



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Penelitian Ilmiah

RERADIASI PADA KANKER SERVIKS REKUREN: RESPON TERAPI DAN EFEK SAMPING

Muhammad Fauzi Siregar,¹ Nana Supriana,¹ Laila Nuranna,² dan Joedo Prihartono³

- 1) Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- 2) Divisi Gineko-Onkologi, Departemen Obstetri dan Ginekologi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- 3) Departemen Ilmu Kedokteran komunitas, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Abstrak / Abstract

Informasi Artikel

Riwayat Artikel

- Diterima Mei 2014
- Disetujui Juni 2014

Alamat Korespondensi

dr. M.Fauzi Siregar, Sp.Onk.Rad

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

E mail: fauzi_aja@yahoo.com

Latar Belakang: Penatalaksanaan dengan reradiasi pada pasien kanker serviks rekuren masih dianggap kontroversial. Penelitian ini bertujuan untuk menilai respon terapi dan efek samping yang terjadi pada reradiasi, pengaruh interval waktu radiasi terhadap respon terapi dan efek samping, serta pengaruh ukuran tumor terhadap respon terapi.

Metode dan Material: Studi retrospektif kohort, pada pasien kanker serviks rekuren yang menjalani reradiasi pada Januari 2007 - Desember 2012 di Departemen Radioterapi RSCM.

Hasil: Sebanyak 22 pasien masuk dalam penelitian ini, sebagian besar mengalami respon komplet (40,9%) dan parsial(45,5%). Kebanyakan pasien (68,2%) tidak mengalami atau hanya mengalami efek samping ringan (RTOG Grade 0-2). Tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada respon terapi dan efek samping antara pasien dengan interval waktu rekurensi < 12 bulan vs ≥ 12 bulan (p=0,544, dan p=1.000). Tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada respon terapi antara pasien dengan ukuran ≤4 cm vs >4 cm (p=1.000).

Kesimpulan: Reradiasi dapat dipertimbangkan sebagai modalitas terapi dalam penatalaksanaan kanker serviks rekuren, dengan respon terapi yang baik dan mayoritas pasien tidak mengalami atau hanya mengalami efek samping ringan. Tidak ditemukan hubungan antara perbedaan interval waktu penyinaran terhadap respon terapi dan efek samping, serta perbedaan ukuran tumor terhadap respon tumor.

Background: Reirradiation as management for recurrent cervical cancer patient remains controversial. This study aims to assess the tumor response and side effects in reirradiation, the effect of time gap between first radiation treatment and recurrence on tumor response and side effects, and to assess the effect of tumor size on tumor response.

Methods and Materials: Cohort retrospective study on recurrent cervical cancer patients treated with reirradiation between January 2007 and December 2012 in Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta.

Result: There were 22 patients included in this study. Majority of patients had complete response (40,9%) and partial response (45,5%). Most (68,2%) patients had no or mild side effects (grade 0-2 RTOG). No significant difference was found on tumour response and side effect between patients with first radiation treatment and recurrence time gap of <12 months and ≥ 12 months (p=0.5444, and p=1.000). There is no significant difference between patients with tumor size ≤ 4cm vs > 4cm on tumour respons (p=1.000).

Conclusion: Reirradiation can be considered as a modality in recurrent cervical cancer management because good tumour response can be achieved and majority of the patients had no or mild side effect. There was no correlation between difference time gap from first radiation treatment on side effects and tumour response, also between tumor size and tumour response.

Keywords: Reirradiation, recurrent cervical cancer, tumor response, side effect

Hak Cipta ©2014 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Modalitas terapi kanker serviks saat ini terdiri dari operasi, radiasi dan kemoradiasi. Namun, dengan terapi yang adekuat sekalipun masih didapatkan kegagalan

terapi. Insiden terjadinya kekambuhan lokal pada stadium dini adalah sekitar 10-20%, dan 40-60% pada stadium lokal lanjut.¹ Beberapa faktor yang membuat prognosis lebih jelek yaitu ukuran tumor yang besar,

