar getah bening lokal dan regional mencakup 18% untuk seluruh tipe histopatologisnya sedangkan untuk type *adenoid cystic* mencakup 2%.
- Hal-hal yang perlu diperhatikan secara keseluruhan adalah ukuran, konsistensi, dan mobilitas tumor, serta ada tidaknya infiltrasi ke jaringan sekitar serta kemungkinan perluasan ke rongga mulut.

Persiapan diagnosis pada tumor kelenjar liur termasuk anamnesis dan pemeriksaan fisik. Pemeriksaan-pemeriksaan *imaging* yang dapat digunakan untuk menilai adanya massa di kelenjar liur adalah:

1. *Sialography*

Adalah suatu pemeriksaan untuk melihat adanya infeksi kronis dan obstruksi duktus, dengan injeksi kontras larut air pada duktus Stenson. Sialography tidak direkomendasikan untuk workup kecurigaan tumor parotis maligna namun digunakan untuk kondisi inflamasi.

2. *Ultrasonography (USG)*

Pada USG kelenjar liur dapat membedakan tumor solid atau kistik, juga menentukan lokasinya terletak di dalam atau di luar kelenjar parotis. Selain itu dengan USG bisa digunakan untuk tindakan *guiding biopsy* yang diperlukan untuk menentukan tipe histologis dari tumor.

3. *Computed Tomography Scan (CT Scan)*

Dengan CT Scan dapat lebih jelas dibedakan tumor solid atau kistik, dan dapat menunjukkan perluasan tumor serta melihat hubungan tumor dengan jaringan atau organ sekitarnya sehingga penting untuk menentukan stadium lebih akurat

4. *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*

adalah modalitas terpilih untuk pencitraan keganasan kelenjar parotis. MRI dapat lebih baik melihat tumor primer, adanya keterlibatan nervus facialis, dan duktus Stenson juga dapat tervisualisasi

5. *Fine Needle Aspiration Biopsy* (FNAB) sangat membantu dalam membangun diagnosis tetapi sangat tergantung pada keterampilan para patologist (akurasi berkisar dari 60% - 90%). Jika FNA tidak dapat menegaskan diagnosis, maka biopsi, terbuka (biopsi eksisi) harus dilakukan. Biopsi insisi sebaiknya dihindari untuk mencegah cedera nervus facialis.

(AJCC 7TH ED., 2010)

Primary tumor (T)

- TX: Primary tumor cannot be assessed
- T0: No evidence of primary tumor
- T1: Tumor 2 cm or less in greatest dimension without extraparenchymal extension*
- T2: Tumor more than 2 cm but not more than 4 cm in greatest dimension without extraparenchymal extension*
- T3: Tumor more than 4 cm and/or tumor having extraparenchymal extension*
- T4a: Moderately advanced disease. Tumor invades skin, mandible, ear canal, and/or facial nerve
- T4b: Very advanced disease. Tumor invades skull base and/or pterygoid plates and/or encases carotid artery

*Note: Extraparenchymal extension is clinical or macroscopic evidence of invasion of soft tissues. Microscopic evidence alone does not constitute extraparenchymal extension for classification purposes

Regional lymph nodes (N)

- NX: Regional lymph nodes cannot be assessed
- N0: No regional lymph node metastasis
- N1: Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or less in greatest dimension
- N2: Metastasis in a single ipsilateral lymph node, more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension, or in multiple ipsilateral lymph nodes, not more than 6 cm in greatest dimension, or in bilateral or contralateral lymph nodes, not more than 6 cm in greatest dimension
- N2a: Metastasis in a single ipsilateral lymph node, more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension
- N2b: Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes, not more than 6 cm in greatest dimension
- N2c: Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, not more than 6 cm in greatest dimension
- N3: Metastasis in a lymph node, more than 6 cm in greatest dimension

Distant metastasis (M)

- M0: No distant metastasis
- M1: Distant metastasis

Anatomic stage/prognostic groups

- I: T1 N0 M0
- II: T2 N0 M0
- III: T3 N0 M0
- IV: T1-T3 N1 M0
- IVA: T4a N0 M0
- IVB: T4a N1 M0
- IVC: T1-T3 N2 M0
- IVD: T4a N2 M0
- IVE: T4b Any N M0
- IVF: Any T N3 M0
- IVG: Any T Any N M1

Used with the permission from the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, IL. The original source for this material is the AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010), published by Springer Science+Business Media.

Staging Kanker Kelenjar Liur – AJCC 7th ed. 2010

Histopatologi

Pembagian karsinoma kelenjar liur berdasarkan histopatologi:

1. Karsinoma mukoepidermoid
2. Karsinoma Adenoid kistik
3. Adenokarsinoma
 1. Karsinoma sel acinus.
 2. Malignant epithelial tumor / Polymorphous Low Grade Adenocarcinoma
 3. Adenocarcinoma, NOS (*Not otherwise specified*)
 4. Adenokarsinoma yang jarang:
 1. Basal cell adenocarcinoma
 2. Clear cell carcinoma
 3. Cystadenocarcinoma
 4. Sebaceous adenocarcinoma
 5. Sebaceous lymphadenocarcinoma
 6. Oncocytic carcinoma
 7. Salivary duct carcinoma
 8. Mucinous adenocarcinoma
4. Malignant mixed tumors
 1. Carcinoma ex pleomorphic adenoma
 2. Carcinosarcoma
 3. Metastasizing mixed tumor
5. Karsinoma yang jarang
 1. Karsinoma sel skuamosa
 2. Karsinoma epithelial-myoepitelial
 3. Karsinoma anaplastik sel kecil
 4. Karsinoma tidak berdiferensiasi
 1. Small cell undifferentiated carcinoma
 2. Large cell undifferentiated carcinoma
 3. Lymphoepithelial carcinoma
 5. Karsinoma myoepitelial
 6. Karsinoma adenoskuamosa

Pembagian karsinoma kelenjar liur berdasarkan derajat keganasan / *grade*:

1. *Low grade*
 - Acinic cell carcinoma
 - Basal cell adenocarcinoma
 - Clear cell carcinoma
 - Cystadenocarcinoma
 - Epithelial-myoepithelial carcinoma
 - Mucinous adenocarcinoma
 - Polymorphous low-grade adenocarcinoma (PLGA)
2. *Low grade, intermediate grade, dan high grade*
 - Adenocarcinoma, NOS
 - Mucoepidermoid carcinoma

- Squamous cell carcinoma
- 3. *Intermediate grade* dan *high grade*
 - Myoepithelial carcinoma
- 4. *High grade*
 - Anaplastic small cell carcinoma
 - Carcinosarcoma
 - Large cell undifferentiated carcinoma
 - Small cell undifferentiated carcinoma
 - Salivary duct carcinoma

Faktor prognostik

Pada keganasan kelenjar liur prognosis lebih baik apabila tumor didapatkan pada kelenjar parotis dibandingkan dengan kelenjar submandibula, sublingual, dan kelenjar liur minor. Tumor yang berukuran besar (*bulky*) dan *high grade* berprognosis lebih buruk dan harus diterapi dengan pembedahan dan diikuti radioterapi. Prognosis juga tergantung pada:

1. Lokasi tumor
2. Histologi
3. Derajat keganasan / *grade*
4. Perluasan tumor ∞ stadium
5. Keterlibatan pada nervus facialis, fiksasi pada kulit atau struktur lainnya, perluasan pada KGB dan metastasis jauh

Keun-Yong *et al* mengatakan beberapa faktor prognosis yang berpengaruh adalah jenis histologi, stadium, jenis kelamin, usia, dan derajat keganasan untuk menentukan *overall survival*, sedangkan untuk kontrol regional adalah 85% pada 5 tahun, sedang pada studi lain 50-90%.

Five years survival untuk tumor *low grade* dan *high grade* adalah 70-90% dan 20-30%. Kegagalan regional dan jauh sekitar 15-20% pada tumor dengan invasi perineural. Pohar *et al* menunjukkan bahwa usia merupakan faktor prognosis yang signifikan, pada usia > 55 tahun merupakan prognosis untuk *Cause-Specific Survival*. Chen *et al* menyatakan beberapa faktor yang berpengaruh pada kontrol lokal adalah stadium T, lokasi tumor, usia >60 tahun, status batas sayatan, invasi perineural dan tulang.

