

Pengobatan Pilihan Terkini pada Sarkoma Stroma Endometrium Rahim

Current Treatment Options in Uterine Endometrial Stromal Sarcoma

Supriyatiningasih^{1*}, Burham Warsito²

¹Bagian Obstetri dan Ginekologi, Program Studi Pendidikan Dokter,
Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

²Subdivisi Onkologi Ginekologi, Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

*Email: supriyatiningasih_upi@yahoo.com

Abstrak

Sarkoma uteri adalah bentuk kanker uterus yang jarang. Terjadi pada wanita usia 40-60 tahun yang umumnya ditandai dengan prognosis yang buruk, rekurensi lokal yang tinggi dan metastasis jauh. Endometrial Stromal Sarcoma (ESS) terjadi sekitar 0,2% dari seluruh keganasan ginekologi. Pengobatan yang ditempuh meliputi operasi, radioterapi, kemoterapi dan terapi hormonal. *Randomized trials* yang menganalisis terapi-terapi tersebut memang terbatas dikarenakan jarangnyanya kasus ini, oleh karenanya standar terapi ESS sejauh ini belum ada. Untuk memperlihatkan gambaran mengenai berbagai alternatif terapi pada ESS, maka dilakukan penelusuran melalui Medline, Embase dan Cochrane Library. Makalah ini melaporkan kasus seorang wanita usia 32 tahun di RSUP Sardjito, Yogyakarta dengan ESS stadium II. Terapi awal menggunakan tamoxifen dan perfusi lokal cisplatin dengan hasil terjadinya progresifitas penyakit sehingga terapi ini dihentikan. Berikutnya, pendekatan terapeutik dengan menggunakan kombinasi doxorubicin dan ifosfamide sebanyak 2 siklus, yang kemudian dilanjutkan dengan terapi pembedahan. Lima tahun setelah operasi, pada pasien didapatkan remisi komplit. Oleh karena itu disimpulkan bahwa meskipun belum ada data yang didukung oleh penelitian *randomized trials*, kemoterapi pada kasus ESS lanjut maupun metastasis dapat memberikan peluang untuk selanjutnya dilakukan operasi dan memberikan remisi dalam jangka panjang.

Kata kunci: endometrium stroma sarkoma lanjut, kemoterapi, terapi hormonal, radioterapi, pembedahan

Abstract

Uterine sarcoma is a rare form of uterine cancer. Occur in women aged 40-60 years who are generally characterized by a poor prognosis, high local recurrence and distant metastasis. Endometrial Stromal Sarcoma (ESS) occurs approximately 0.2% of all gynecologic malignancies. Treatment to be taken include surgery, radiotherapy, chemotherapy and hormonal therapy. Randomized trials analyzing these therapies is limited due to the rarity of this case, therefore, so far no ESS the standard therapy. To show an overview of various alternative therapies in the ESS, then searching through Medline, EMBASE and the Cochrane Library. This study report the case of a woman aged 32 years in the department of Sardjito, Yogyakarta with stage II ESS. Initial therapy using tamoxifen and local perfusion of cisplatin with the progression of the disease so that therapy is discontinued. Next, a therapeutic approach using a combination of doxorubicin and ifosfamide as much as 2 cycles, followed by surgical therapy. Five years after surgery, the patients obtained complete remission. We therefore conclude that although there is no research data are supported by randomized trials, chemotherapy in cases of advanced or metastatic ESS can provide opportunities for further surgery and provide long-term remission.