metastasis pada kelenjar getah bening, invasi limfovaskuler, stadium yang tinggi, jenis patologi adenokarsinoma, status anemia dan kondisi umum yang jelek. Dan yang berkaitan dengan keadaan saat pengobatan adalah batas sayatan operasi yang tidak bebas, memanjangnya waktu penyinaran dan tidak tersedianya fasilitas brakhiterapi.^{2,3,4} Pemilihan terapi pada kasus rekuren tergantung dari perluasan penyakit, terapi primer sebelumnya, keadaan umum pasien, dan komorbiditas yang menyertai. Operasi, kemoterapi dan reradiasi pada daerah pelvik merupakan pilihan terapi yang biasa digunakan disamping modalitas lain yang sedang diteliti lebih lanjut, seperti *cryosurgery* dan *ablasi radiofrequency*.⁵ Prognosis keberhasilan terapi setelah rekurensi ditentukan oleh pola kekambuhan, karakteristik penyakit saat kambuh (perluasan, jenis histologi, penjaran ke kelenjar getah bening) dan terapi primer.⁶

Pada beberapa institusi, operasi menjadi pilihan utama dalam penatalaksanaan kasus rekurensi yang sebelumnya telah menjalani radiasi⁷, tetapi hanya sebagian pasien yang dapat dilakukan operasi, dikarenakan beberapa hal seperti adanya komorbid atau kontraindikasi operasi, lokasi pada dinding pelvis lateral atau kedekatan dengan pembuluh darah.⁸ Sementara itu, reradiasi masih menimbulkan kekhawatiran terhadap kemungkinan efek samping yang terjadi karena pertimbangan dosis toleransi pada jaringan normal. Melewati dosis toleransi pada jaringan normal akan mengakibatkan efek samping berat bahkan kemungkinan kematian pada beberapa kasus.⁹ Akan tetapi angka kesintasan 2 tahun dengan reradiasi dapat mencapai 53,6%¹⁰, pada studi lain angka kesintasan 5 tahun pada tumor yang terbatas pada serviks dan vagina adalah 20,8%.⁷

Beberapa faktor yang menentukan keamanan dan efektifitas reradiasi adalah jenis pengobatan sebelumnya, dosis toleransi akibat radiasi sebelumnya, dan interval terjadinya rekurensi.⁵ Selain itu ukuran dan lokasi tumor pada saat rekuren juga merupakan faktor prognostik yang penting.⁷ Karena itu, pemilihan terapi ulang untuk mengurangi keluhan-keluhan atau memperbaiki prognosis sangat penting dan merupakan suatu isu penatalaksanaan yang cukup menantang.¹¹

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menilai respon terapi reradiasi dan efek samping akut maupun lanjut pada pasien kanker serviks rekuren yang menjalani reradiasi, menilai pengaruh interval waktu terjadinya

rekurensi dengan radiasi yang pertama terhadap respon terapi dan efek samping serta menilai pengaruh ukuran tumor terhadap respon terapi reradiasi.

Metode dan Material

Penelitian ini merupakan studi retrospektif kohort tanpa pembandingan untuk mengetahui respon terapi, efek samping pada kasus kanker serviks rekuren yang menjalani reradiasi, dan menilai pengaruh interval waktu terjadinya rekurensi dengan radiasi pertama terhadap respon terapi dan efek samping, serta pengaruh ukuran tumor terhadap respon terapi.

Penelitian dilakukan di Departemen Radioterapi RSUPN. Cipto Mangunkusumo. Populasi target adalah seluruh pasien kanker serviks rekuren. Dengan populasi terjangkau adalah pasien kanker serviks rekurens yang mendapatkan reradiasi di Departemen Radioterapi RSUPN Cipto Mangunkusumo sejak Januari 2007 sampai dengan Desember 2012. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara total sampling terhadap subyek yang memenuhi kriteria penilaian, dan diperoleh sebanyak 22 subjek penelitian.