Mayoritas rekurensi didapatkan pada karsinoma mukoeplidermoid (24%), adenokarsinoma (17%), karsinoma sel asinus (14,4%), karsinoma adenoid kistik (10%), karsinoma pleomorfik adenoma (4.4%), karsinoma myoepitel (4,2%). Pada analisis multivariat menunjukkan beberapa faktor resiko kematian akibat kanker adalah ukuran tumor >4cm ($p<0,001$), KGB positif ($p=0,001$), histologi karsinoma adenoid kistik ($p=0,001$), tumor *high grade* ($p=0,02$), invasi perineural ($p=0,01$).

Prosedur terapi

1. Pembedahan

Pembedahan merupakan terapi utama pada karsinoma kelenjar parotis diikuti dengan radioterapi pasca operasi, kecuali pada karsinoma mucoepidermoid dan adenokarsinoma yang *low grade* yang dapat diterapi dengan pembedahan saja. Parotidektomi superficial merupakan pembedahan yang terpilih pada tumor parotis karena 90% tumor parotis terletak pada lobus superficial. Terapi pembedahan untuk tumor parotis dengan ekstensi ke lobus profunda yaitu dengan parotidektomi total, di mana seluruh kelenjar parotis dengan batas sayatan pada jaringan normal diangkat. Tujuan dari operasi ini adalah reseksi tumor seluruhnya dengan margin 5 mm. Analisis dari *Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group* menyatakan margin tumor 5 mm sehubungan dengan meningkatnya kontrol lokal, namun peneliti lain menggunakan margin 3 mm sebagai terapi standar. Bila ditemukan keterlibatan nervus facialis (40%) maka nervus tersebut juga diangkat pada waktu operasi, terutama pada karsinoma adenoid kistik, tetapi bila tidak ada keterlibatan nervus facialis sebelum operasi maka ahli bedah akan berusaha mempertahankannya. Bila didapatkan keterlibatan struktur di sekitarnya seperti pada dasar mulut dan lidah membutuhkan pembedahan radikal. Diseksi kelenjar getah bening leher dilakukan apabila secara klinis teraba. KGB leher level II merupakan lokasi tersering dan terdekat dengan *tail* kelenjar parotis.

Terapi pada karsinoma mucoepidermoid terutama tergantung pada stadium dan juga dipengaruhi derajat keganasan dan lokasi tumor. Pada stadium I dan II dapat dilakukan terapi pembedahan dengan parotidektomi dan preservasi nervus facialis, eksisi kelenjar submandibula, atau eksisi lokal kelenjar liur yang terlibat. Pada stadium III dan IV sering membutuhkan eksisi yang lebih radikal dan mungkin diperlukan intervensi tambahan seperti diseksi leher dan radioterapi pasca operasi. Sedangkan terapi untuk karsinoma adenoid kistik meliputi reseksi tumor diikuti radioterapi pasca operasi karena kecenderungan tumor ini untuk invasi perineural. Nervus facialis biasanya juga ikut diangkat namun diseksi leher tidak diperlukan karena jarang melibatkan kelenjar getah bening.

Komplikasi terapi pembedahan pada keganasan kelenjar parotis meliputi disfungsi nervus facialis permanen (5%) dan sindrom *Frey* (*gustatory flushing, sweating*, dan sindrom auriculotemporal).

2. Radioterapi

Radioterapi diberikan sebagai terapi primer pada kasus yang tidak dapat dilakukan operasi (*inoperable*) dan pada pasien yang tidak mau melakukan tindakan operasi. Radioterapi juga dilakukan pasca operasi pada tumor *high grade* seperti pada karsinoma adenoid kistik, karsinoma mucoepidermoid *high grade*, adenokarsinoma *high grade*, karsinoma sel skuamosa, metastasis pada KGB leher, ataupun kasus kekambuhan.

Tujuan pemberian radioterapi sebagai terapi kuratif (kombinasi setelah pembedahan) dan paliatif. Radioterapi sebagai terapi kuratif diberikan pada tumor yang *operable* dan pemberian radioterapi biasanya dilakukan pasca operasi, sedangkan sebagai terapi paliatif pada tumor kelenjar parotis yang *inoperable*

dengan metastasis jauh. Pada pasien yang lanjut usia / resiko tinggi operasi dengan adanya komorbid atau pada pasien yang menolak untuk dilakukan pembedahan dapat dilakukan radioterapi primer. Hosokawa *et al* melaporkan *5-year overall survival* dan *local control rates* adalah 65% dan 73% pada pasien karsinoma adenoid kistik yang dilakukan radioterapi primer. Walaupun pembedahan merupakan pilihan terapi, namun pada pasien dengan batas sayatan secara mikroskopis atau makroskopis positif, keterlibatan nervus facialis diperlukan radioterapi pasca operasi.

Indikasi radioterapi pasca operasi meliputi:

- Ukuran tumor > 4 cm (T3-T4)
- Histologi menunjukkan *high grade tumor*
- Letak tumor dekat sekali dengan saraf
- Tumor telah menyebar ke / berada di lobus profunda kelenjar parotis
- Tumor yang secara klinis *unresectable*
- invasi lokal seperti ke tulang, otot, limfovaskular, perineural, atau terdapat ekstensi ekstraparenkim atau dengan metastase KGB regional
- Pasca reseksi tumor, namun batas reseksi dekat dengan tumor (<5mm) atau masih ada residu tumor / batas sayatan positif, baik secara makroskopis ataupun ada tumor yang menempel pada nervus facialis
- Pada kasus kekambuhan tumor setelah re-reseksi tumor

Dapat dikatakan bahwa radioterapi diindikasikan pada semua kasus kecuali tumor ukuran kecil, *low grade* dan tidak ada invasi lokal, nodal, dan metastasis jauh. Spiro *et al* menggambarkan bahwa *Locoregional Recurrence Rate* pada keganasan kelenjar parotis yang dilakukan terapi pembedahan saja adalah 39%, dibandingkan dengan rekurensi lokal dengan pemberian radioterapi pasca operasi 21% sedangkan rekurensi regional hanya 10%. Studi dari Terhaard *et al* menyatakan bahwa radioterapi pasca operasi memperbaiki kontrol lokal 10 tahun secara signifikan dibandingkan operasi saja pada pasien dengan tumor T3-T4 (84% vs 18%), *close resection margin* (95% vs 55%), *incomplete resection* (82% vs 18%), penyebaran perineural (88% vs 60%). Kontrol lokal untuk 5 tahun dan 10 tahun adalah 94% dan 91%. Radioterapi pasca operasi juga secara signifikan memperbaiki kontrol regional pada pasien dengan keterlibatan KGB secara patologis (86% vs 62%).

3. Kemoterapi

Kemoterapi sebagai tindakan paliatif berperan pada stadium lanjut dan adanya metastasis. Sejak tahun 1981-1982 Cisplatin dipercaya sebagai obat kemoterapi utama. Saat ini digunakan kombinasi beberapa agen sitostatika selain Cisplatin yaitu Anthracycline, Paclitaxel, dan Vinorelbine. Kombinasi Cisplatin + Anthracycline / Vinorelbine dapat ditoleransi dengan respon komplit antara 7-18 bulan. Sedangkan kombinasi Cisplatin, Adriamycin / Epirubicin dan 5 Fluorouracil memiliki respon rate 37% dan 47% dibandingkan kombinasi Cisplatin + Bleomycin + Adriamycin.