Key words: endometrial stromal sarcoma, chemotherapy, hormonal therapy, radiotherapy, surgery

PENDAHULUAN

Sarcoma uteri adalah bentuk keganasan uterus yang jarang, meliputi sekitar 4% dari seluruh tumor uterus dan hanya sekitar 1% dari seluruh keganasan ginekologis. Terjadi pada 17 per satu juta wanita di Amerika Serikat dan biasanya ditandai oleh perkembangan tumor yang agresif dan secara keseluruhan prognosisnya buruk. Endometrial stromal sarcoma (ESS) kejadiannya sekitar 0,2% dari seluruh keganasan ginekologi dan tipe ini terdapat pada 15% kasus dari seluruh sarcoma uteri. Rata-rata usia kejadian saat diagnosis ditegakkan adalah 40-60 tahun. Oleh karena itu diperlukan strategi terapi yang efektif, tetapi data dari penelitian RCT masih terbatas dan hingga kini belum ada standar terapi.¹

Gynecology Oncology Group membagi sarcoma uteri dalam 5 kelompok utama kategori: mixed homologous and heterologous mullerian sarcoma, carcinosarcomas (CS), leiomyosarcoma (LMS), endometrial stromal sarcoma, dan berbagai tipe jarang yang lain pada sarcoma uteri. FIGO staging (*Federation International of Gynecology and Obstetrics*) juga dipergunakan pada sarcoma uteri, seperti pada keganasan korpus uteri.

Klasifikasi histologi dari sarcoma uteri didasarkan pada tipe sel cancerous dan asal sel. Tipe histologi sarkoma uteri yang paling banyak yaitu homologous seperti pada Endometrial stromal sarcoma (ESS) yang tumbuh dari elemen asal uterus seperti jaringan fibrosa, pembuluh darah ataupun pembuluh limfe. Tipe heterologous mengandung elemen jaringan non diferensiasi seperti otot rangka, cartilago dan tulang. Secara histologi sub tipe *high-grade* dan *low-grade* dari ESS dideskripsikan oleh Norris dan Taylor.¹ Sub tipe *low-grade* merupakan

tumor dengan perkembangan tumor yang menunjukkan vaskularisasi pleksiformis, konfigurasi mitosis yang jarang, sitologi atipia ringan dengan gambaran 10 sel mitosis per 10 LPB (Lapang Pandang Besar), akan tetapi sub tipe ESS dengan lebih dari 10 sel mitosis per 10 LPB saat ini sudah ditemukan. Disamping itu, gambaran histopatologi dan berbagai faktor lain seperti prosentase sel dalam fase S atau gambaran DNA diploid dilaporkan juga berhubungan dengan *lowgrade* ESS. Kekambuhan biasanya terjadi beberapa tahun setelah *initial treatment*. Pada beberapa laporan kasus, gambaran metastasis pada tulang dan paru-paru muncul lebih dari 25 tahun setelah pertama kali ditegakkan diagnosis ESS. Akan tetapi berdasarkan studi literatur baik jumlah mitosis ataupun sitologi atipik tidak mengindikasikan hubungan rekurensi maupun kematian karena tumor. Sub tipe *high-grade* yang memiliki diferensiasi buruk, menunjukkan sedikit vaskularisasi pleksiformis, konfigurasi mitosis atipik yang banyak dengan lebih dari 10 sel mitosis/LPB dan menunjukkan sitologi atipik. Pada pemeriksaan dengan *Flow-cytometric* didapatkan pola DNA *aneuploid* dengan prosentase sel fase S yang tinggi. Pasien dengan penyakit pada stadium awal yang terbatas pada uterus memiliki harapan hidup 2 sampai dengan 5 tahun sekitar 50%. Periode bebas penyakit secara bermakna ditunjukkan oleh sub tipe *low-grade* dibandingkan sub tipe *high-grade* ESS.²

Grade histologi dan penyebaran penyakit yang ditemukan saat diagnosis ditemukan merupakan *prognostik factor* yang paling penting.³ Hal ini memberikan dugaan bahwa *low-grade* dan *high-grade* ESS memiliki latar belakang biologi tumor dan *clinical behaviour* yang berbeda.

Saat ini, terdapat trend untuk mengubah klasifikasi *high-grade* ESS ke dalam *undifferentiated endometrial sarcoma* dan terminologi ESS hanya digunakan pada kasus *low-grade* stromal sarkoma saja.

Tujuan penulisan karya ilmiah ini adalah untuk memberikan gambaran mengenai berbagai pilihan terapi pada ESS terutama pada stadium lanjut yang meliputi pembedahan, radiasi dan atau kemoterapi dan terapi hormonal berdasarkan penelusuran bukti-bukti ilmiah terkini.