1. Kriteria inklusi dan eksklusi

a. Kriteria Inklusi

Kasus kanker serviks rekuren yang ditentukan melalui pemeriksaan klinis dan atau patologi anatomi yang menjalani reradiasi pada daerah yang sebelumnya termasuk dalam lapangan radiasi. Kasus rekuren yang ditemukan lebih dari 6 bulan pasca radiasi pertama

b. Kriteria Eksklusi

Radiasi di daerah yang berbeda dari radiasi sebelumnya. Data rekam medis tidak dapat ditelusuri

2. Variabel penelitian

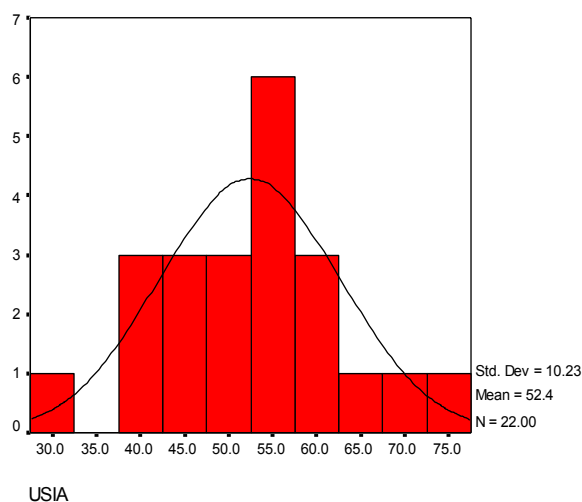
Variabel bebas (independen): ukuran tumor rekuren, interval waktu radiasi terakhir dengan munculnya rekurensi.

Variabel terikat (dependen): respon terapi reradiasi dan efek samping reradiasi.

3. Analisa data

Data yang diperoleh diedit, dikoding dan dientri menjadi data komputer menggunakan program SPSS *for windows* 13.0. Analisa deskriptif melihat karakteristik klinis berupa distribusi

frekuensi. Analisa bivariat digunakan untuk melihat hubungan antara interval waktu terjadinya rekurensi dengan repon terapi dan efek samping, serta hubungan antara ukuran tumor dengan respon terapi, kemudian perbedaannya ditentukan dengan menggunakan uji *log rank*. Batas kemaknaan yang digunakan adalah 0,05, sehingga nilai jika $p < 0,05$ maka terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik.

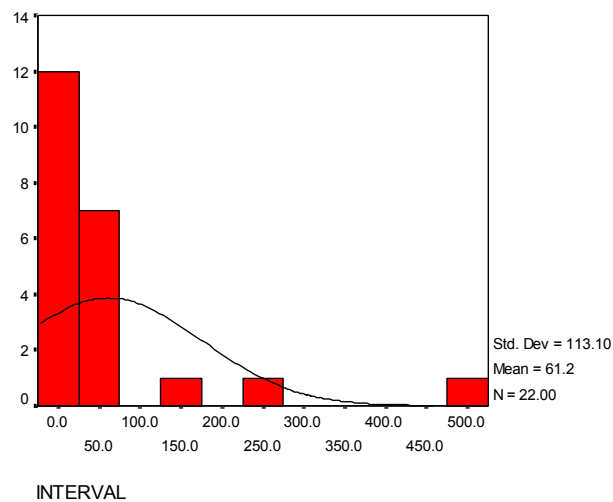


A

Hasil dan Pembahasan

1. Karakteristik Pasien

Usia pasien kanker serviks rekuren yang menjalani reradiasi berkisar antara 31 – 74 tahun dengan rerata $52,4 \pm 10,2$. Berdasarkan ukuran tumor pada saat rekuren, 19 pasien (86,4%) berukuran ≤ 4 cm dan 3 pasien (13,6 %) berukuran > 4 cm. Interval waktu antara



B

Gambar 1. Histogram umur subyek (a); dan Interval Waktu Terjadinya Rekurensi (b)

Tabel 1. Karakteristik Pasien

Karakteristik subyek	Jumlah	Persen
Kelompok umur		
< 50 thn	8	36.4
≥50 thn	14	63.6
Stadium tumor awal		
Stad I-b	1	4.5
Stad II-a	3	13.6
Stad II-b	11	50.0
Stad III-b	7	31.8
Ukuran Tumor		
Sebelum Radiasi Awal	8	36.4
≤4 cm	14	63.6
>4cm		
Histopatologi awal		
KSS	14	63.6
Adenokarsinoma	5	22.7
Adenoskuamosa	2	9.1
Lain-lain	1	4.5
Riwayat radiasi awal		
Radiasi	8	36.4
Kemoradiasi	14	63.6
Jenis radiasi awal		
Whole Pelvis (WP)	4	18.2
WP + Brakiterapi	18	81.8
Teknik radiasi awal		
2D AP PA	17	77.3
Box System	4	18.2
3D CRT	1	4.5