Penggunaan kemoterapi pasca terapi lokoregional masih kontroversial. Triozzi *et al* menggunakan kombinasi Vincristine + Cyclophosphamide + Fluorouracil pada 14

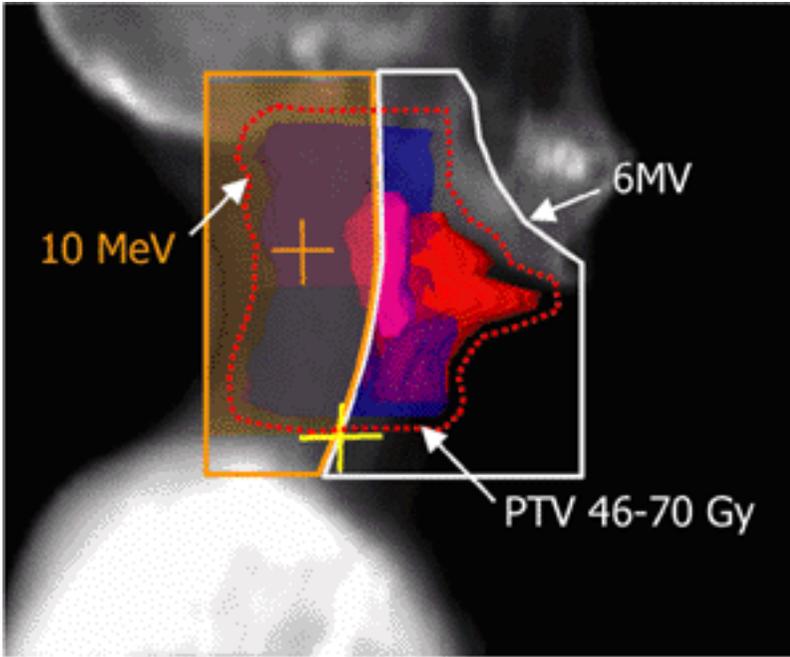
pasien karsinoma adenoid kistik pasca terapi lokoregional yang mendapatkan penurunan metastasis pada *follow up*.

Pada karsinoma adenoid kistik, terapi konkomitant kemoterapi dan radioterapi masih diteliti. Haddad *et al* meneliti 5 pasien karsinoma adenoid kistik *unresectable* yang dilakukan kemoradiasi dengan regimen Carboplatinum dan Paclitaxel sebagai terapi alternatif radioterapi dan atau operasi definitif. dibandingkan radioterapi saja. Hasilnya dengan *median follow up* 36 bulan (20-43 bulan) didapat kontrol lokal cukup baik namun 1 pasien mengalami metastasis jauh setelah 7 bulan terapi dan hidup hingga 20 bulan.

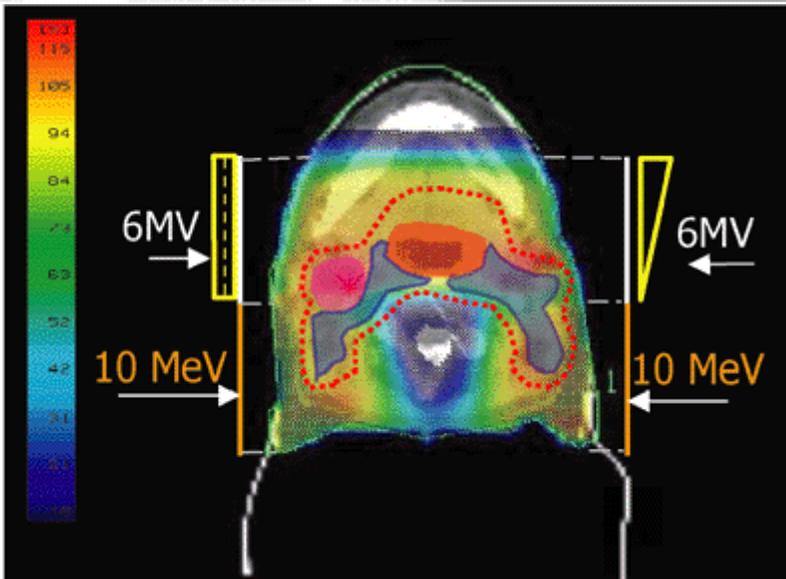
Studi terkini banyak mengevaluasi *molecular target* pada karsinoma kelenjar liur. Receptor tyrosine kinase (C-kit) diyakini mengekspresikan karsinoma kelenjar liur. Mutasi dari ekson 11 dan 17 meningkatkan aktivitas C-kit pada tumor (90% pada karsinoma adenoid kistik). Saat ini berkembang penelitian mengevaluasi efek klinis dari Imatinib Mexilate pada karsinoma adenoid kistik.

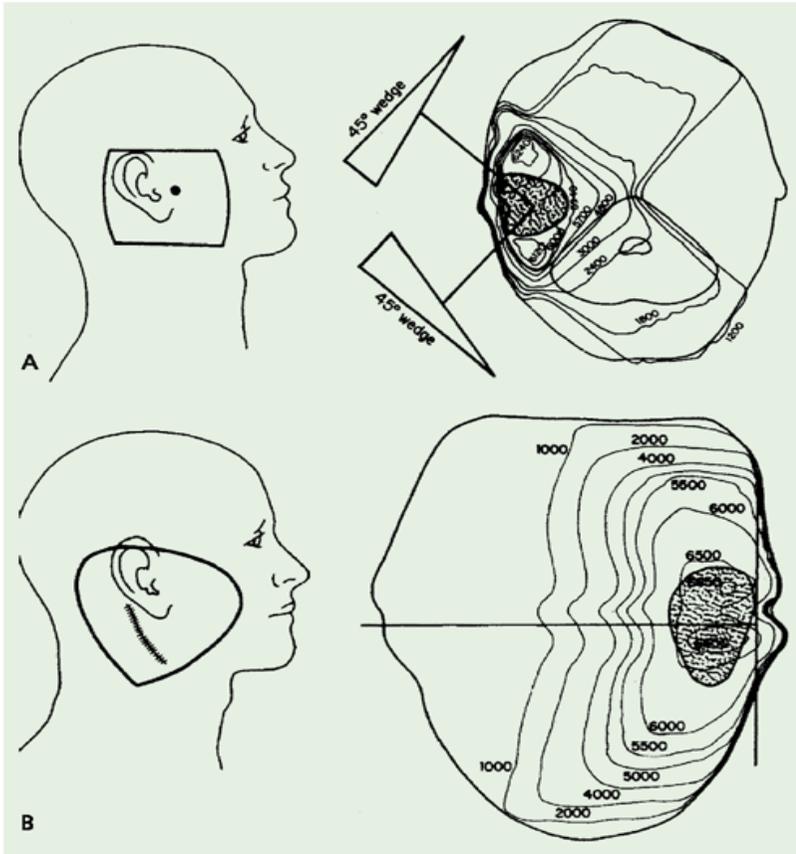
Kebijakan radiasi

- Target volume radiasi meliputi *primary tumor bed* dan adanya perluasan tumor secara patologis, seperti adanya invasi perineural, dan KGB. Pada radioterapi pasca operasi dilakukan delineasi keseluruhan kelenjar parotis ipsilateral dengan *Clinical Target Volume* (CTV) tergantung dari perluasan tumor dan kondisi pasca operasi. Daerah parafaring dan fossa infratemporal harus mendapat dosis adekuat. Apabila tumor terletak superficial atau adanya invasi ke kulit maka dapat digunakan bolus. Pada invasi perineural (karsinoma adenoid kistik) target volume meliputi *cranial nerve pathway* dan basis kranii.
- Dosis yang diberikan pasca pembedahan minimal 60 Gy dan pada batas sayatan positif dapat diberikan 66 Gy untuk meningkatkan kontrol lokal dan kesintasan hidup. Sedangkan pada kasus tumor *unresectable*, radiasi sebagai terapi definitif dapat diberikan hingga dosis 70 Gy.
- Dosis : untuk kasus-kasus jinak 50 – 54 Gy
 untuk kasus-kasus ganas 60- 66 Gy. Kgb 50 Gy.



Gambar kurva isodosis untuk kasus parotis





Pada kasus-kasus jinak maka target volumenya adalah hanya bed parotis saja. Pada kasus-kasus ganas maka selain bed parotis juga harus diradiasi kgb leher ipsilateral.

Batas-batas lapangan;

Kedalamannya biasanya 5 cm.

Harus dipasang pengganjal lidah agar mucosa mulut tidak terkena radiasi.