LAPORAN KASUS

Seorang wanita usia 32 tahun datang ke rumah sakit dengan keluhan nyeri abdomen dan nyeri sakroiliaka yang menjalar kearah kedua tungkai. Tidak ada defisit neurologi yang ditemukan. Dia sebelumnya terdiagnosis ESS *low-grade* di uterus, setelah dilakukan histerektomi vaginal karena mioma uteri dan menometrorrhagia yang hebat dengan anemia berat 6 bulan sebelumnya. Setelah 3 kali persalinan per vaginal, dia memilih dilakukan histerektomi vaginal dibandingkan yang lainnya, dibandingkan pilihan konservatif yang lainnya. Tumor secara patologi diklasifikasikan menurut FIGO sebagai stage II dengan ekspresi reseptor estrogen yang tinggi dan lebih dari 3 sel mitosis/10 LPB. Estrogen reseptor negatif.

Manajemen yang diberikan meliputi terapi endokrin dengan tamoxifen 20mg/hari dan analgesia. MRI abdominal menunjukkan adanya massa pada dinding pelvis sebelah kanan, transisi rekto-sigmoid dan otot iliaka, demikian pembesaran supravesikal dan masa perivesikal. CT scan pada thorax memberikan petunjuk adanya 3 nodul kecil pada lobus pulmonal sebelah bawah, sangat curiga

adanya pulmonal metastasis. Untuk mengeksplorasi kemungkinan intervensi bedah, maka pemeriksaan ginekologi dibawah anestesi umum dilakukan. Pada pemeriksaan bimanual, ditemukan tumor yang tidak dapat digerakkan dan melekat pada dinding pelvis sebelah kanan akan tetapi tidak melekat pada dinding pelvis sebelah kiri. Pada inspekulo, didapatkan hasil yang intak pada mukosa vagina, akan tetapi teraba tumor yang rapuh pada perbatasan dinding vagina. Pada pemeriksaan USG transvaginal tampak suatu massa besar yang solid, dengan massa kistik pada seluruh ruang pelvis. Tidak ditemukan adanya asites. Pemeriksaan USG rektal curiga adanya infiltrasi ke rektum dan dari pemeriksaan urologi dengan sistoskopi memperlihatkan adanya infiltrasi kearah kandung kemih. Atas dasar permintaan pasien dan karena kurangnya standar terapi, kami memutuskan untuk memberikan kemoterapi dan melakukan pembedahan jika tumor memberikan respon terhadap kemoterapi. Karena *angiography* menunjukkan suplai pembuluh utama berasal dari arteri iliaka interna, maka kami pertama kali mencoba untuk menggunakan perfusi lokal dengan cisplatin 60 mg. CT scan abdomen menunjukkan penyakit yang progresif dalam 1 bulan setelah terapi. Langkah kedua, mencoba menggunakan terapi sitostatik dengan doxorubicin 30 mg/m² dan isofosfamide 3000 mg/m² setiap 3 minggu. Efek samping neurologi muncul seperti parestesi pada extremitas, dan selama pengobatan pasien mengalami somnolen dalam jangka waktu yang panjang, ditambah berbagai efek samping lain yang sering muncul seperti mual, muntah dan diare. Tiga minggu setelah pemberian kemoterapi yang kedua, metastasis pulmonal tidak terdeteksi lagi, dan tampak regresi yang sangat

signifikan dari masa tumor di bagian pelvis. Secara klinis, pasien dilaporkan rasa sakitnya berkurang. Satu tahun setelah diagnosis awal ditegakkan, dilakukan terapi pembedahan, dengan melakukan laparatomi melalui insisi linea mediana, dilanjutkan eksisi terhadap massa tumor yang terdapat di sisi kanan dinding pelvis, pengangkatan sebagian arteri iliaka kanan dan vena kemudian menggantinya dengan tranplantasi *autologous patch*, sistektomi, rekonstruksi kandung kencing dengan *ileum conduit*, reseksi parsial pada ureter kanan, kolpektomi parsial, dan apendektomi. Gambaran histologi menunjukkan diagnosis ESS *low-grade* telah menginvasi kandung kencing, vagina bagian distal dan sekitar jaringan lunak di daerah pelvis bagian bawah. Massa tumor dapat di reseksi secara keseluruhan sampai dengan tepi bebas tumor. Sejauh ini pemeriksaan klinis secara berkala dan CT scan abdomen menunjukkan bahwa tidak ada gejala ataupun tanda kekambuhan.

