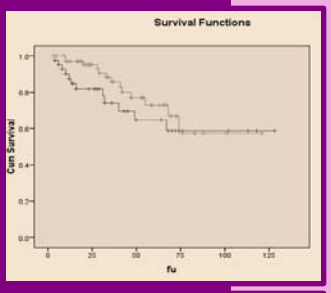
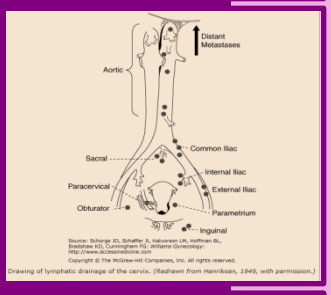
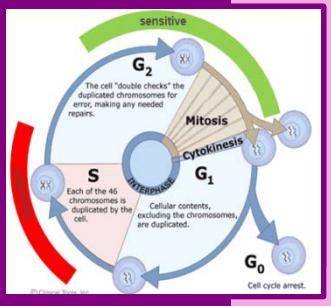
Volume 3 Issue 3 Oktober 2012 ISSN 2086-9223

Radioterapi & Onkologi Indonesia







TESIS

Kesintasan Hidup dan kekambuhan Lokoregional Berdasarkan Prosedur Pengobatan Pada Penatalaksanaan Kanker Payudara Stadium Lanjut Lokal

Hendrik,Soehartati Gondhowiardjo, Zubairi Djoerban, Nurjati Chaerani Siregar Evert DC. Poetiray

Profil dan Terapi pada Pasien Kanker Payudara dengan Histopatologi yang Jarang

Yuddi Wahyono, Soehartati Gondhowiardjo, Nurjati Chaerani Siregar, Zubairi Djoerban, Evert DC Poetiray

Kualitas Hidup Jangka Panjang pada Pasien Kanker Payudara dengan menggunakan kuesioner EORTC QLQ C-30 dan Modul BR-23

Rudiyo, Soehartati Gondhowiardjo,Nurjati Chaerani Siregar, Zubairi Djoerban, Evert DC Poetira,

LAPORAN KASUS

Terapi Radiasi pada Kanker Serviks Residif Hanya di Kelenjar Getah Bening Paraaorta

Alfred Julius Petrarizky, H.M.Djakaria

TINJAUAN PUSTAKA

Radiosensitivitas

Rhandyka Rafli, Sri Mutya Sekarutami

Journal of
The Indonesian Radiation Oncology Society

Radioter Onkol Indones	Vol .3	Issue 3	Page 73-109	Jakarta, Oktober 2012	ISSN 2086-9223

Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of The Indonesian Radiation Oncology Society

Tujuan dan Ruang Lingkup

Majalah Radioterapi & Onkologi Indonesia, *Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society* (ISSN 2086-9223) diterbitkan 3 kali dalam setahun. Tujuan diterbitkannya adalah untuk menyebarkan informasi dan meningkatkan perkembangan ilmu onkologi radiasi di Indonesia. Ruang lingkupnya meliputi semua aspek yang berhubungan dengan onkologi radiasi, yaitu onkologi molekuler, radiobiologi, kombinasi modalitas terapi (bedah-radioterapi-kemoterapi), onkologi pencitraan, fisika medis radioterapi dan ilmu radiografi-radioterapi (*radiation therapy technology*/RTT).

Pemimpin Umum
Soehartati A. Gondhowiardjo

Ketua Penyunting
Sri Mutya Sekarutami

Dewan Penyunting
Fielda Juwita
Yoke Surpri Marlina
Gregorius Ben Prayogi
Rima Novirianthy
Rhandyka Rafli

Mitra Bestari (*peer-reviewer)*
Soehartati A. Gondhowiardjo
M. Djakaria
R. Susworo
K.R.M.T. Salugu Maesadji T.
Setiawan Soetopo
Tuti Amalia

Desain Layout
Rima Novirianthy
Yoke Surpri Marlina
Rhandyka Rafli

Panduan Penulisan Artikel:

Artikel yang diterima dalam bentuk penelitian, tinjauan pustaka, laporan kasus, editorial dan komentar. Artikel diketik dengan font Times New Roman 11, spasi 1, margin narrow, 1 kolom, maksimal 10 halaman untuk artikel pendek dan maksimal 15 halaman untuk artikel panjang. Ukuran kertas A4 (210 x 297 mm) sesuai rekomendasi UNESCO. Judul artikel harus singkat menggambarkan isi artikel, jumlah kata hendaknya tidak lebih dari 15 kata.

Penelitian, berisi hasil penelitian orisinil. Format terdiri dari pendahuluan, metode penelitian, hasil, diskusi, kesimpulan dan daftar pustaka. Pernyataan tentang *conflict of interest* dan ucapan terima kasih diperbolehkan bila akan dimuat.

Tinjauan pustaka, berisi artikel yang membahas suatu bidang atau masalah yang baru atau yang penting dimunculkan kembali (*review*) berdasarkan rujukan literatur. Format menyangkut pendahuluan, isi, dan daftar pustaka.

Editorial, berisi topik-topik hangat yang perlu dibahas. Surat, berisi komentar, pembahasan, sanggahan atau opini dari suatu artikel. Editorial dan surat diakhiri format daftar pustaka sebagai rujukan literature.

Abstrak wajib disertakan dalam setiap artikel, ditulis dalam bahasa Indonesia dan bahasa Inggris, maksimal 200 kata. Kata kunci berjumlah minimal 3 kata. Abstrak pada artikel penelitian harus berisi tujuan penelitian/latar belakang, metode penelitian, hasil utama,

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of The Indonesian Radiation Oncology Society

dan kesimpulan. Rujukan ditulis dengan gaya Vancouver, diberi nomor urut sesuai dengan rujukan dalam teks artikel. Table dan gambar harus singkat dan jelas. Gambar boleh berwarna maupun hitam putih. Judul tabel ditulis di atas tabel, catatan ditulis di bawah tabel. Judul gambar ditulis di bawah gambar.