Radiasi diberikan dengan kombinasi electron(15-20 Mev) dan poton 6 MV.

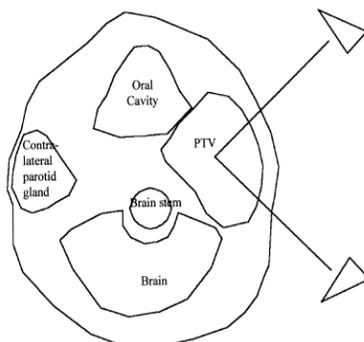
Batas superior; arcus zigomatikus atau lebih tinggi lagi atau batas scar operasi.

Batas anterior; tepi anterior dari m masseter.

Batas inferior; tiroid notch.

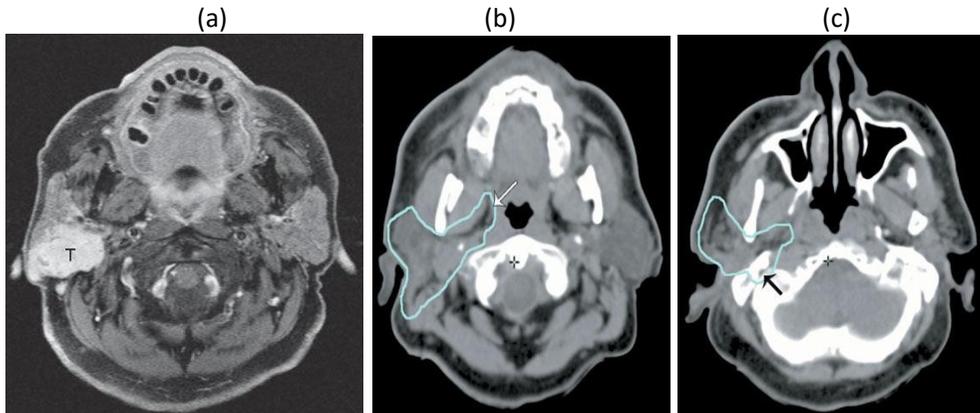
- Batas posterior; dibelakang prosessus mastoideus.
- Apabila dilakukan diseksi leher dengan adanya keterlibatan KGB yang positif maka dilanjutkan dengan radiasi KGB leher level I-V, namun tidak ada indikasi untuk dilakukan radiasi elektif KGB leher bilateral.
- Dosis yang direkomendasikan untuk KGB positif adalah 60 Gy (30 fraksi). Radiasi elektif pada leher dapat dipertimbangkan pada stadium T lanjut, beberapa tipe histologi, dan pada kasus kekambuhan dengan dosis 45-54 Gy.

- Radioterapi dapat diberikan dengan 3 teknik dasar yaitu dengan konvensional, *Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy* (3DCRT), dan *Intensity-Modulated Radiation Therapy* (IMRT).
- Pada teknik konvensional dapat digunakan *wedge pair technique*, dan *direct unilateral field* dengan kombinasi sinar foton dan elektron. Teknik pertama dapat memberikan dosis radiasi yang rendah pada kelenjar parotis kontralateral dan dengan foton energi tinggi dapat meminimalisir dosis pada kulit. Kerugian teknik ini adalah efek dari foton pada rongga mulut, batang otak, spinal cord dan dosis tinggi pada koklea.
- *Late effect* meliputi xerostomia temporer, nyeri pada rahang yang diradiasi, defisit pendengaran, dan alopecia.
- Pada *unilateral field* digunakan kombinasi sinar foton (4-6 MV) dan elektron (12-16 MeV), yaitu 80% dengan elektron dan 20% dengan foton. Diharapkan dengan kombinasi ini dapat menghindari kelenjar liur kontralateral, mengurangi mucositis, dan mengurangi efek kulit akibat sinar elektron. Radiasi dengan electron dan tangensial photon fields adalah teknik konvensional yang efektif untuk menghindari spinal cord dari dosis >45 Gy. Lapangan radiasi meliputi daerah pasca operasi dan *parotid bed* termasuk juga lobus profunda. Pada pemberian sinar elektron perlu dipertimbangkan dosis pada tulang pada lapangan radiasi. Bila diperlukan elektron energi tinggi diperlukan pada tumor primer maka dapat diberikan kompensator (bolus) untuk mengurangi kedalaman sinar.
- Efek samping yang mungkin terjadi meliputi mulut kering, mucositis, pendengaran berkurang, reaksi kulit dan fibrosis. Dengan teknik konvensional kurang diperhatikan heterogenitas jaringan sehingga bisa didapatkan dosis yang *underdose* dan *overdose*.
- Yarpalvi *et al.* membandingkan teknik-teknik radioterapi konvensional, ipsilateral *wedge pair technique* dengan sinar foton, *wedged* anteroposterior dan posteroanterior dan lateral technique dengan foton 6-MV, serta kombinasi dengan foton 6-MV dan elektron 16-MeV. (1:4 *weighted*). Ternyata kombinasi foton dan elektron merupakan teknik yang paling optimal karena homogenitas dosis pada target volume dan dosis pada jaringan normal sekitarnya.



Ipsilateral wedged-pair beam

- Pada radiasi dengan 3D CRT, batas lapangan radiasi untuk tumor parotis adalah:
 - Superior : arcus zygomaticus, atau lebih tinggi sesuai invasi tumor
 - Inferior : *thyroid notch*
 - Anterior : musculus maseter
 - Posterior : processus mastoideus
 - Medial : parafaringeal space
 - Lateral : meliputi scar operasi dan adanya massa yang teraba.
- Pada teknik dengan 3DCRT, diperlukan perencanaan radiasi dengan CT (atau MRI) untuk mendeteksi residual makroskopis dan limfadenopati. *Imaging* preoperatif dan diskusi dengan ahli bedah dan patologis sangat penting. Dengan teknik 3DCRT diharapkan dapat memberikan radiasi lebih konformal dan intensitas lebih homogen, serta *sparing* pada jaringan normal. Radioterapi umumnya diberikan adjuvan pasca operasi maka tidak ada GTV (*Gross Tumor Volume*) kecuali bila ditemukan residu makroskopis. CTV (*Clinical Target Volume*) meliputi *surgical bed* dan daerah kemungkinan residu mikroskopis. Batas medial minimal sampai vena jugularis interna, namun bila tumor mencapai lobus profunda daerah parafaring juga harus dimasukkan. Batas lateral dekat dengan permukaan kulit. Posisi parotis kontralateral dapat digunakan sebagai panduan untuk menentukan batas superior dan inferior pada CTV. Pada karsinoma adenoid kistik, CTV sebaiknya memasukkan juga nervus facialis hingga foramen stylomastoideus pada basis kranii. (gambar 4) Untuk PTV (*Planning Target Volume*) dapat ditambahkan 5 mm dari CTV karena adanya *uncertainty* target dan pergerakan pasien. *Hotspot* pada mandibula > 107% harus dihindari untuk mengurangi resiko osteoradionecrosis. Dosis tinggi pada temporomandibular joint (TMJ) juga harus dihindari untuk mengurangi resiko disfungsi TMJ dalam waktu lama dan trismus. Dosis pada koklea sebaiknya <50 Gy untuk mengurangi resiko *sensorineural hearing damage*



Gambar. Target volume untuk tumor adenoid kistik lobus profunda kelenjar parotis. (a) Axial T1-weighted contrast-enhanced MRI menunjukkan tumor primer (T). (b) Planning dengan CT menunjukkan CTV memasukkan daerah parafaring. (c) Axial planning CT slice dekat dengan basis kranii, perjalanan nervus facialis hingga foramen stylomastoideus (panah) termasuk dalam CTV.