Karakteristik subyek	Jumlah	Persen
Diagnosa rekurensi		
Klinis	1	4.5
Imajing	4	18.2
Biopsi	2	9.1
Biopsi+Imajing	15	68.2
Ukuran tumor (saat rekuren)		
< 4 cm	19	86.4
> 4 cm	3	13.6
Lokasi rekurensi		
Serviks	15	68.2
Vagina	2	9.1
Lain-lain	5	22.7
Interval waktu rekurensi		
< 12 bln	3	13.6
≥ 12 bln	19	86.4
Teknik reradiasi		
2D AP PA	6	27.3
Box	3	13.6
3D CRT	10	45.5
Brakhiterapi	3	13.6
Dosis reradiasi		
≤ 40 Gy	8	36.4
50 Gy	8	36.4
> 50 Gy	6	27.3

radiasi terakhir dengan munculnya rekurensi berkisar dari 8 -504 bulan (median : 21 bulan). Karakteristik pasien secara keseluruhan diringkas pada Tabel 1 dan Gambar 1.

2. Respon terapi reradiasi pada kanker serviks rekuren
Dari 22 pasien, didapatkan respon komplet pada 9 pasien (40,9 %), respon parsial 10 pasien (45,5 %), respon stabil 1 pasien (4,5 %), dan tumor progresif 2 pasien (9,1 %). Mengingat kasus ini adalah kasus rekuren, jumlah pasien yang mengalami respon komplet dan parsial cukup baik. Pada penelitian di Korea yang dilaporkan Kim et al. juga didapatkan kontrol lokal yang tinggi pada saat selesai radiasi yaitu sebanyak 14 dari 18 pasien(78%)¹⁰. Jika melihat data dari penelitian yang dilaporkan Kim et al. dan dari penelitian ini, tentunya terapi reradiasi dapat dipertimbangkan sebagai terapi pada pasien dengan kanker serviks rekuren karena dapat memberikan respon atau kontrol lokal yang cukup baik (Tabel 2).

Tabel.2 Respon Terapi Reradiasi

Respons	Jumlah	Persen
Komplet	9	40.9
Parsial	10	45.5
Stabil	1	4.5
Progresif	2	9.1
Jumlah	22	100.0

3. Hubungan respon terapi dengan variabel reradiasi
Pada penelitian ini tidak dijumpai hubungan antara respon terapi reradiasi dengan beberapa variabel seperti interval rekurensi, lokasi rekurensi, ukuran tumor saat rekuren dan dosis reradiasi (tabel 3).

4. Pengaruh Ukuran Tumor terhadap Respon Terapi
Wang et al. menemukan perbedaan yang signifikan pada kontrol lokal dan survival pada tumor dengan diameter < 4 cm (32/37, 86.5%) vs > 4 cm (4/15, 26.6%).¹² Tetapi pada penelitian ini tidak ditemukan hubungan yang signifikan secara statistik antara ukuran tumor (≤ 4 cm vs >4 cm) dengan respon terapi. Hal ini mungkin karena jumlah sampel yang kecil (19 pasien dengan ukuran tumor ≤ 4 cm dan 3 pasien dengan ukuran tumor >4 cm). Pada penelitian ini, respon komplet ditemukan pada 8/19 (42.1%) pada ukuran tumor ≤ 4 cm dan hanya 1 dari 3 pasien (33,3%) pada ukuran tumor >4 cm.

Walaupun secara statistik tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara ukuran tumor dengan respon terapi reradiasi, tetapi terdapat kecenderungan klinis respon terapi pada tumor dengan ukuran ≤ 4 cm lebih baik. Pada pasien dengan ukuran tumor ≤ 4 cm yaitu 8 dari 19 pasien (42,1%) mengalami respon komplet sedangkan pada pasien dengan ukuran tumor >4 cm hanya 1 dari 3 pasien (33,3 %). Dibutuhkan jumlah sampel yang lebih besar pada masing-masing grup untuk melihat apakah semakin kecil ukuran tumor semakin baik pula respon reradiasi.