Artikel dikirim melalui email: onkologi.radiasi@gmail.com atau alamat penerbit. Artikel yang masuk menjadi hak milik dewan redaksi. Artikel yang diterima untuk dipublikasikan maupun yang tidak akan diinformasikan ke penulis.

Contoh penulisan rujukan:

1. Artikel Jurnal

   Jurnal dengan volume tanpa nomor/issue, pengarang 6 orang atau kurang:
   Swaaak-Kragten AT, de Wilt JHW, Schmitz PIM, Bontenbal M, Levendag PC. Multimodality treatment for anaplastic thyroid carcinoma-treatment outcome in 75 patients. Radiother Oncol 2009;92:100-104

   Jurnal dengan volume dan nomor:
   Kadin ME. Latest lymphoma classification in skin deep. Blood 2005;105(10):3759

   Jurnal suplemen dengan pengarang lebih dari 6 orang:
   Aulitzky WE, Despres D, Rudolf G, Aman C, Peschel C, Huber C, et al. Recombinant interferon beta in chronic myelogeneous leukemia. Semin Hematol 2005; 30 Suppl 3:S14-17

   *Catatan: bulan dan tanggal terbit jurnal (bila ada) dapat dituliskan setelah tahun terbit jurnal tersebut

2. Buku

   Penulis pribadi atau penulis sampai 6 orang:
   Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C. Basic radiation oncology. Heidelberg (Germany):Springer-Verlag;2010

   Penulis dalam buku yang telah diedit:
   Perez CA, Kavanagh BD. Uterine cervix. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK, editors. Principle and practice of radiation oncology 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2004

   Bab (chapter) dalam buku:
   Mansjoer A, Suprohaita, Wardhani WI, Setiowulan W. Kapita selekta kedokteran ed 3 jilid 2. Jakarta: Media Aesculapius Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2000. Bab 5, Ilmu bedah;p.281-409

   Buku terjemahan:
   Van der Velde CJH, Bosman FT, Wagener DJTh, penyunting. Onkologi ed 5 direvisi [Arjono, alih bahasa]. Yogyakarta: Panitia Kanker RSUP Dr. Sardjito;1999

   *Catatan: penulis lebih dari 6 ditulis et al setelah penulis ke-6. Khusus bab dalam buku harus ditulis judul bab dan halamannya.

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of The Indonesian Radiation Oncology Society

3. Internet (Web)
   National Cancer Institute. Cervical Cancer Treatment [internet].2009 [cited 2009 Jul 13]. Available from: http://www.cancer.gov/cancertopics/pdg/teratment/cervical/ healthprofessional

4. Tipe artikel jurnal yang perlu disebutkan (seperti abstrak, surat atau editorial):
   Fowler JS. Novel radiotherapy schedules aid recovery of normal tissue after treatment [editorial]. J Gastrointestin Liver Dis 2010;19(1):7-8

5. Organisasi
   Sastroasmoro S, editor. Panduan pelayanan medis Departemen Radioterapi RSCM. Jakarta:RSUP Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo;2007

6. Laporan Organisasi/Instansi/ Pemerintah
   Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (supplemen to ICRU 50). ICRU report. Bethesda, Maryland (US): International Comission of Radiation Units and Measurements;1999. Report No.:62

7. Disertasi atau tesis
   Soetopo S. Faktor angiogenesis VEGF-A dan MVD sebagai predictor perbandingan daya guna radioterapi metode fraksinasi akselerasi dan konvensional pada pengobatan karsinoma nasofaring [disertasi]. Bandung: Universitas Padjajaran;2008

8. Pertemuan Ilmiah
   Makalah yang dipublikasikan:
   Fowler JF. Dose rate effects in normal tissue. In: Mould RF, editor. Brachytherapy 2. Proceedings of Brachytherapy Working Conference 5th International Selectron Users Meeting; 1998;The Hague, The Netherlands. Leersum, The Netherlands: Nucletron International B.V.;1989.p.26-40

   Makalah yang tidak dipublikasikan:
   Kaanders H. Combined modalities for head and neck cancer. Paper presented at: ESTRO Teaching Course on Evidence-Based Radiation Oncology: methodological Basis and Clinical Application;2009 June 27- July 2;Bali, Indonesia

Penerbit : Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia (PORI)

Alamat Penerbit: Sekretariat PORI, Departemen Radioterapi Lt.3 RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo
Jl. Diponegoro 71, Jakarta Pusat, 10430 Tlp. (+6221) 3903306
Email: pori2000@cbn.net.id
No Rekening Bank Mandiri Cab Jakarta RSCM No. 122-0005699254 an. PORI

Majalah Radioterapi dan Onkologi Indonesia dapat diakses di http://www.pori.go.id

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of The Indonesian Radiation Oncology Society

DAFTAR ABSTRAK

Kesintasan Hidup dan kekambuhan Lokoregional Berdasarkan Prosedur Pengobatan Pada Penatalaksanaan Kanker Payudara Stadium Lanjut Lokal.

Hendrik[1], Soehartati Gondhowiardjo[1], Zubairi Djoerban[2], Nurjati Chaerani Siregar[3], Evert DC. Poetiray[4]

[1]*Departemen Radioterapi,RS. Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta Indonesia*
[2]*Departemen Patologi, RS. Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia*
[3]*Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RS. Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia*
[4]*Jakarta Breast Center, Jakarta, Indonesia*