- Karsinoma parotis tidak berdiferensiasi / karsinoma sel skuamosa dan kasus rekuren yang telah dilakukan diseksi leher, terutama lesi *high grade* mempunyai resiko penyebaran limfatik tinggi, oleh karena itu seluruh *drainage lymphatic* leher ipsilateral dimasukkan ke dalam target volume. Karsinoma adenoid kistik cenderung invasi ke perineural. Untuk lesi *low grade* radiasi elektif tidak dianjurkan sebab keterlibatan KGB leher rendah
- *Elective Nodal Irradiation* (ENI) masih kontroversial dilakukan, ada yang menyatakan harus dilakukan pada pasca operasi namun pendapat lain mengatakan hanya dilakukan apabila ada resiko tinggi keterlibatan KGB yang dapat diprediksi dari pemeriksaan histologi, derajat keganasan, dan ukuran tumor. Lokasi kekambuhan pada KGB yang tersering adalah pada KGB ipsilateral level II (*upper jugular*). Estimasi kegagalan pada KGB regional 5 tahun dan 10 tahun adalah 11% dan 13%. Lapangan radiasi untuk ENI meliputi KGB cervical (*upper, middle, dan lower jugular*) dan fossa supraclavícula. Dosis yang diberikan rata-rata 50 Gy dalam 5 minggu, untuk *gross disease* diperlukan dosis yang lebih tinggi. Lapangan radiasi supraclavícula adalah *single anterior field* dengan kedalaman 3 cm, dan diblok pada midline untuk melindungi spinal cord dan laring. Chen *et al* menggambarkan bahwa dari 131 pasien yang dilakukan ENI tidak ada yang terjadi *neck failure* dibandingkan 24 dari 120 pasien yang tidak melakukan ENI. Angka kejadian kekambuhan KGB pada 10 tahun adalah 0% dan 26% ($p=0,0001$). Terhaard *et al* menyatakan bahwa *10 years regional control* dengan radioterapi pasca operatif tanpa ENI adalah 93% pada NO. Keputusan pemberian ENI dapat dilihat dari evaluasi klinis stadium-N. Pemeriksaan PET/CT telah dikenal dapat mendiagnosis lebih akurat untuk menentukan stadium. Jeong *et al* melaporkan nilai diagnostik dari CT dan PET/CT pada kanker kelenjar liur *high grade*. PET/CT dapat memprediksi metastasis KGB lebih akurat dibanding CT (97,6% vs 86,0%, $p=0,01$).

- Perencanaan radiasi dengan IMRT menghasilkan distribusi dosis yang *highly conformal* dan mengurangi dosis pada organ normal di sekitarnya, seperti pada rongga mulut, koklea, otak, batang otak yang dekat dengan tumor. Batas dosis untuk kelenjar parotis kontralateral 26 Gy, rongga mulut 20 Gy, batang otak 45 Gy, koklea 40 Gy, dan otak 53 Gy. Dengan IMRT dapat memperbaiki distribusi dosis pada tumor sehingga meningkatkan kontrol lokal. *Mean dose* untuk 3DCRT dibandingkan IMRT untuk mastoid, meatus acusticus externus, kelenjar parotis kontralateral adalah 53 dan 43 Gy, 57 dan 51 Gy, 1 dan 9 Gy. Sedangkan dosis maksimum untuk koklea adalah 39 dan 32 Gy. Nutting *et al* membandingkan teknik radiasi antara konvensional, 3DCRT, *nine-field* IMRT, dan *four-field* IMRT. Baik teknik konvensional dan 3DCRT memberikan distribusi pada isosenter hampir sama namun pada basis kranii dengan 3DCRT dapat menghindari jaringan normal sehingga dosis pada koklea dapat dikurangi. Pada *nine-field* IMRT distribusi dosis hampir sama dengan bentuk PTV dan dosis pada koklea serta rongga mulut juga lebih rendah namun dosis pada kelenjar parotis kontralateral lebih tinggi, sedangkan *four-field* IMRT menjaga dosis pada kelenjar parotis kontralateral tetap rendah dan dapat diterima.

Faktor-faktor yang berpengaruh pada radiasi parotis

- Stadium berdasarkan TNM merupakan variabel independen terhadap lokoregional, metastasis jauh dan angka ketahanan hidup. Pada penelitian NWHHT tipe histologis merupakan prognostik yang independen. Ekspresi oncoprotein p53 pada kasus-kasus ganas lebih tinggi dari kasus-kasus jinak. Lebih jauh ekspresi p53 moderat dan tinggi berhubungan dengan metastasis jauh dan regional bila yang tidak berekspresi.
- *Vascular endothelial growth factor* secara bermakna berhubungan dengan ekspresi p53 dan ini sebagai faktor independen.
- Overekspresi HER-2/neu terdapat pada sepertiga kasus-kasus karsinoma mucoepidermoid dari penelitian terhadap 50 kasus parotis, penelitian dilakukan di *the University of Southern California*. Overekspresi merupakan pertanda buruknya prognosis.

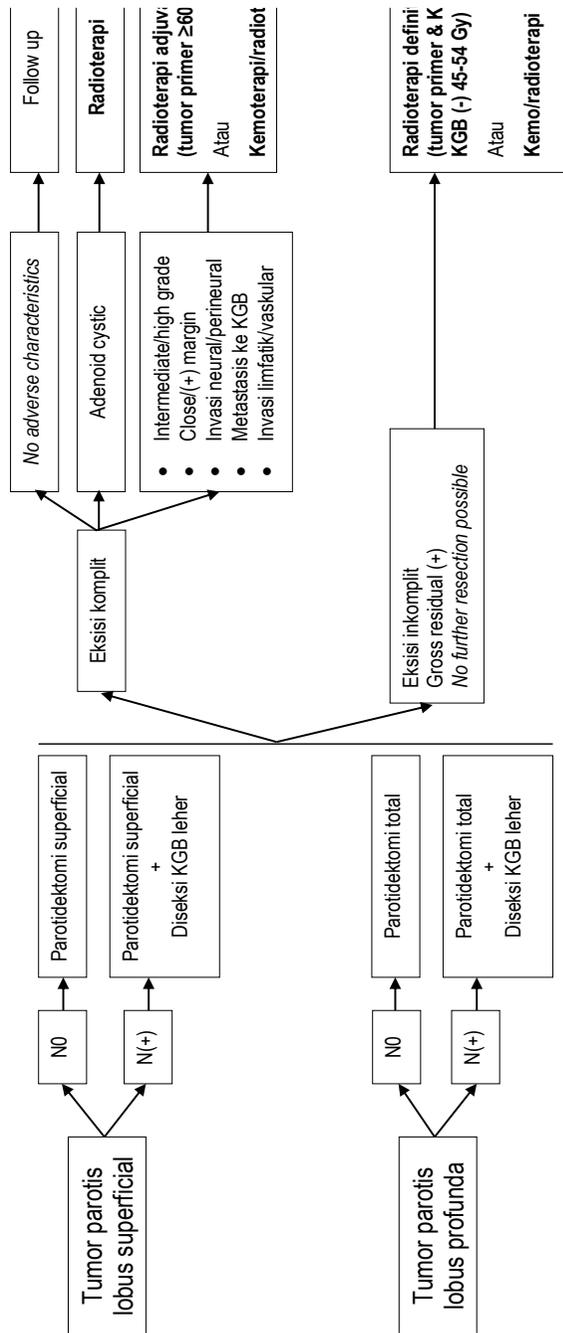
Daftar pustaka

1. Hansen Eric, Roach Mack. Handbook of Evidence-based Radiation Oncology 2nd edition. New York : Springer, 2010:165-176
2. Gomez Daniel, Hoppe Bradford, Wolden Suzanne et al. Outcomes and Prognostic Variables in Adenoid Cystic Carcinoma of The Head and Neck : A Recent Experience. Int. J.Radiation Oncology Biol.Phys. 2008; 70 (5):1365-1372
3. Ellis Harold. Clinical Anatomy A Revision and Applied for Clinical Students 11th edition. Massachusetts : Blackwell Publishing Ltd, 2006:289–291