DISKUSI

Penatalaksanaan sarkoma uteri sesuai dengan jika sarcoma jaringan lunak muncul pada bagian tubuh yang lain.¹ Beberapa *guideline* mengenai terapi sarkoma uteri sudah dikeluarkan, tetapi karena jarang penyakit ini, maka rekomendasi umumnya berdasarkan penelitian *non-controlled series*, jumlah pasien yang sedikit dan berbeda tetapi dengan tetap mengkombinasikan *subtype* histologi dari sarcoma uteri.

Pembedahan. Tidak diragukan lagi bahwa pembedahan adalah satu-satunya pilihan terapi kuratif pada ESS. *National Cancer Institute* menyarankan pembedahan sebagai diagnosis, staging dan terapi.³ Abdominal histerektomi, bilateral salpi-

ngooforektomi, eksplorasi cavum abdomen, selektif limfadenektomi pelvis dan para-aorta dan reseksi seluruh tumor yang terlihat, yang kemudian diikuti dengan radiasi pelvis atau kemoterapi telah direkomendasikan untuk sarkoma uteri stadium I-III.³ Reseksi tumor radikal adalah faktor terpenting dalam pengobatan sarkoma uteri, dan pembebasan tepi jaringan dari tumor saat operasi pertama memiliki prognosis yang bermakna selain *grade* tumor ataupun ukuran tumor.

Pembedahan lanjut atau radikal, khususnya limfadenektomi radikal, saat ini masih kontroversi didiskusikan dan kelihatannya yang masih penting dipertimbangkan adalah tipe histologi dari tumor.⁴ Data terakhir menunjukkan bahwa angka keterlibatan limfonodi pada Endometrial stromal sarcoma mungkin lebih tinggi dari yang diperkirakan. Sebuah retrospektif analisis menunjukkan metastase limfonodi pada 5 dari 15 pasien yang dilakukan limfadenektomi pada *low-grade lymphadenectomy*.^{1,2,3}

Pada laporan yang lain tidak mendukung hasil tersebut, karena hasilnya tidak ada keterlibatan limfonodi yang terlihat pada ke-tujuh pasien dengan ESS yang dilakukan limfadenektomi. Secara umum, sepertiga sampai setengahnya pasien mengalami rekurensi setelah pembedahan, dan memiliki korelasi antara pembedahan radikal dan rekurensi juga terjadi setelah 5 tahun periode bebas penyakit¹. Beberapa peneliti berargumentasi tingginya rekurensi mungkin berhubungan dengan metastase limfonodi yang tersembunyi dan pasien dengan ESS selayaknya dilakukan limfadenektomi radikal.⁵ Kita tidak melakukan limfadenektomi pada pasien tersebut karena limfadenektomi tidak memberikan keuntungan yang bermakna pada Endometrial stromal sarcoma yang lanjut pada saat akan dilakukan

pengobatan. Ditambah lagi tidak ada bukti keterlibatan limfonodi baik saat dilakukan CT scan maupun saat dilakukan eksplorasi abdomen pada pembedahan.