Abstrak

Tujuan: Untuk menilai kesintasan hidup dan kekambuhan lokoregional pada pasien-pasien karsinoma payudara (KPD) stadium lanjut lokal berdasarkan metode pengobatannya dan mencari potensi terbaik metode pengobatan KPD stadium lanjut lokal.
Metode: Studi ini merupakan studi kohort retrospektif berbasis analisis kesintasan hidup dan kekambuhan lokoregional pada 113 pasien KPD stadium lanjut lokal di Jakarta Breast Centre (JBC) dan Departemen Radioterapi RSUPN. DR. Cipto Mangunkusumo yang menerima pemberian operasi, kemoterapi, dan radioterapi dalam 2 kelompok lengan uji penatalaksanaannya, yakni kelompok-kelompok lengan uji pertama, yang menerima kemoradiasi *neoajuvan* (NKRT), operasi (*breast conserving surgery* [BCS] atau mastektomi radikal [RM]), dan kemoterapi *ajuvan*, dan ke-2, yang menerima operasi diikuti (kemoterapi dan radioterapi ajuvan, atau sebaliknya).
Hasil: Studi ini menunjukkan bahwa dari 113 subyek uji didapatkan kesintasan hidup 5 tahun pada kelompok-kelompok lengan uji pertama dan ke-2 berturut-turut adalah 64,7% dan 72,9% (p=0,234; *mean*=68,80%), di mana semua subyek uji kelompok uji pertama menjadi *operable* pasca pemberian NKRT dan diikuti pemberian BCS pada 17 (40,48%) subyek uji. Kesintasan hidup 5 tahun pada kelompok lengan uji pertama, di antara subyek-subyek uji yang menerima BCS dan RM berturut-turut adalah 91,7% dan 41,0% (p=0,024) sementara di antara subyek-subyek uji yang menerima kemoterapi paclitaxel dan docetaxel berturut-turut adalah sebesar 75,4% dan 45,0% (p=0,167). Faktor prognosis yang mempengaruhi kesintasan hidup subyek uji di antara kedua lengan uji tersebut adalah ukuran tumor (HR:0,323; IK95%:0,14-0,77) dan reseptor estrogen (HR:0,292; IK95%:0,01-0,86). Sementara itu, dari 113 subyek uji didapatkan kekambuhan lokal 5 tahun pada kelompok-kelompok lengan uji pertama dan ke-2 berturut-turut adalah 12,5% dan 6,2% (p=0,559; *mean*= 9,35%), sementara kekambuhan regional 5 tahunnya berturut-turut adalah 0,0% dan 7,1% (p=0,166; *mean*= 3,35%). Pada studi ini tidak terdapat satu faktor pun yang berpengaruh terhadap terjadinya kekambuhan lokal dan regional.
Kesimpulan: Studi ini menunjukkan kesintasan di antara kelompok-kelompok lengan uji yang sebanding, dengan porsi BCS pasca pemberian NKRT yang lebih banyak dan hasil kesintasannya yang lebih baik pada kelompok lengan uji pertama. Angka kesintasan dari kedua kelompok lengan uji tersebut juga sebanding dengan data kesintasan sebelumnya. Studi ini juga menunjukkan bahwa angka kekambuhan lokoregional di antara kelompok-kelompok lengan ujinya adalah sebanding. Angka kekambuhan lokal dari kedua kelompok lengan uji tersebut juga sebanding dengan data kekambuhan lokal sebelumnya, sementara angka kekambuhan regional dari kedua kelompok lengan uji tersebut lebih baik daripada data kekambuhan regional sebelumnya.

Kata kunci : *Kanker payudara, Lanjut lokal, Kesintasan, Kekambuhan.*

***Objective**: To obtain survival and locoregional recurrence in patients with breast carcinoma (BC) based on treatment methods and find the best potential method of treatment for locally advanced BC.*

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of The Indonesian Radiation Oncology Society

***Methods**: This study is a retrospective cohort study based on the analysis of life and survival in 113 patients locoregional relapse in locally advanced breast cancer in Jakarta Breast Centre (JBC) and Department of Radiotherapy Cipto Mangunkusumo Hospital which receive surgery, chemotherapy, and radiotherapy in 2 arm groups, the first arm, who received neoajuvan chemoradiation (NACRT), surgery (breast conserving surgery [BCS] or radical mastectomy [RM]), and adjuvant chemotherapy, and the second, received surgery followed by chemotherapy and adjuvant radiotherapy, or vice versa.*

***Results:** The 5-years overall survival rate of the first arm and the second arm was 64.7% and 72.9% respectively (p = 0.234; mean = 68.80%), and all subjects became operable after NACRT administration and followed by BCS in 17 (40.48%) subjects. The 5-years overall survival rate in first arm subjects who received BCS and RM was 91.7% and 41.0% respectively (p = 0.024) while subjects who received paclitaxel and docetaxel respectively was 75.4% and 45.0% respectively (p = 0.167). Factors affecting prognosis of survival between the two arms were tumor size (HR: 0.323; CI95% :0,14-0, 77) and estrogen receptor (HR: 0.292; CI95% :0,01-0, 86). Meanwhile, of the 113 subjects found the 5-years local recurrence rate of first arm and the second arm was 12.5% and 6.2% respectively (p = 0.559; mean = 9.35%), while 5-years regional recurrence rate was 0.0% and 7.1% (p = 0.166; mean = 3.35%). In this study there was no single factor that affects the local and regional recurrence.*

***Conclusion:** This study showed that the overall survival rates among both arms were comparable, with more subjects which received post-NACRT BCS and showed better overall survival in the 1st arm. This study also showed that the locoregional recurrence rates and local recurrence rate among both arms were comparable. The locoregional recurrence rate were better than previous data.*

***Key Words:** Breast cancer, locally advanced, survival, recurrence.*

Profil dan Terapi pada Pasien Kanker Payudara dengan Histopatologi yang Jarang

Yuddi Wahyono[1], Ratnawati Soediro[1], Nurjati Chaerani Siregar[2], Zubairi Djoerban[3], Evert DC Poetiray[4], Soehartati Gondhowiardjo[1]

[1]*Departemen Radioterapi,RS. Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta Indonesia*
[2]*Departemen Patologi, RS. Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia*
[3]*Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RS. Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia*
[4]*Jakarta Breast Center, Jakarta, Indonesia*