Tabel 3. Hubungan Respon Terapi Reradiasi dengan Beberapa Variabel

	Respon Komplet n (%)	Respon Inkomplet n (%)	p
Interval rekurensi			
< 12 bln	2(66,7%)	1(33,3%)	0.544
≥ 12 bln	7(36,8%)	12(63,2%)	
Lokasi rekurensi			
Serviks	6(40%)	9(60%)	1.000
Vagina/Lain	3(42,9%)	4(57,1%)	
Skor KPS			
90 – 100	9(45%)	11(55%)	0.494
70 – 80	0(0%)	2(100%)	
Histopatologi rekurensi			
KSS	6(42,9%)	8(57,1%)	0.749
Adenokarsinoma	1(16,7%)	3(83,3%)	
Lainnya	2(50%)	2(50%)	
Ukuran rekurensi			
≤ 4 cm	8(42,1%)	11(57,9%)	1.000
> 4 cm	1(33,3%)	2(66,7%)	
Cakupan lapangan			
WP/ WP + BT	4(57,1%)	3(42,9%)	0.376
Small Pelvis/BT	5(33,3%)	10(66,7%)	
Teknik radiasi			
2D AP PA	1(16,7%)	5(53,3%)	0.333
3D CRT/BT	8(50,0%)	8(50,0%)	
Dosis radiasi			
≤ 40 Gy	4(50%)	4(50%)	0.662
≥ 50 Gy	5(35,7%)	9(64,3%)	

4. Efek samping reradiasi

Efek samping akut dikelompokkan menjadi dua, yaitu: tidak ada efek samping akut atau ringan (RTOG grade 0 -2) dan efek samping akut berat (RTOG grade 3-4), dan efek samping lanjut juga dikelompokkan menjadi dua, yaitu tidak ada efek samping lanjut atau ringan (RTOG grade 0-2) dan efek samping lanjut yang berat (grade 3-4).

Sebaran efek samping pada subyek penelitian dapat dilihat pada Tabel 4. Secara keseluruhan, dijumpai 15

pasien (68,2%) yang tidak mengalami atau hanya mengalami efek samping ringan, dan 7 pasien (31,8%) yang mengalami efek samping berat. Sehingga dapat dikatakan, mayoritas pasien tidak mengalami atau hanya mengalami efek samping akut dan lanjut yang ringan. Pada penelitian lain, seperti yang dilaporkan oleh Kim et al., dijumpai efek samping berat gastrointestinal dan genitourinaria pada 6 dari 18 pasien, seperti perdarahan dari rektum pada 2 pasien, *bowel obstruction* 2 pasien dan sistitis radiasi 2 orang.¹⁰ Data ini menunjukkan bahwa efek samping yang berat pada beberapa pasien memang dapat terjadi, tetapi jika dilihat persentasenya masih lebih banyak yang mengalami efek samping yang ringan, seperti juga terlihat pada penelitian ini.

Tabel 4. Sebaran Efek Samping Akut dan Lanjut Reradiasi

	Jumlah	Persen
Efek samping akut		
gastro intestinal	7	31.8
Grade 0	3	13.6
Grade 1	8	36.4
Grade 2	1	4.5
Grade 3	3	13.6
Efek samping lanjut		
gastro intestinal	4	18.2
Grade 0	9	40.9
Grade 1	3	13.6
Grade 2	2	9.1
Grade 3	4	18.2
Grade 4		
Efek samping akut genitourinarius	8	36.4
Grade 0	7	31.8
Grade 1	5	22.7
Grade 2	2	9.1
Efek samping lanjut vesika urinaria	11	50.0
Grade 0	10	45.5
Grade 1	1	4.5
Grade 2		

Hubungan efek samping reradiasi dengan variabel reradiasi

a. Efek samping akut Gastrointestinal

Hubungan antara beberapa variabel dengan munculnya efek samping akut gastrointestinal tidak ditemukan secara bermakna, kecuali pada skor KPS

($p=0.026$) dan teknik radiasi ($p=0,046$), seperti dapat dilihat pada Tabel 5. Hal ini menunjukkan status performans yang baik merupakan salah satu faktor yang menentukan apakah seorang pasien merupakan kandidat yang baik untuk reradiasi.¹³ Dengan status performans yang baik akan memungkinkan pasien lebih dapat mentoleransi efek samping.