Radioterapi. Keuntungan pemberian *adjuvant* terapi setelah pembedahan masih belum jelas, tetapi suatu studi *nonrandomized* memperlihatkan keuntungan dan meningkatkan *local control* setelah dilakukan radioterapi.⁶ *The European Organization for Research and Treatment of Cancer* telah meneliti 224 kasus dengan seluruh tipe histology dari sarkoma uteri untuk dilibatkan dalam penelitian *randomized trial*. Termasuk didalamnya 103 LMS, 91 CS, dan 28 ESS. Pasien-pasien tersebut dilakukan randomisasi kedalam kelompok yang mendapatkan radioterapi atau hanya dilakukan observasi setelah pembedahan. Tidak terdapat perbedaan pada *overall survival* ataupun *disease-free survival*, akan tetapi terdapat perbedaan secara bermakna dimana terjadi peningkatan *local control* pada pasien-pasien yang dilakukan radiasi. Pada *noncontrolled studies* yang lain dilaporkan pemberian *adjuvant* radioterapi merupakan instrument pengobatan yang efektif dalam meningkatkan *local control* dan *5-year overall survival* pada penderita sarkoma uteri. Bahkan pada pasien stadium lanjutpun, dilaporkan memberikan keuntungan.^{1,5,6} *The National Institute* merekomendasikan pemberian *adjuvant* radioterapi pelvis setelah pembedahan untuk sarkoma uteri grade I-III. Untuk sarkoma uteri grade IV tidak direkomendasikan pemberian radioterapi, tetapi kemoterapi sistemik disarankan. *The National Comprehensive Cancer Network* merekomendasikan radioterapi untuk semua sarkoma uteri yang masih dapat dioperasi pada *stage* I dan II kecuali pada pasien-pasien dengan *low-grade* ESS. Untuk

high grade ESS, kemoterapi *adjuvant* disarankan jika limfonodi para aorta ditemukan positif. Jika limfonodi ini tidak terlibat, pemberian *adjuvant* radioterapi direkomendasikan.^{3,4,5}

Berdasarkan ESS, hanya ada satu seri penelitian yang memfokuskan pada populasi yang lebih besar meliputi 21 wanita penderita ESS. Sebelas pasien dengan penyakit *stage* I, satu orang dengan *stage* II dan lima orang dengan *stage* III. Empat pasien dengan *stage* IV atau dengan penyakit yang rekuren. Umumnya pasien adalah dengan tumor *grade* 3. Lima belas wanita mendapatkan *adjuvant* radioterapi setelah pembedahan. Dua wanita mendapatkan hanya terapi pembedahan. Seluruh tak-siran dan *disease-specific survival rate* adalah 63,4% dan 80,9% setelah 5 tahun dan 52,8% dan 80,9% setelah 10 tahun. *Local control rate* keseluruhan adalah 93,8% setelah 5 tahun. Empat pasien yang mendapatkan terapi paliatif memperlihatkan respon sebagian. Peneliti membandingkan hasil mereka terhadap data yang sudah dipublikasikan, memperlihatkan bahwa kombinasi pembedahan dan radioterapi pada sarkoma uteri dapat lebih meningkatkan *5-year survival rate*. Mereka menyimpulkan bahwa pembedahan dan *adjuvant* radioterapi adalah strategi pengobatan yang paling efektif pada pasien dengan ESS oleh karena adanya *local control* yang baik pada seluruh *stage* sarkoma uteri dan lebih spesifik lagi akan memberikan hasil yang lebih baik pada stadium dini.

Kemoterapi. *Early stage disease.* Terdapat kekurangan literatur mengenai kemoterapi pada ESS. Sebuah *randomized trial* dari *Gynecology Oncology Group* pada penyakit stadium dini dimana membandingkan *adjuvant* kemoterapi doxorubicin dengan tidak diberikan pengobatan setelah pembedahan.

dahan pada 156 pasien dengan sarkoma uteri stage I dan II dengan berbagai tipe histologi, dimana 12 pasien dengan ESS termasuk didalamnya. Didapatkan *median survival rate* adalah 55 bulan pada kelompok kontrol dan 73.7 bulan pada kelompok kemoterapi, hal ini menunjukkan perbedaan akan tetapi tidak bermakna secara statistik. *Response rate* berdasarkan sub tipe histologi sel tidak di evaluasi lebih lanjut.