Abstrak

Tujuan: Untuk mengetahui apa saja jenis-jenis kanker payudara histopatologi jarang beserta profil pasien dan tata laksananya.
Metode: Penelitian retrospektif ini melakukan tinjau ulang data rekam medik dari pasien kanker payudara dengan histopatologi jarang yang telah menjalani terapi pembedahan, kemoterapi, radioterapi di Jakarta Breast Center dan Departemen Radioterapi RS. Dr. Cipto Mangunkusumo serta dalam periode antara Januari 2001 dan Desember 2010.
Hasil: Tujuh belas pasien dengan histopatologi jarang teridentifikasi dari total 933 pasien dengan median usia 50,5 tahun (18 – 60 tahun). Median ukuran tumor adalah 8,5 cm (range 3,5 – 11 cm). Didapatkan tumor filloides pada 14 (1,5%) pasien, angiosarkoma pada 2 (0,2%) pasien dan adenoid kistik karsinoma pada 1 (0,1%) pasien. Subtipe filloides yang didapatkan yaitu tipe benigna 1 pasien, borderline 3 pasien, maligna 9 pasien dan 1 pasien tidak diketahui. Adjuvant radioterapi, kemoterapi, radioterapi dan kemoterapi pasca operasi pada tumor filloides borderline dan maligna dengan margin negatif cenderung memberikan kesintasan sebesar 94, 77, dan 77 bulan dengan 1 pasien mengalami rekurensi lokal. Sedangkan pasien yang tidak mendapat terapi adjuvant kesintasan hanya mencapai 26 bulan. Kesintasan dari adenoid kistik mencapai 117 bulan.
Kesimpulan: Hasil penelitian ini menunjukkan jenis terbanyak adalah tumor filloides dengan kecenderungan hasil terapi dan kesintasan yang lebih baik jika adjuvant radioterapi dan kemoterapi diberikan pada tumor filloides tipe borderline dan maligna pasca bedah dengan margin negatif.

Kata Kunci: Kanker payudara, histopatologi jarang, filloides, terapi adjuvant

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of The Indonesian Radiation Oncology Society

Aim: *To evaluate the profile and treatment of breast cancer patients with rare histopathology.* ***Methods:*** *We retrospectively reviewed the medical records of breast cancer patients with rare histopathology, who received surgery, chemotherapy, radiotherapy in Jakarta Breast Cancer and Radiotherapy Department of Dr. Cipto Mangunkusumo National General Hospital in period of January 2001 to December 2010.* ***Results:*** *Seventeen breast cancer patients with rare histopathology were identified from a total of 933 patients. The median age was 50,5 years (18 – 60 years). The median tumoral size was 8,5 cm (3,5 – 11 cm). tumors were classified to phyllodes tumor 14 patients (1,5%), angiosarcoma and adenoid cystic carcinoma in 2 (0,2%) and 1 (0,2%) patients, respectively. The subtype of phyllodes was1 benign, 3 borderline, 9 malignant, 1 unknown. Margin-negative resection combined with adjuvant radiotherapy, chemotherapy, radiotherapy and chemotherapy in borderline and malignant phyllodes tumors was likely to provide better survival of 94, 77, and 77 months, respectively, with 1 patient had local recurrence. Whereas patients who did not receive adjuvant therapy, survival was only 26 months. Adenoid cystic survival was 117 months.* ***Conclusion:*** *Phyllodes tumor is the most found in this study, and adjuvant radiotherapy and chemotherapy for borderline and malignant phyllodes tumors with margin-negative resection was likely to provide better survival.*

Key Words: *Breast cancer, rare histopathology, phyllodes, adjuvant therapy.*

Kualitas Hidup Jangka Panjang pada Pasien Kanker Payudara dengan menggunakan kuesioner EORTC QLQ C-30 dan Modul BR-23

Rudiyo[1], Rafiq Sulistyo Nugroho[1], Ratnawati Soediro[1], Soehartati Gondhowiardjo[1] , Nurjati Chaerani Siregar[2], Zubairi Djoerban[3], Evert DC Poetiray[4],

[1]*Department Radioterapi, Cipto Mangunkusumo, Jakarta Indonesia*
[2]*Department Patologi, Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia*
[3]*Department of Internal Medicine, Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia*
[4]*Jakarta Payudara Center, Jakarta, Indonesia*

Abstrak

Tujuan: Meningkatkan kualitas hidup pasien kanker payudara setelah menjalani pengobatan dan melihat perbedaan kualitas hidup pasien usia muda dan usia tua.
Metode: Penelitian ini merupakan studi *observasional* untuk mengetahui faktor yang mempengaruhi kualitas hidup jangka panjang pada pasien kanker payudara setelah menjalani pengobatann di Departemen Radioterapi Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo dan Jakarta Breast Center antara Januari 2001 sampai Desember 2006 dengan menggunakan kuesioner EORTC QLQ C-30 dan modul payudara BR-23.
Hasil: Pada penelitian ini, kami mengelompokkan pasien berdasarkan usia (≤ 58 tahun vs > 58 tahun), jenis operasi (BCS vs Mastektomi), modalitas terapi (double vs triple), stadium (dini vs lanjut lokal), dan tahun selesai pengobatan (5 tahun vs 10 tahun). Pasien dengan ≤usia 58 tahun memiliki fungsi seksual yang lebih buruk dibandingkan usia > 58 tahun (RO 7,2; IK95% 1,3 - 38,3). Arm symptom dan kehilangan rambut pada pasien dengan usia >58 tahun lebih baik dibandingkan dengan pasien dengan usia ≤ 58 tahun (RO AS 0,19 IK95% 0,04 – 0,98 dan RO HL 0,14 IK95% 0,03 – 0,72).
Sedangkan gejala sesak nafas sedikit dipengaruhi oleh jenis operasi yang mana mastektomi mengalami gangguan lebih buruk dibandingkan dengan pasien yang mendapatkan operasi BCS (RO DY 9,0; IK95% 1,03 – 78,57). (lihat tabel 2). Tetapi tidak terdapat perbedaan terhadap skor kualitas hidup antara stadium dini dan lanjut lokal. Didapati hasil yang sama antara pasien yang telah selesai pengobatan 5 tahun dengan 10 tahun. (lihat tabel 3)
Kesimpulan: Usia merupakan salah satu faktor yang berperan terhadap kualitas hidup jangka panjang pada pasien dengan penyakit kanker payudara.