b. Efek samping lanjut gastrointestinal

Pada efek samping lanjut gastrointestinal hanya ditemukan hubungan yang bermakna pada variabel teknik radiasi ($p=0,025$). Sedang pada variabel-variabel lain tidak ditemukan hubungan yang bermakna (Tabel 6). Dijumpainya hubungan antara teknik radiasi dengan efek samping akut gastrointestinal ($p=0.046$) dan efek samping lanjut gastrointestinal ($p=0,025$) menunjukkan bahwa teknik radiasi yang lebih konformal (Box System/3D CRT/Brakhiterapi) dapat meminimalisir efek samping akut dan lanjut terutama pada gastrointestinal jika dibandingkan dengan teknik 2D AP PA. Dearnaley et al. dalam penelitian *randomized control trial* telah membandingkan penggunaan 3DCRT dengan radioterapi 2D pada radiasi primer kanker prostat. Penelitian tersebut menunjukkan keunggulan 3DCRT, radioterapi konformal menurunkan insiden proktitis dan perdarahan dari rektal secara signifikan dibandingkan dengan radioterapi konvensional.¹⁴

c. Efek samping akut genitourinaria

Pada efek samping akut genitourinaria juga tidak dijumpai hubungan yang bermakna dengan beberapa variabel seperti interval rekurensi, lokasi rekurensi, ukuran tumor saat rekuren, teknik radiasi dan dosis reradiasi (Tabel 7). Hanya dijumpai hubungan antara skor KPS dengan efek samping akut genitourinaria ($p=0.004$). Pada skor KPS 90-100, seluruh pasien dijumpai dalam kelompok yang tidak mengalami atau hanya mengalami efek samping akut genitourinaria ringan (20 pasien) dan tidak dijumpai yang mengalami efek samping berat. Sedangkan pada skor KPS 70-80, seluruh pasien dijumpai dengan efek samping akut berat genitourinaria (2 pasien).

d. Efek samping lanjut vesika urinaria

Untuk efek samping lanjut pada vesika urinaria tidak ditemukan efek samping berat pada seluruh pasien. Semua pasien (24 pasien) dijumpai pada kelompok yang tidak mengalami atau hanya mengalami efek samping ringan (Tabel 8).

Tabel 5. Hubungan efek samping akut gastrointestinal dengan variabel reradiasi

	Efek samping		Nilai p
	Ringan	Berat	
Interval rekurensi			
< 12 bln	3 (100%)	0 (0%)	1.000
≥ 12 bln	15 (78,9%)	4 (21,1%)	
Lokasi rekurensi			
Serviks	12 (80%)	3 (20%)	1.000
Vagina/Lain	6 (85,7%)	1(14,3%)	
Skor KPS			
90 – 100	18 (90%)	2 (10%)	0.026
70 – 80	0 (0%)	2 (100%)	
Ukuran rekurensi			
≤ 4 cm	15 (78,9%)	4 (21,1%)	1.000
> 4 cm	3 (100%)	0 (0%)	
Jenis radiasi			
WP / WP + Brakhiterapi	5 (71,4%)	2 (28,6%)	0.565
Small Pelvis/Brakhi	13 (86,7%)	2 (13,3%)	
Teknik radiasi			
2D AP PA	3 (50%)	3 (50%)	0.046
Box System/3D CRT/BT	15 (93,8%)	1 (6,2%)	
Dosis radiasi			
≤ 40 Gy	6 (75%)	2 (25%)	0.602
≥50 Gy	12 (85,7%)	2 (14,3%)	