Advanced stage disease. Didapatkan tiga *randomized controlled trial* yang membandingkan *single agent* dan kombinasi pada sarkoma uteri lanjut.^{1,2,3} Ditambah 24 studi prospektif phase II yang telah dipublikasikan. Dua diantaranya memberikan hasil pada seluruh sub tipe histologi dari sarkoma uteri. Satu dari Sutton *et. al.* (1992),⁷ yang hanya terdiri dari pasien dengan sub tipe CS dan ini tidak termasuk dalam yang didiskusikan dalam tulisan ini. *Randomized controlled trial* yang dilakukan oleh Muss *et. al.* (1985),⁸ membandingkan antara yang hanya menggunakan doxorubicin vs doxorubicin yang dikombinasikan dengan cyclophosphamid pada 104 pasien yang menjalani *first-line* kemoterapi pada sarkoma uteri rekuren maupun sarkoma uteri lanjut. Hasil pengamatan didapatkan *response rate* keduanya mencapai 19% dan tidak terdapat peningkatan bermakna pada *median survival* (11,6 vs 10,9 bulan). Didapatkan efek samping yang bermakna pada penggunaan secara kombinasi.

Randomized control trial kedua dilakukan oleh Omura *et. al.* (1983),⁹ yang membandingkan doxorubicin dengan doxorubicin dengan carbazine untuk pengobatan *first* dan *second-line* pada *advanced* ataupun sarkoma uteri lanjut. Delapan wanita dengan ESS menerima doxorubicin dan tujuh wanita mendapatkan kombinasi terapi. Pasien de-

ngan sub histologi CS dan LMS yang secara acak mendapatkan terapi kombinasi memberikan hasil yang bermakna lebih tinggi dalam hal *overall response rate* (P 0.05), CS 23% vs 10% dan LMS 30% vs 25%). Tidak ada keuntungan baik dalam hal *progression free analysis* (3,5 vs 5,5 bulan) ataupun dalam *overall survival* (7,7 vs 7,3 bulan) diantara keduanya. Pada analisis sub grup mengenai *response rate* ESS dilaporkan secara terpisah (lihat Tabel 1,2). Sebagai perbandingan, Berchuck *et. al.* (1988),¹⁰ melaporkan hasil dari penelitian *noncontrolled* dari Memorial Sloan-Kattering Cancer Center mengobservasi 50% *response rate* pada pasien yang diberikan doxorubicin pada 10 pasien dengan ESS rekuren. Pada penelitian *nonrandomized* juga memperlihatkan respon yang diharapkan dengan menggunakan kombinasi doxorubicin.

Untuk ESS, tidak ada RCT yang didapatkan, akan tetapi satu studi prospektif GOG fase II yang dilakukan Sutton *et. al.* (1996),⁷ telah dipublikasikan. Dua puluh satu pasien yang diberikan kemoterapi pada pasien yang lanjut, rekuren, maupun ESS metastasis yang diobati dengan isofosfamid 1,5 g/m², setiap hari sampai dengan 5 hari setiap 3 minggu (diturunkan sampai 1,2 g/m² pada pasien yang sebelumnya telah dilakukan radioterapi). Tiga pasien mendapatkan respon komplit dan empat mendapatkan respon parsial dengan *overall response rate* 33,3%. Durasi respon adalah 1,4-14,9 bulan (median 3,7 bulan). Durasi respon dari ke-3 responder yang komplit adalah 1,4,5.1 dan 7.5 bulan (Tabel 1,2). Peneliti mengemukakan bahwa isofosfamide adalah terapi aktif pada chemoterapy ESS yang metastasis maupun rekuren.^{1,11}

Disamping hasil-hasil tersebut, berbagai *case report* dan studi retrospektif yang meliputi sejumlah

kecil pasien juga telah dipublikasikan. Regimen kemoterapi yang menggunakan carboplatin dan paclitaxel ataupun adriamycin, cisplatin dan ifosfamide telah sukses digunakan dalam beberapa kasus tunggal ESS.³