Kata Kunci: Kanker payudara, Kualitas hidup, Usia

Objective : to improve the quality of life of breast cancer patients after treatment and the difference in quality of life for patients young and old age.

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of The Indonesian Radiation Oncology Society

Methods: This is an observational study to determine the factors that affect long-term quality of life in breast cancer patients after undergoing treatment in the Department of Radiotherapy Cipto Mangunkusumo Hospital and Jakarta Breast Center between January 2001 and December 2006 using questionnaires EORTC QLQ C-30 and BR-23 breast module.
Results: In this study, we grouped patients according to age (≤ 58 years vs> 58 years), type of surgery (mastectomy vs. BCS), treatment modality (double vs. triple), stage (locally advanced vs early), and year of completion of treatment (5 years vs 10 years). Patients with ≤ 58 years of age have a poorer sexual function than age> 58 years (RO 7.2; CI95% 1.3 to 38.3). Arm symptoms and hair loss in patients with age> 58 years is better than those with age ≤ 58 years (AS RO CI95% 0.19% from 0.04 to 0.98 and RO CI95% HL 0.14% from 0.03 to 0.72). While the symptoms of shortness of breath a little influenced by the type of operation where impaired mastectomy worse compared with patients who received surgery BCS (DY RO 9.0; CI95% 1.03 to 78.57). (see table 2). But there is no difference to the quality of life scores between early-stage and locally advanced. Similar results was also found among patients who have completed treatment 5 years to 10 years. (see table 3)
Conclusion: Age is one factor that contributes to the long-term quality of life in patients with breast cancer.

Keywords: Breast cancer, Quality of life, age

Terapi Radiasi pada Kanker Serviks Residif Hanya di Kelenjar Getah Bening Paraaorta

Alfred Julius Petrarizky, H. M. Djakaria

Department Radioterapi, Cipto Mangunkusumo, Jakarta Indonesia

Abstrak
Kanker serviks merupakan salah satu kanker terbanyak di Indonesia. Beberapa pasien pada kanker serviks ini dapat mengalami rekurensi hanya pada kelenjar getah bening (KGB) paraaorta dengan angka kejadian 2% - 12%. Diperlukan pemeriksaan yang rutin setelah terapi untuk dapat mendeteksi dini kasus ini. Walaupun merupakan metastasis jauh, namun kasus ini masih dapat diterapi dan diharapkan terdapat peningkatan angka kesintasan hidup, terutama bila dideteksi sejak dini. Terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi prognosis pasien. Secara keseluruhan terapi radiasi pada kasus kanker serviks residif hanya di KGB paraaorta aman dan cukup efektif untuk dilakukan, terutama bila diagnosis dapat ditemukan sejak dini.
Kata Kunci: kanker serviks, residif, kelenjar getah bening paraaorta, terapi radiasi

Abstract
Cervical cancer is one of the most common cancer in Indonesia. Some of patients will develop recurrence in isolated paraaortic lymph node. The incidence of isolated paraaortic lymph node recurrence is about 2% - 12%. Routine follow up is needed for the early diagnosis of this case. Paraaortic lymph node recurrence is one of the distant recurrences. Early diagnosis and treatment could increase survival rate. There are some factors that could influence the prognosis. Radiation therapy for isolated paraaortic lymph node recurrence is safe and effective and sould be recommended for such patients.

Keywords*: cervical cancer, recurrence, isolated paraaortic lymph node, radiation therapy*

Radiosensititas

Randhyka Rafli, Sri Mutya Sekarutami

Department Radioterapi, Cipto Mangunkusumo, Jakarta Indonesia

Abstrak
Radiosensitivitas pada sel tumor dan jaringan normal mempengaruhi jendela terapi dalam radiasi. Pemahaman mengenai radiosensitivitas membantu keputusan klinis untuk mengoptimalkan dosis radiasi pada jaringan tumor dan mengurangi dosis radiasi pada jaringan normal. Radiosensitivitas dipengaruhi oleh faktor internal seperti kemampuan sel memperbaiki kerusakan DNA (SLDR), radiosensitivitas intrinsik, ekspresi gen dan kinetik siklus sel. Faktor eksternal radiosensitivitas dipengaruhi oleh lingkungan mikro tumor dan

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of The Indonesian Radiation Oncology Society

oksigenasi. Radiosensitivitas dapat ditingkatkan dengan radiosensitizer yang memanipulasi faktor intrinsik dan ekstrinsik radiosensitivitas.

Kata Kunci : Radiosensitivitas, SLDR, Radiosensitivitas Intrinsik, Lingkungan Mikro Tumor, Radiosensitizer

Abstrac
Radiosensitivity in tumor cells and normal tissues affects the therapeutic window in the radiation therapy. An understanding of radiosensitivity assist clinical decision to optimize the radiation dose to the tumor tissue and reduce the radiation dose to normal tissues.

Radiosensitivity is influenced by internal factors such as Sublethal Damage Repair (SLDR), inherent radiosensitivity, gene expression and cell cycle kinetics. Radiosensitivity external factor is influenced by the tumor microenvironment and oxygenation.
Radiosensitizer can enhanced radiosensitivity by manipulating the intrinsic and extrinsic factors

Keywords*: Radiosensitivity, SLDR, Inherent Radiosensitivity, Tumor Microenvironment, Radiosensitizer.*

RADIOTERAPI & ONKOLOGI Indonesia
Journal Of The Indonesian Radiation Oncology Society



Tesis

KESINTASAN HIDUP DAN KEKAMBUHAN LOKOREGIONAL BERDASARKAN PROSEDUR PENGOBATAN PADA PENATALAKSANAAN KANKER PAYUDARA STADIUM LANJUT LOKAL.