Tabel 6. Hubungan efek samping lanjut gastrointestinal dengan variabel reradiasi

	Efek samping		Nilai p
	Ringan	Berat	
Interval rekurensi			
< 12 bln	2(66,7%)	1(33,3%)	1.000
≥12 bln	14(73,7%)	5(26,3%)	
Lokasi rekurensi			
Serviks	12(80%)	3(20%)	0.334
Vagina/Lain	4(57,1%)	3(42,9%)	
Skor KPS			
90 – 100	15(75%)	5(25%)	0.481
70 – 80	1(50%)	1(50%)	
Ukuran rekurensi			
≤ 4 cm	13(68,4%)	6(31,6%)	0.532
> 4 cm	3(100%)	0(0%)	
Cakupan radiasi			
WP/ WP + Brakhiterapi	4(57,1%)	3(42,9%)	0.334
Small Pelvis/Brakhiterapi	12(80%)	3(20%)	
Teknik radiasi			
2D AP PA	2(33,3%)	4(66,7%)	0.025
Box System/3D CRT/BT	14(87,5%)	2(12,5%)	
Dosis radiasi			
≤ 40 Gy	6(75%)	2(25%)	1.000
≥50 Gy	10(71,4%)	4(28,6%)	

Tabel 7. Hubungan efek samping akut genitourinarius dengan variabel reradiasi

	Efek samping		Nilai p
	Ringan	Berat	
Interval rekurensi			
< 12 bln	3(100%)	0(0%)	1.000
≥12 bln	17(89,5%)	2(10,5%)	
Lokasi rekurensi			
Serviks	14(93,3%)	1(6,7%)	1.000
Vagina/Lain	6(85,7%)	1(14,3%)	
Skor KPS			
90 – 100	20(100%)	0(0%)	0.004
70 – 80	0(0%)	2(100%)	
Ukuran rekurensi			
≤ 4 cm	17(89,5%)	2(10,5%)	1.000
> 4 cm	3(100%)	0(0%)	
Cakupan radiasi			
WP / WP + Brakhiterapi	6(85,7%)	1(14,3%)	1.000
Small pelvis/Brakhiterapi	14(93,3%)	1(6,7%)	
Teknik radiasi			
2D AP PA	5(83,3%)	1(16,7%)	
Box System/3D CRT/BT	15(93,8%)	1(6,25%)	0.481
Dosis radiasi			
≤ 40 Gy	7(87,5%)	1(12,5%)	1.000
≥50 Gy	13(92,9%)	1(7,1%)	

Tabel 8. Hubungan efek samping lanjut vesika urinaria dengan variabel reradiasi

	Efek samping	
	Ringan	Berat
Interval rekurensi		
< 12 bln	3	0
≥12 bln	19	0
Lokasi rekurensi		
Serviks	15	0
Vagina/Lain-lain	7	0
Skor KPS		
90 – 100	20	0
70 – 80	2	0
Ukuran rekurensi		
≤ 4 cm	19	0
>4 cm	3	0
Cakupan radiasi		
WP/WP+Brakhiterapi	7	0
Small Pelvis/BT	15	0
Tehnik radiasi		
2D AP PA	6	0
Box/3D CRT/BT	16	0
Dosis radiasi		
≤ 40 Gy	8	0
≥50 Gy	14	0

6. Pengaruh interval waktu rekurensi terhadap respon terapi dan efek samping

Interval waktu antara radiasi terakhir dengan rekurensi merupakan suatu faktor prediktor untuk toleransi yang baik terhadap reradiasi.⁷ Tetapi belum ada penelitian yang menunjukkan pada interval waktu berapa yang menunjukkan perbedaan yang signifikan terhadap respon terapi dan efek samping.

Pada penelitian ini hanya terdapat 3 pasien yang interval waktu terjadinya rekurensi < 12 bulan yaitu 8, 9 dan 11 bulan, dan tidak dijumpai adanya hubungan antara interval rekurensi dengan respon terapi dan efek samping. Penelitian oleh Kim et al. juga tidak menemukan hubungan yang signifikan antara interval waktu rekurensi dengan efek samping.¹⁰ Disamping sampel yang kecil (hanya 3 pasien yang < 12 bulan), interval waktu rekurensi yang lebih pendek lagi mungkin akan menunjukkan perbedaan pada respon terapi dan efek samping. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar untuk melihat hubungan antara interval waktu rekurensi ini dengan respon terapi dan efek samping.