Beberapa peneliti menyarankan penggunaan terapi oral dengan etoposide untuk stabilisasi penyakit jangka panjang. Dalam beberapa laporan regimen kemoterapi berupa 5-fluorouracil telah gagal memberikan respon. Studi evaluasi secara retrospektif yang diperoleh dari *Cancer Registry of Norway* dari tahun 1956 sampai 1992 dengan 1042 pasien memperlihatkan tidak ada perubahan secara statistik dalam hal *5-year survival rate* setelah diperkenalkannya kemoterapi dalam pengobatan sarkoma. Dalam analisis ini terlihat bahwa pasien dengan ESS memiliki prognosis yang baik dari yang lainnya dengan tipe histologi yang lain. Karena ESS diketahui memiliki respon terhadap kemoterapi dan remisi komplit secara klinis telah diperlihatkan, maka kami membuat suatu upaya pengobatan dengan menggunakan perfusi lokal dengan cisplatin. Setelah diobservasi tidak didapatkan respon, kami mengubah regimen terapi menggunakan doxorubicin dan ifosfamide, kelihatannya regimen ini memperlihatkan hasil yang menjanjikan dari studi-studi yang sudah dilakukan. Data mengenai terapi *neoadjuvant* pada ESS masih sangat terbatas. Satu kasus yang dipublikasikan dimana pada kasus ESS *low-grade* yang *inoperable* telah dapat diobati dengan sukses dengan 2 dosis depo-lupron 7.5 mg, dan megace, 160 mg/hari dimana obat ini akan melumatkan massa tumor sehingga memudahkan saat dilakukan pembedahan reseksi.^{6,12}

Pada kasus yang dilaporkan, pembedahan hanya memungkinkan dilakukan setelah kemoterapi

dapat mengecilkan massa tumor dan diyakini akan memudahkan saat dilakukan pembedahan.⁶ Ditambahkan pula, metastase pulmonal memperlihatkan respon yang komplit setelah pemberian 2 siklus kemoterapi.

Terapi hormonal. ESS *low-grade* dilaporkan memiliki kecenderungan pertumbuhan yang lambat dan *survival* jangka panjang setelah dilakukannya tindakan reseksi. Penyakit kadang kambuh secara local setelah *disease-free interval* yang panjang.^{1,4,5,6,12} Meskipun demikian, terapi *maintenance* jangka panjang akan bermanfaat. Kedua tipe ESS memiliki reseptor *steroid like estrogen* dan reseptor hormon progesteron. Oleh karena itu, terapi dibuat dengan mencoba menggunakan hormonal. ESS *low-grade* memiliki median reseptor estrogen lebih tinggi dibandingkan dengan ESS *high-grade*. Berbeda dengan kanker payudara, maka keberadaan reseptor hormonal bukanlah merupakan indikasi untuk menilai respon yang dapat diprediksikan terhadap terapi hormonal. Pada suatu *noncontrolled study*, respon terhadap terapi hormonal dilaporkan hanyalah 1 dari 28 pasien dengan status reseptor hormonal yang positif, oleh karena itu hingga saat ini terapi hormonal masih menjadi diskusi yang kontroversi.¹² Oleh karena masih jarangny kasus ESS, maka hanya sedikit *case series* yang dipublikasikan. Terapi mencoba meliputi penggunaan terapi *adjuvant* dan untuk yang rekuren atau penyakit lanjut menggunakan tamoxifen, aromatase inhibitors, progrestin atau analog *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) yang telah sukses pada beberapa kasus tunggal. Pada penyakit yang rekuren, terapi hormonal direkomendasikan pada pasien dengan ESS *low-grade*, meskipun kelihatannya kemoterapi lebih tepat untuk pasien dengan ESS *high-grade*.