Hendrik[1], Soehartati Gondhowiardjo[1], Zubairi Djoerban[2], Nurjati Chaerani Siregar[3], Evert DC. Poetiray[4]
[1]Departemen Radioterapi, RSUPN DR. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia.
[2]Departemen Penyakit Dalam, RSUPN DR. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia.
[3]Department Patologi Anatomi, RSUPN DR. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia.
[4]Jakarta Breast Center, Jakarta, Indonesia.

Informasi Artikel

Riwayat Artikel:
Diterima Agustus 2012
Disetujui September 2012

Alamat Korespondensi:
Dr.Hendrik. Mkes
Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo,
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
Email:
Erick_marx2005@yahoo.com

Abstrak / Abstract

Tujuan: Untuk menilai kesintasan hidup dan kekambuhan lokoregional pada pasien-pasien karsinoma payudara (KPD) stadium lanjut lokal berdasarkan metode pengobatannya dan mencari potensi terbaik metode pengobatan KPD stadium lanjut lokal.

Metode: Studi ini merupakan studi kohort retrospektif berbasis analisis kesintasan hidup dan kekambuhan lokoregional pada 113 pasien KPD stadium lanjut lokal di Jakarta Breast Centre (JBC) dan Departemen Radioterapi RSUPN. DR. Cipto Mangunkusumo yang menerima pemberian operasi, kemoterapi, dan radioterapi dalam 2 kelompok lengan uji penatalaksanaannya, yakni kelompok-kelompok lengan uji pertama, yang menerima kemoradiasi *neoajuvan* (NKRT), operasi (*breast conserving surgery* [BCS] atau mastektomi radikal [RM]), dan kemoterapi *ajuvan*, dan ke-2, yang menerima operasi diikuti (kemoterapi dan radioterapi ajuvan, atau sebaliknya).

Hasil: Studi ini menunjukkan bahwa dari 113 subyek uji didapatkan kesintasan hidup 5 tahun pada kelompok-kelompok lengan uji pertama dan ke-2 berturut-turut adalah 64,7% dan 72,9% (p=0,234; *mean*=68,80%), di mana semua subyek uji kelompok uji pertama menjadi *operable* pasca pemberian NKRT dan diikuti pemberian BCS pada 17 (40,48%) subyek uji. Kesintasan hidup 5 tahun pada kelompok lengan uji pertama, di antara subyek-subyek uji yang menerima BCS dan RM berturut-turut adalah 91,7% dan 41,0% (p=0,024) sementara di antara subyek-subyek uji yang menerima kemoterapi paclitaxel dan docetaxel berturut-turut adalah sebesar 75,4% dan 45,0% (p=0,167). Faktor prognosis yang mempengaruhi kesintasan hidup subyek uji di antara kedua lengan uji tersebut adalah ukuran tumor (HR:0,323; IK95%:0,14-0,77) dan reseptor estrogen (HR:0,292; IK95%:0,01-0,86). Sementara itu, dari 113 subyek uji didapatkan kekambuhan lokal 5 tahun pada kelompok-kelompok lengan uji pertama dan ke-2 berturut-turut adalah 12,5% dan 6,2% (p=0,559; *mean*= 9,35%), sementara kekambuhan regional 5 tahunnya berturut-turut adalah 0,0% dan 7,1% (p=0,166; *mean*= 3,35%). Pada studi ini tidak terdapat satu faktor pun yang berpengaruh terhadap terjadinya kekambuhan lokal dan regional.

Kesimpulan: Studi ini menunjukkan kesintasan di antara kelompok-kelompok lengan uji yang sebanding, dengan porsi BCS pasca pemberian NKRT yang lebih banyak dan hasil kesintasannya yang lebih baik pada kelompok lengan uji pertama. Studi ini juga menunjukkan bahwa angka kekambuhan lokoregional dan angka kekambuhan lokal di antara kelompok-kelompok lengan ujinya adalah sebanding. Angka kekambuhan regional dari kedua kelompok lengan uji tersebut lebih baik daripada data sebelumnya.

Kata kunci : *Kanker payudara, lanjut lokal, kesintasan, kekambuhan.*

***Objective**: To obtain survival and locoregional recurrence in patients with breast carcinoma (BC) based on treatment methods and find the best potential method of treatment for locally advanced BC.*

***Methods**: This study is a retrospective cohort study based on the analysis of life and survival in 113 patients locoregional relapse in locally advanced breast cancer in Jakarta Breast Centre (JBC) and Department of Radiotherapy Cipto Mangunkusumo*

Hospital which receive surgery, chemotherapy, and radiotherapy in 2 arm groups, the first arm, who received neoajuvan chemoradiation (NACRT), surgery (breast conserving surgery [BCS] or radical mastectomy [RM]), and adjuvant chemotherapy, and the second, received surgery followed by chemotherapy and adjuvant radiotherapy, or vice versa.

Results: *The 5-years overall survival rate of the first arm and the second arm was 64.7% and 72.9% respectively (p = 0.234; mean = 68.80%), and all subjects became operable after NACRT administration and followed by BCS in 17 (40.48%) subjects. The 5-years overall survival rate in first arm subjects who received BCS and RM was 91.7% and 41.0% respectively (p = 0.024) while subjects who received paclitaxel and docetaxel respectively was 75.4% and 45.0% respectively (p = 0.167). Factors affecting prognosis of survival between the two arms were tumor size (HR: 0.323; CI95% :0,14-0, 77) and estrogen receptor (HR: 0.292; CI95% :0,01-0, 86). Meanwhile, of the 113 subjects found the 5-years local recurrence rate of first arm and the second arm was 12.5% and 6.2% respectively (p = 0.559; mean = 9.35%), while 5-years regional recurrence rate was 0.0% and 7.1% (p = 0.166; mean = 3.35%). In this study there was no single factor that affects the local and regional recurrence.*