4. Feig Barry, Berger David, Fuhrman George. The M.D. Anderson Surgical Oncology Handbook 4th edition. Philadelphia : Lippincott William & Wilkins,2006:163-165
5. Perez PA, Brady LW. Principles and Practice of Radiation Oncology 5th edition. Philadelphia: J.B Lippincott William & Wilkins , 2008:821–859
6. Brady LW, Jiade J.Lu. Radiation Oncology : An Evidence-Based Approach. Berlin. Springer,2008:61-72
7. Abraham J, Allegra CJ. Bethesda Handbook of Clinical Oncology. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins,2001:3-27
8. DeVita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer Principles & Practice of Oncology 8th edition : Cancer of the Head and Neck. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2008:867–872
9. Leibel SA, Phillips TL. Textbook of Radiation Oncology 2nd edition. Philadelphia : Saunders, 2004: 699–725
10. Som Peter M, Brandwein Margareth. Head and Neck Imaging 4th edition. St. Louis : Mosby, 2003:2005–2124
11. National Cancer Institute. Salivary Gland Cancer Treatment. <http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/treatment/salivarygland/HealthProfessional> last modified 24/10/2010
12. Eisele, DW, Johns, ME. Salivary Gland Neoplasms. In, Head & Neck Surgery-Otolaryngology, Ed, BJ Bailey. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins,2001:1279-1297.
13. Eom Keun-Yong, Wu Hong-Gyun, Kim Jae-Sung et al. Postoperative Radiotherapy for Parotid Gland Malignancy. J. Clin. Oncol. 2005;23(3):131-136
14. Koul Rashmi, Arbind Dubey, Butler James et al. Prognostic Factor Depicting Disease-Specific Survival in Parotid Gland Tumors. Int. J.Radiation Oncology Biol.Phys. 2007; 68 (3):714-718
15. Barrett A , Dobbs J, Morris S, Roques T. Practical Radiotherapy Planning 4th edition. London : Arnold 2009: 177-184
16. Bentel Gunilla. Radiation Therapy Planning. New York, The McGraw Hill,1992:310-313
17. Nutting Christopher, Rowbottom Carl, Cosgrove Vivian, et al. Optimisation of Radiotherapy for Carcinoma of The Parotid Gland : A Comparison of Conventional, Three-Dimensional Conformal, and Intensity-Modulated Techniques. Radiotherapy and Oncology 2001; 60:163-172
18. Chen Allen, Garcia Joaquin, Lee Nancy et al. Patterns of Nodal Relapse after /Surgery and Postoperative Radiation Therapy for Carcinomas of The Major and Minor Salivary Glands: What Is The Role of Elective Neck Irradiation? Int.J.Radiation Oncology Biol. Phys. 2007;67(4):988-994
19. Yaparpalvi Ravindra, Fontenla Doracy, Tyerech Sangeeta et al. Parotid Gland Tumors : A Comparison of Postoperative Radiotherapy Techniques Using Three Dimensional (3D) Dose Distributions and Dose-Volume Histograms (DVHs). Int.J.Radiation Oncology Biol. Phys. 1998;40(1):43-49

20. Noh Jae Myoung, Ahn Yong Chan, Nam Heerim et al. Treatment Result of Major Salivary Gland Cancer by Surgery With or Without Postoperative Radiation Therapy. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology* 2010;3(2):96-101
21. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancer Salivary Gland Tumor. V. I 2009. <http://www.nccn.org> last modified 13/11/2010
22. Cortesina G, Airoidi M, Palonta F. Current Role of Chemotherapy in Exclusive and Integrated Treatment of Malignant Tumours of Salivary Glands. *Acta Otorhinolaringol Italia* 2005;25:179-181
- Haddad Robert, Posner Marshall, Busse Paul et al. Chemoradiotherapy for Adenoid Cystic Carcinoma:Preliminary Result of an Organ Sparing Approach. *American Journal of Clinical Oncology*.2006;29(2):153-157

Karsinoma Parotis



ADENOMA HIPOFISE

Batasan dan uraian umum

- Adenoma hipofise terjadi pada 3-4 per 100.000 orang dan mempunyai persentase 10-12 % dari seluruh tumor intrakranial. Tumor berasal dari adenohipofisis dan bertumbuh lambat.
- 10 dari 15% tumor primer otak.
- 2,5:1 insidens (perempuan : laki-laki)
- Pada 70 % kasus, produksi hormon meningkat, terutama prolaktin, adenocorticotropic hormone (ACTH), atau kortisol, dan yang jarang thyroid-stimulatin hormone (TSH) atau gonadotropin. Lobus anterior memproduksi GH, PRL, ACTH, TSH, FSH, LH.
- Makroadenoma: $\geq 1\text{cm}$, mikroadenoma: $< 1\text{cm}$
- Tumor adenoma yang besar dapat mengakibatkan penekanan pada chiasma dan mengakibatkan gangguan penglihatan (seperti hemianopsia bitemporal) atau insufisiensi dari kelenjar sendiri, kira-kira 20% dari pasien menderita nyeri kepala.
- Beberapa tumor dapat berkembang ke arah lateral dan mengakibatkan penekanan pada struktur pembuluh darah (seperti sindrom sinus cavernosus) dan bisa mengakibatkan oftalmoplegia. Pertumbuhan ke arah hipotalamus sering mengakibatkan pelepasan hormon adenohipofisis dan bisa berakibat terjadinya panhypopituitarism.
- Adenoma hipofise telah diterapi dengan radiosurgery selama lebih kurang 40 tahun.
- Penatalaksanaan dari adenoma hipofise memerlukan pendekatan secara multidisiplin untuk menentukan terapi medis apa yang paling tepat terhadap pasien tersebut.
- Terapi yang bisa diberikan seperti terapi medis dengan obat-obatan, operasi, radioterapi dengan fraksinasi, dan radiosurgery, atau kombinasi dari yang tersebut diatas.
- Kebanyakan pasien mempunyai keluhan dengan gangguan visual, terutama dengan hemianopsia atau yang lebih berat, akan lebih baik jika diberikan tindakan operasi dekompresi terlebih dahulu. Prolaktinoma biasanya diberikan terapi medis dengan obat-obatan terlebih dahulu.
- *Stereotactic radiosurgery* adalah salah satu teknik untuk memberikan radiasi langsung secara akurat dan dengan dosis tinggi yang sesuai dengan bentuk target pada intrakranial yang didefinisikan dengan menggunakan pencitraan secara *stereotactic* untuk menciptakan respon radiobiologi yang diharapkan dimana juga sekaligus meminimalkan dosis radiasi ke jaringan normal sekitar dan diberikan hanya satu sesi atau fraksi.
- Penurunan dosis (*dose fall-off*) diluar target sangat tajam, jadi hanya target (tumor) dan jaringan normal yang terletak tepat disekitar tumor saja yang masuk dan ikut di dalam daerah yang mendapatkan dosis tinggi. Teknik ini memberikan kenyataan bahwa toleransi radiasi pada jaringan normal itu adalah tergantung volume yang terkena radiasi (*volume-dependent*). Dengan teknik ini resiko komplikasi untuk

setiap dosis radiasi yang diberikan terhadap jaringan normal dikurangi atau dieliminasi dimana yang biasanya termasuk di dalam volume radiasi yang kita berikan dengan teknik radioterapi konvensional.

- Kebanyakan adenoma hipofise dengan ukuran tumor yang kecil, dimana target volume bisa dipisahkan dari saraf mata, adalah kandidat yang baik untuk dilakukan radiosurgery. Beberapa data mengatakan SRS akan memberikan perbaikan yang lebih cepat dari abnormalitas terhadap tumor-tumor yang aktif secara hormonal dibandingkan dengan radiasi fraksinasi (waktu rata-rata untuk perbaikan 8,5 vs 18 bulan). Sheehan, dkk melaporkan 43 pasien yang diterapi SRS dengan menggunakan Gamma Knife untuk sindrom Cushing. 63% mendapatkan angka *free-cortisol* yang normal atau sedikit di bawah normal pada waktu rata-rata 12,1 bulan setelah SRS. Komplikasi yang diakibatkan oleh SRS untuk tumor-tumor hipofise sangat jarang. Dari 1300 pasien yang mendapat terapi *radiosurgery* untuk adenoma hipofise, 0.3% menderita kebutaan untuk sementara, 0.7% kehilangan setengah lapangan pandang, 0.9% sebagian defisit okulomotor.