Kesimpulan

Pada penelitian ini, sebanyak 9 pasien (40,9%) mengalami respon komplet, 10 pasien (45,5%) respon parsial, 1 pasien (4,5%) respon stabil dan 2 pasien (9,1%) tumor progresif. Secara keseluruhan dijumpai 15 pasien (68,2%) yang tidak mengalami atau mengalami efek samping ringan (RTOG grade 0-2), dan 7 pasien (31,8%) yang mengalami efek samping berat (RTOG grade 3-4) pada gastrointestinal atau genitourinaria baik akut maupun lanjut. Dijumpai pasien dengan efek samping akut gastrointestinal berat pada 4 pasien (18,1%), efek samping lanjut gastrointestinal berat pada 6 pasien (27,3%), 2 pasien (9,1%) dengan efek samping akut genitourinaria berat, dan tidak dijumpai pasien dengan efek samping lanjut vesika urinaria berat.

Tidak ditemukan hubungan antara perbedaan interval waktu terjadinya rekurensi < 12 bulan dengan \geq 12 bulan terhadap respon terapi dan efek samping. Tidak ditemukan hubungan antara perbedaan ukuran tumor \leq 4 cm dengan > 4 cm terhadap respon terapi. Tetapi dijumpai kecenderungan klinis ukuran tumor \leq 4 cm respon terapinya lebih baik (8 dari 19 pasien mengalami respon komplet).

Skor KPS pada saat reradiasi berhubungan signifikan dengan efek samping akut gastrointestinal dan genitourinaria. Pasien dengan skor KPS 70-80 mengalami efek samping akut gastrointestinal dan genitourinaria yang lebih berat dibandingkan pasien dengan skor KPS 90-100. Penggunaan teknik 2D AP PA menimbulkan efek samping akut dan lanjut gastrointestinal yang lebih berat jika dibandingkan dengan penggunaan teknik yang lebih konformal (*box system* atau 3DCRT).

DAFTAR PUSTAKA

1. Annual Report FIGO, 1998.
2. Mayr NA, Junior WS, Gaffney DK. Cervical Cancer. In: Lu JJ, Brady LW, editors. Decision Making in Radiation Oncology Volume 2. London New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2011: 661-701.
3. Mutyala S, Wolfson AH. Cervical Cancer. In; Lu JJ, Brady LW, editors. Radiation Oncology An Evidence-Based Approach. Germany: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2008: 357-368.
4. Hanna L, Adams M. Cervix. In: Hanna L, Crosby T, Macbeth F, editors. Practical Clinical Oncology. New York: Cambridge University Press. 2008: 278-288.
5. Josep KJ, Al-Mandhari Z, Pervez N, Parliament M, Wu J, Ghosh S, et al. Reirradiation after radical radiation therapy: a survey of patterns of practice among canadian radiation oncologists. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2008;72 (5):1523-1529.
6. Lai C. Management of recurrent cervical cancer. Chang Gung Med J 2004;27(10):711-717.
7. Panek G. Reirradiation of late local recurrence of carcinoma of the cervix after primary radiotherapy. Nowotwory Journal of Oncology 2001;51(3):502-505.
8. Dewas S, Bibault JE, Mirabel X, Nickers P, Castelain B, Lacomberie T, et al. Robotic image guided reirradiation of lateral pelvic recurrences: preliminary results. Radiation Oncology 2011;(6):77.
9. Abusaris H, Storchi PRM, Brandwijk RP, Nuyttens JJ. Second re-irradiation: efficacy, dose and toxicity in patients who received three course of radiotherapy with overlapping fields. Radiother Oncol 2011;99(2): 235-239.
10. Kim J, Choi TJ, Kim BK. Reirradiation in recurrent cervical cancer following definite radiation therapy. J. Korean Soc Ther Radiol Oncol 2001;19(3): 230-236.

11. Martinez FJA, Mateu JMM, Macia RC. The usefulness of reirradiation in the treatment of pelvic recurrence of rectal and gynaecological tumours. *Oncologia* 2006; 29(10): 405-411.
12. Eifel PJ, Burke TW, Morris M, Smith T. Adenocarcinoma as an independent risk factor for recurrence with stage IB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1995; 59:38-44.
13. Morgia M, Walsh L, Milosevic M, Levin W, Fyles A. Gynecological Malignancies. In: Nieder C, Langendijk JA, editors. *Re-Irradiation: New Frontiers*. London New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2011: 171-181.
14. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer : a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9149):267-272