Conclusion: *This study showed that the overall survival rates among both arms were comparable, with more subjects which received post-NACRT BCS and showed better overall survival in the 1st arm. This study also showed that the locoregional recurrence rates and local recurrence rate among both arms were comparable. The locoregional recurrence rate were better than previous data.*

Key Words: *Breast cancer, locally advanced, survival, recurrence.*

Hak cipta ©2012 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

PENDAHULUAN

Kanker payudara (KPD) merupakan salah satu jenis tumor terbanyak di dunia.[1,2] Diperkirakan sekitar 207 ribu kasus baru KPD invasif dan 54 ribu kasus baru KPD *in situ* terdiagnosis pada wanita-wanita di Amerika Serikat pada tahun 2010. Kematian yang terjadi akibat KPD di Amerika Serikat pada tahun tersebut diperkirakan adalah sekitar 40 ribu kematian.[1] Sementara itu, angka kematian KPD di Asia Tenggara adalah sebesar 93.979 kematian dengan angka insidensnya adalah sebesar 203.929 kasus.[3]

Kanker payudara di Indonesia menempati peringkat pertama terbanyak dengan insidens sebesar 39.831 kasus dan angka kematian sebesar 20.052 kematian pada tahun 2008.[3] KPD di Indonesia lebih sering mengenai wanita yang berumur 35 sampai 54 tahun.[4,5] Tujuh puluh hingga 80% kasus KPD di Indonesia didapat pada keadaan stadium lanjut.[6]

Suatu studi melaporkan bahwa pemberian operasi dan radioterapi dapat menghasilkan kesintasan hidup kira-kira sebesar 50%.[7] Studi-studi terkini merekomendasikan bahwa prosedur penatalaksanaan KPD stadium lanjut lokal adalah dengan pemberian kemoterapi/kemoradiasi *neoajuvan* (NKT/NKRT), dilanjutkan dengan operasi (baik *breast conserving surgery* dan diseksi kelenjar getah bening (BCS), atau *mastectomy* radikal (RM) dan kemoterapi *ajuvan* (AC).[8-11]

Hasil studi longitudinal retrospektif yang dilakukan oleh Wahyuni di RS Kanker Dharmais Indonesia melaporkan bahwa kesintasan hidup 5 tahun penderita KPD stadium lanjut lokal dengan pengobatan lengkap adalah 69%.[4] Hasil studi retrospektif lain yang dilakukan oleh Suratinojo di RSUP H Adam Malik pada 109 penderita KPD stadium lanjut lokal yang mendapat kemoterapi neoajuvan dilanjutkan dengan operasi dan kemoterapi ajuvan menunjukkan bahwa tidak dijumpai adanya kekambuhan lokal namun demikian terdapat kekambuhan regional sebesar 3,7%.[12] Namun demikian belum ada laporan mengenai kesintasan hidup dan kekambuhan lokoregional berdasarkan kelompok pengobatan KPD stadium lanjut lokal tersebut di Indonesia. Tujuan studi ini adalah untuk menilai kesintasan hidup dan kekambuhan lokoregional pada pasien-pasien KPD stadium lanjut lokal berdasarkan metode pengobatannya dan mencari potensi terbaik metode pengobatan KPD stadium lanjut lokal.

METODE PENELITIAN

Disain studi ini adalah studi kohort retrospektif berbasis analisis kesintasan hidup dan kekambuhan lokoregional pada 113 pasien KPD stadium lanjut lokal yang berobat serta mendapat operasi dan kemoterapi di Jakarta Breast Centre (JBC) dan mendapat radioterapi di departemen radioterapi RS. Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta dari tahun 2001 sampai dengan tahun 2010. Subyek uji terbagi menjadi 2 lengan uji, yakni lengan uji 1 (L1) yang menerima NKRT, operasi (BCS/RM) dan AC, dan lengan uji 2 (L2) yang menerima operasi diikuti oleh (AC dan radioterapi *ajuvan* atau sebaliknya). Kriteria-kriteria inklusinya adalah perempuan, berumur 20-80 tahun, KPD stadium lanjut lokal (IIb-IIIC sesuai AJCC ke-7 tahun 2010), tipe histologinya adalah *adenocarcinoma*. Kriteria-kriteria eksklusinya adalah data rekam medis tidak dapat ditelusuri, kasus-kasus *drop-out* dan *relaps/recurrence*. Variabel penelitian ini adalah kesintasan hidup dan kekambuhan

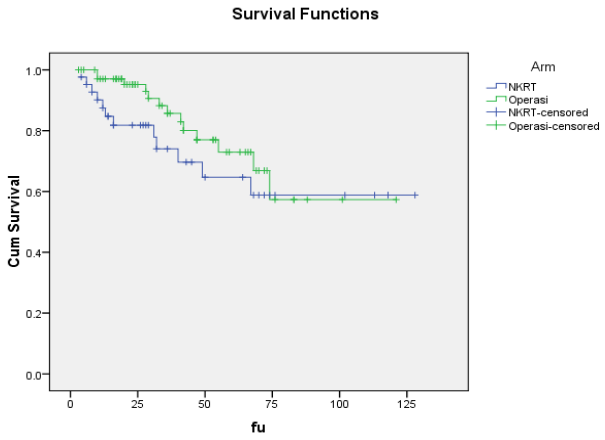
lokoregional. Analisis data menggunakan uji chi square untuk menilai karakteristik subyek uji, dan uji Kaplan Meier dengan *log rank* nya untuk menilai kesintasan hidup dan kekambuhan lokoregional. Analisis uni/multivariat dengan uji *Cox-regression* digunakan untuk menilai faktor prognostik.