Penetapan diagnosis

- Riwayat dan pemeriksaan fisik: sakit kepala, tes lapang pandang (bitemporal hemianopsia, deficit temporal superior, homonymus hemianopsia, skotoma sentral), deficit nervus sentral (keterlibatan sinus kavernosus), perubahan tidur/nafsu makan/prilaku (kompresi hipotalamus), abnormalitas pertumbuhan, intoleransi dingin atau panas.
- Pencitraan: MRI (potongan tipis dengan kontras) atau CT (cari destruksi tulang), survey skeletal jika diindikasi.
- Evaluasi endokrin komplet
 - Prolaktin
 - Basal GH, Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1), supresi glukosa, toleransi insulin, stimulasi TRH
 - ACTH serum, 17-hydroxycorticosteroids urin 24 jam dan free cortisol, supresi dexamethasone
 - Gonadal: LH, FSH, plasma estradiol, testosterone
 - Thyroid: TSH, T3, T4
 - Basal steroid plasma atau urin, respon cortisol terhadap insulin-induced hypoglycemia dan respon ACTH plasma terhadap metyrapone
- Akromegali=sakit kepala, perubahan tulang wajah/kepala/tangan, intoleransi panas, peningkatan berat badan. Diagnosis=GH >10ng/ml, tidak tersupresi dengan glukosa atau peningkatan IGF-1.
- Prolaktinoma=amenorea, infertilitas, penurunan libido, impotensi, galaktorea, PRL >20ng/ml
- Cushing's disease=hyperplasia adrenal bilateral, obesitas sentral, intoleransi glukosa, hirsutisme, osteoporosis. Diagnosis=peningkatan cortisol, tidak tersupresi dengan dexametason dosis rendah, supresi parsial dengan dexametason dosis tinggi, ACTH normal atau peningkatan moderat. Pada tumor adrenal, ACTH terdepresi.

Staging

- Tumor Pituitari digolongkan sesuai dengan fungsi endokrin dan luas anatomik. Ketika tumor diklasifikasikan secara klinis/persentasi endokrin, dikategorikan menjadi fungsional atau non fungsional berbasis pada aktivitas . Walaupun 2004 klasifikasi World Health Organization mengenali tumor dengan peningkatan serum FSH atau LH fungsional, tumor ini hampir selalu masuk di laporan tumor yang secara klinis nonfungsional. Hardy dan Vezina mengembangkan satu pencitraan/sistem klasifikasi berhubungan dengan pembedahan. Tumor dibagi ke dalam microadenomas (ukuran ≤ 1 cm) dan macroadenomas (ukuran > 1 cm) dan menggolongkan ke dalam lima golongan/nilai sesuai dengan tingkat dari perluasan atau erosi sella:
 - Grade 0 : Intrapituitary microadenoma dengan sellar tampak normal
 - Grade I : Sella berukuran normal (15 × 12 mm) dengan dasar asymmetry
 - Grade II : Pembesaran Sella dengan dasar utuh
 - Grade III : Erosi terlokalisir atau destruksi dasar sella
 - Grade IV : Erosi yang menyebar atau perusakan dari dasar
- Di sistem Hardy dan Vezina, perluasan suprasellar memerlukan secondary designation dengan jenis A (membengkak ke chiasmatic cistern) sampai D (perluasan ke temporal atau frontal fossae). Sistem ini memberikan derajat pentingnya keterlibatan otak, cavernous sinus, atau optic apparatus, yang mana semua mempunyai satu dampak signifikan terhadap keduanya, yaitu pemilihan dan efektivitas terapi. Untuk meneruskan menggambarkan tumor besar, beberapa penulis telah mendefinisikan entitas dari giant adenoma oleh ukuran tumor (> 40 mm) atau perluasan (di luar sella dan ruang suprasellar).

Hardy's radiographic classification for pituitary adenomas	
0:	Normal pituitary appearance
I:	Enclosed within the sella, microadenoma, <10 mm
II:	Enclosed within the sella, macroadenoma, ≥10 mm
III:	Invasive, locally, into the sella
IV:	Invasive, diffusely, into the sella
Hardy's grading schema for suprasellar extensions	
A:	0–10 mm suprasellar extension occupying the suprasellar cistern
B:	10–20 mm extension, elevation of the third ventricle
C:	20–30 mm extension, occupying the anterior third ventricle
D:	Greater than 30 mm extension, beyond the foramen of Monro, or Grade C with lateral extensions.

Klasifikasi patologi

Tumor timbul dari komponen neural kelenjar hipofise posterior (pituicytomas, gangliogliomas, atau choristomas) adalah jarang. Fitur Histopatologi adenoma hipofise sering tidak ada hubungan dengan perilaku tumor, dan keterkaitan klinis dari penggolongan mereka menjadi tipikal serta atipikal adenoma.

Prosedur terapi

Modalitas terapi:

- Terapi medik:
 - Bromokriptin untuk prolaktinoma, analog somatostatin dan pegvisomant (antagonis reseptor GH) untuk tumor yang mensekresi GH
- Bedah:
 - Dekompresi segera
 - Mikroadenoma
 - Reseksi maksimal yang aman untuk tumor *unresectable*, dapat menghasilkan normal tissue sparing yang lebih baik untuk memungkinkan SRS
- Radiasi, indikasi:
 - *Medically Inoperable* (terutama hypopituitarism), hipersekresi post-op yang persisten atau tumor besar dengan ekstensi ekstrasellar. Pertimbangkan SRS atau *fractionated stereotactic radiotherapy*.

Terapi dan *outcome* berdasarkan tipe tumor:

- *Nonfunctioning pituitary tumor:*
 - Bedah → observasi atau RT
 - 10-year DFS 90% (bedah+RT) vs. 80% (RT saja)
- *GH-secreting*
 - Bedah → observasi → RT 45 – 50Gy untuk elevasi GH rekuren, atau RT saja 45 – 50Gy untuk pasien inoperable
 - 10-year DFS 70 – 80% (bedah+RT) vs. 60 – 70% (RT saja)
- *Prolactin-secreting*
 - Observasi vs. terapi medic vs. bedah vs. RT, terapi disesuaikan berdasarkan gejala dan profil efek samping. 10-year DFS 80 – 90%
- *ACTH-secreting*
 - Bedah → observasi → RT 45 – 50Gy untuk elevasi ACTH rekuren. RT saja 45 – 50Gy untuk pasien inoperable. Bedah menghasilkan normalisasi hormone lebih cepat dibandingkan RT saja. 10-year remission rate 50 – 60%
- *TSH-secreting*
 - Agresif, selalu terapi dengan RT post-op
- *Histiocytosis X*
 - 5 – 15Gy dalam 3 – 8 fraksi

Tabel. Radiation dose plan for pituitary adenoma and total dose 5/5

Radiation	Dose at Target Volume	Chiasma and CN II	CN III–VI	Brain Tissue	Rest of Pituitary Gland/Hypothalamus
Radiosurgery	≥12–13 Gy for STH-secreting and all inactive adenomas	≤8 Gy	CN V ≤12 Gy, otherwise ≤15 Gy	≤10 mL with dose of >10 Gy	≤20 Gy maximum protection
Single-dose RT	≥15 Gy for all other adenomas				
Fractionated RT	SD 1.8 Gy, TD 45.0 Gy (microadenoma), 50.4 Gy (macroadenoma)	≤50 Gy: maximum protection!	≤60 Gy: maximum protection!	≤50 Gy brainstem. ≤60 Gy rest of brain	≤50 Gy maximum protection

CN, cranial nerve; RT, radiotherapy; STH, SD, single dose; TD, total dose.