Meskipun tanpa terapi, regresi spontan dari metastasis ESS telah dilaporkan (satu kasus dengan pulmonal metastasis regresi terjadi 33 bulan setelah diagnosis pertama dibuat). HRT (*Hormone replacement therapy*) tidaklah direkomendasikan dan akan menyebabkan terjadinya rekurensi pada pasien dengan *hormone responsive tumor* seperti yang terdapat pada pasien ESS. Pada satu analisis retrospektif terhadap 10 pasien dengan ESS *low-grade*, akibat HRT terhadap penyakit yang stabil dilaporkan ada 3 kasus.¹²

SIMPULAN

Pada ESS (endometrial stromal sarcoma) stadium lanjut tidak ada terapi yang direkomendasikan berdasarkan *randomized trial* yang ada. Pada kasus ini, regimen kemoterapi yang dapat diberikan pada ESS stadium lanjut terdiri dari ifosfamide dan doxorubicin yang memberikan respon baik pada sebagian masa tumor, memberikan remisi komplit dari metastasis pulmonal dan dapat dilakukan pembedahan kuratif jika memungkinkan. Tidak didapatkan bukti adanya kekambuhan yang terjadi dalam 6 tahun setelah ditegakkan diagnosis pertama kali dan 5 tahun setelah dilakukan pembedahan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Norris H.J., Taylor H.B. Mesenchymal Tumors of the Uterus. I. A Clinical and Pathologic Study of 53 Endometrial Stromal Tumors. *Cancer*. 1966; 19 (6): 755-66.
2. Sagae S., Yamashita K., Ishioka S., Nishio-ka Y., Terasawa K., Mori M., et. al. Preoperative Diagnosis and Treatment Results in 106 Patients with Uterine Sarcoma in Hokkaido, Japan. *Oncol*. 2004; 67 (1): 33-39.
3. Ihnen, M., Mahner, S., Janicke, E., Schwarz, I. Current Treatment Options in Uterine Endometrial Stromal Sarcoma: Report of a Case and Review of the Literature. *Int. J. Gynaecol. Cancer*. 2007; 17 (5): 957-963
4. Reich O, Regauer S. Endometrial Stromal Sarcoma-Observational Evidence of a Genetic Background? *Eur. J. Gynaecol. Oncol*. 2005; 26 (3): 288-90.
5. The National Cancer Institute. *General Information About Uterine Sarcoma*. Available at: <http://www.Cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/uterinesarcoma/HealthProfessional>. Accessed Dec 19, 2009.
6. Reich O, Regauer S, Winter R. Should lymphadenectomy be Performed in Patients with Endometrial Stromal Sarcoma? *Gynecol Oncol*. 2005; 97 (3): 982-986.
7. Sutton GP, Blessing JA, Barrett RJ, McGehee R. Phase II Trial of Ifosfamide and Mesna in Leiomyosarcoma of the Uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol*. 1992; 166 (2): 556-559.
8. Muss HB, Bundy B, DiSaia PJ, Homesley HD, Fowler WC Jr, Creasman W, Yordan E. Treatment of Recurrent or Advanced Uterine Sarcoma. A Randomized Trial of Doxorubicin Versus Doxorubicin and cyclophosphamide (a phase III trial of the Gynecologic Oncology Group). *Cancer*. 1985; 55 (8): 1648-53.
9. Omura GA, Major FJ, Blessing JA, Sedlacek TV, Thigpen JT, Creasman WT, Zaino RJ. A Randomized Study of Adriamycin with and without Dimethyl Triazenoimidazole Carboxamide in Advanced Uterine Sarcomas. *Cancer*. 1983; 52 (4): 626-32.

10. Berchuck A, Rubin SC, Hoskins WJ, Saigo PE, Pierce VK, Lewis JR. Treatment of Endometrial Stromal Tumors. *Gynecologic Oncology*. 1990; 36 (1): 60–65.
11. Sutton G, Blessing JA, Park R, DiSaia PJ, Rosenshein N. Ifosfamide Treatment of Recurrent or Metastatic Endometrial Stromal Sarcomas Previously Unexposed to Chemotherapy: a Study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol*. 1996; 87 (5 Pt 1): 747-50.
12. Benoit L., Arnould L., Cheynel N., Goui S., Collin F., Fraise J., Cuisenier J. The Role of Surgery and Treatment Trends in Uterine Sarcoma. *Eur. J. Surg. Oncol*. 2005; 31 (4): 434-42.