Dosis

Tabel. Radiation Therapy Dosing Guidelines

TUMOR TYPE	SRT 1.8 Gy/fraction	SRS (optic chiasma ≤ 9 Gy)
Non-functioning	50.4 (45 – 50.4) Gy	15 (12 – 20) Gy to margin
Functioning	50.4 (50.4 – 54) Gy	25 (15 – 30) Gy to tumor margin

Tabel. *Key requirement for optimal stereotactic irradiation*

Requirement	Rationale
Small target/treatment volume	Reducing the volume of normal and target tissue irradiated to high doses improves tolerance
Sharply defined target	Can be treated with little or no extra margin of surrounding normal tissue and/or without unintentional under-dosage of the target (marginal miss)
Accurate radiation delivery	No margin of normal tissue needed for setup error and/or reduced chance of underdosing target
High conformality	Reduces the treatment volume to match the target volume
Sensitive structures excluded from target	Dose-limiting structures (such as optic chiasm, spinal cord) should be able to be defined and excluded from the target volume to limit the risk of radiation injury

Kebijakan radiasi

Radiasi eksternal konvensional

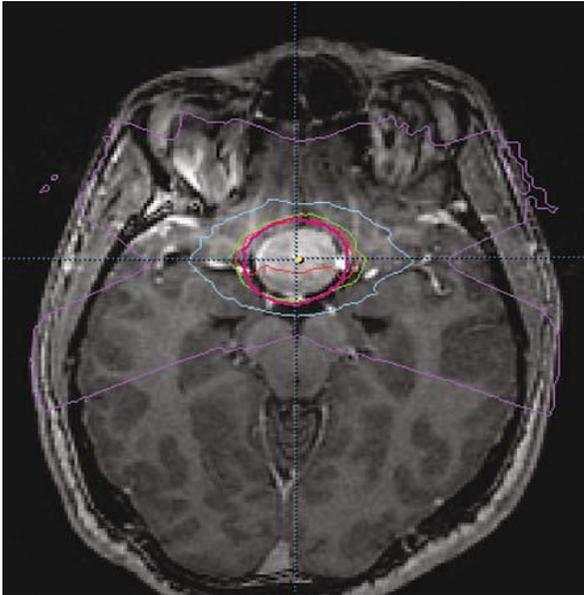
- Perencanaan 3D teknik direkomendasikan, menggunakan contrast-enhanced CT-based simulasi dan perencanaan terapi. MRI membantu menggambarkan GTV untuk adenoma hipofise dan harus bersinergi dengan simulasi CT. Perluasan margin dari GTV ke PTV tidak diperlukan. Dengan konvensional RT eksternal perencanaan teknik perluasan yang diperlukan kira-kira 1 cm untuk PTV.
- Dosis 45–54 Gy adalah direkomendasikan dengan dosis perfraksi 1.8 Gy, dengan tumor nonsecreting tipikal menerima 45–50.4 Gy dan secreting tumor menerima 50.4–54 Gy. Dosis <45 Gy sangat mungkin bisa menyebabkan relaps yang tinggi.

Radiosurgery

- Radiosurgery diterima dan dilakukan untuk kasus terpilih: khususnya lebih kecil, tumor yang secara gambaran radiologis tumor terlokalisir dengan baik dan punya ukuran (3 sampai 5 mm) dari optic apparatus dan mengurangi batas dosis ke chiasma optikus dan nervus optikus sampai < 8 sampai 10 Gy.
- Stereotactic radiosurgery adalah satu alternatif eksternal-terapi radiasi untuk adenoma hipofise (Grade B). Dosis yang ditentukan 10–30 Gy, tetapi dosis rata-rata dari kira-kira 16 Gy adalah batas yang telah ditunjukkan efektif, dengan dosis yang lebih tinggi sering diberikan untuk tumor fungsional (Level III).

Fractionated Stereotactic Radiation Therapy (FSRT)

- Fractionated stereotactic terapi radiasi (FSRT) menggunakan panduan stereotactic untuk memaksimalkan presisi dari radiasi dan meminimumkan PTV dengan demikian meminimumkan risiko dari kerusakan struktur normal.
- FSRT secara luas bisa diterapkan, meskipun untuk tumor besar yang meluas terkena pada optic apparatus. Berbagai teknik immobilisasi tersedia, mencakup noninvasive headframes, masker dengan menggigit dan standar masker termo-plastik. Teknik Image guidance sering digunakan juga dalam upaya memaksimalkan terapi.



Fractionated stereotactic radiation therapy plan for treatment of a pituitary macroadenoma

Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT)

- Target adenoma hipofise secara umum tidak menampilkan permukaan cekung yang signifikan. Target kecil dan tidak memerlukan dosing diferensial. Sebagai akibatnya, target adenoma hipofise tidak ideal untuk invers-planning IMRT. Hal ini adalah dibuktikan setelah dosimetrik dipelajari IMRT memperlihatkan conformality serupa ketika dibandingkan dengan noncoplanar konformal terapi. Penggunaan IMRT terbatas kepada tumor yang kadang-kadang besar, tumor tidak teratur.
- Dapat dilihat kemungkinan persentase terjadinya hipopituitarism berkisar 41% dalam 5 tahun (*Pollock and Carpenter*) dan 100% dalam 8 tahun (*Feight, dkk*).

Tabel. *Selected Series of Radiosurgery for Nonfunctioning Pituitary Adenomas*

Selected Series of Radiosurgery for Nonfunctioning Pituitary						
Author	Year	No. of patients	Mean dose (months)	Mean dose (Gy)	Tumor control (crude)	Induced hypopituitarism
Monkry et al	1999	31	21	13.8	97%	2 patients
Izawa et al	2000	23	30.1	19.5	95.6%	None
Sheehan et al	2002	42	31.2	16	98	None
Feigl et al	2002	61	55.2*	15*	94%*	100%, 8-y actuarial*
Petrovich et al	2003	56	41	15	100	4%*
Pollock & Carpenter	2003	33	Median 43	Median 16	97	41%, 5-y actuarial
Muacevic et al	2004	51	Median 21.7	Median 16.5	90%, 6-y actuarial	2 patients
Picozzi et al	2005	51	40.6	16.5	89.8%, 5-y actuarial	Not reported

*Of a larger series including functioning adenomas

Follow-up

- Pasca radiasi harus dilakukan cek-up rutin setiap 6 bulan untuk melihat lokal tumor dan adanya gangguan atau gejala terjadinya hipopituitarism akibat radiasi dan gejala-gejala gangguan penglihatan akibat efek radiasi terhadap n.optikus dan chiasma optikum.
- Pemeriksaan–pemeriksaan yang dilakukan seperti laboratorium lengkap serta hormonal (FSH, LH, Prolaktin, Estradiol, Progesterone, Growth Hormone Basal), pemeriksaan mata untuk lapangan pandang (Campimetry) dan imaging (CT-scan dengan kontras atau MRI).

Daftar pustaka

1. Chin LS, Regine WF. Principles and practice of stereotactic radiosurgery. NY: Springer; 2008.p.1-7, p.51-60.
2. Halperin, Edward C, Perez, et al. Perez and Brady's Principle and Practise of Radiation Oncology 5th ed: Stereotactic Radiosurgery and Radiotherapy. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins; 2008.p. 378-388.
3. Garcia-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo C, et al. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. Science 2003;300: 1155-1159.

4. Brady LW, Heilmann HP, Nieder MM, et al. Radiation oncology: An evidence- based approach. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.p.501-509.
5. Szeifert GT, Massager N, DeVriendt D, et al. Observation of intracranial neoplasm treated with gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg* 2002;97:623-626.
6. Brucker-Davis F, Oldfield EH, Skarulis MC, et al. Thyrotropin-secreting pituitary tumors: diagnostic criteria, thyroid hormone sensitivity, and treatment outcome in 25 patients followed at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:476–486.
7. Stafford SL, Pollock BE, Leavitt JA, et al. A study on the radiation tolerance of the optic nerve and chiasm after stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 1177-118.
8. Gerszten PC, Ozhasoglu C, Burton SA, et al. Cyberknife frameless stereotactic radiosurgery for spinal lesions: clinical experience in 125 cases. *Neurosurgery* 2004; 55: 89-98.
9. Caruso M, Shaw E, Davis D. Radiation treatment of growth hormone secreting pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(Suppl):121–122.
10. Choi JY, Chang JH, Chang JW, et al. Radiological and hormonal responses of functioning pituitary adenomas after gamma knife radiosurgery. *Yonsei Med J* 2003;44:602–607.

Adenoma Hipofise