HASIL PENELITIAN

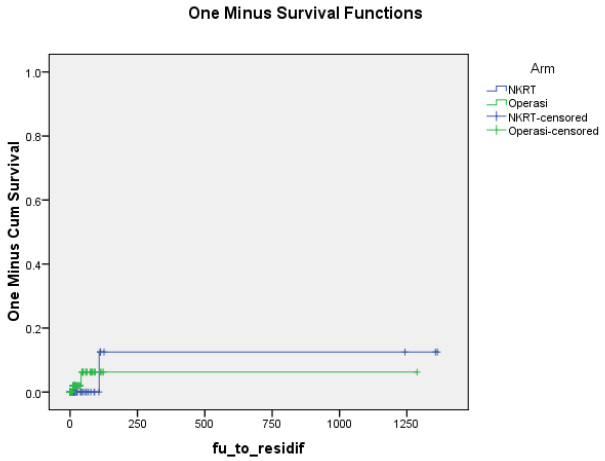
Subyek uji pada studi ini berjumlah 113 pasien KPD stadium lanjut lokal, terdiri dari 42 (37,2%) pada L1 dan 71 (62,8%) pada L2. Semua (100%) subyek uji L1 menjadi *operable* setelah sebelumnya menerima NKRT sebagai terapi awal, dengan 17 (40,5%) subyek uji kemudian menjalani BCS dan 25 (59,5%) subyek uji kemudian menjalani RM. Dua puluh delapan (66,7%) subyek uji menerima paclitaxel dan 14 (33,3) subyek uji menerima docetaxel sebagai preparat kemoterapi pada L1. Sementara pada L2, 14 (19,7%) subyek uji menerima BCS, 50 (70,4%) subyek uji menerima RM, dan 7 (9,9%) menerima jenis operasi lainnya, diikuti oleh pemberian AC dan radioterapi *ajuvan* atau sebaliknya.

Karakteristik subyek uji yang berada di kedua kelompok lengan uji dalam penelitian ini sebanding pada semua faktor prognosis uji terhadap kesintasan seperti usia, keadaan pre-/postmenopause, ukuran tumor, faktor kelenjar getah bening, dan keadaan-keadaan batas sayatan, histopatologi, derajat keganasan, serta reseptor-reseptor estrogen, progesterone, dan HER-2 nya.(Tabel 1)

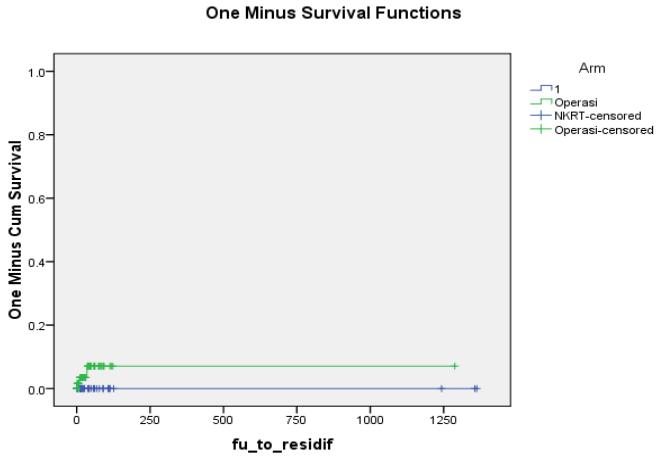
Studi ini menunjukkan bahwa dari 113 subyek uji didapatkan kesintasan hidup 5 tahun pada kelompok-kelompok L1 dan L2 berturut-turut adalah 64,7% dan 72,9% (p=0,234; *mean*=68,80%).(Gambar 1) Kesintasan hidup 5 tahun di antara yang menerima BCS dan RM pada kelompok L1 berturut-turut adalah 91,7% dan 41,0% (p=0,024) sementara kesintasan hidup di antara yang menerima kemoterapi paclitaxel dan docetaxel pada kelompok L1 berturut-turut adalah sebesar 75,4% dan 45,0% (p=0,167). Faktor prognosis yang mempengaruhi kesintasan hidup subyek uji di antara kedua lengan uji tersebut adalah ukuran tumor (HR:0,323; IK95%:0,14-0,77) dan reseptor estrogen (HR:0,292; IK95%:0,01-0,86).(Tabel 2) Sementara itu, kekambuhan lokal 5 tahun yang pada kelompok-kelompok L1 dan L2 berturut-turut adalah 12,5% dan 6,2% (p=0,559; *mean*= 9,35%), sementara kekambuhan regional 5 tahunnya berturut-turut adalah 0,0% dan 7,1% (p=0,166; *mean*= 3,35%).(Gambar 2, 3) Pada studi ini tidak terdapat satu faktor pun yang berpengaruh terhadap terjadinya kekambuhan lokal dan regional.(Tabel 3A, 3B)



Gambar 1. Kesintasan hidup 5 tahun pada pasien-pasien yang menerima *neoadjuvant* kemoradiasi (NKRT), operasi, dan kemoterapi ajuvan (n=42; OS=64,7%), dan yang menerima operasi diikuti (kemoterapi dan radioterapi ajuvan, atau sebaliknya) (n=71; OS=72,9%); p=0,234.



Gambar 2. Kekambuhan lokal 5 tahun pada pasien-pasien yang menerima *neoadjuvant* kemoradiasi, operasi, dan kemoterapi ajuvan (n=42; LR< 12,5%), dan operasi diikuti (kemoterapi dan radioterapi ajuvan, atau sebaliknya) (n=71; LR=6,2%); p=0,559.



Gambar 3. Kekambuhan regional 5 tahun pada pasien-pasien yang menerima *neoadjuvant* kemoradiasi, operasi, dan kemoterapi ajuvan (n=42; RR=0,0%), dan operasi diikuti (kemoterapi dan radioterapi ajuvan, atau sebaliknya) (n=71; RR=7,1%); p=0,166.

Tabel 1. Karakteristik Pasien Masing-Masing Lengan Uji (n=113).

Variabel	L1 n(%) 42 (37,2)	L2 n(%) 71 (62,8)	*p*
Age ≤ 40 tahun	21 (50,0)	37 (52,1)	0,83
> 40 tahun	21 (50,0)	34 (47,9)	
Menopause			0,96
Premenopause	25 (59,5)	42 (60,0)	
Postmenopause	17 (40,5)	28 (40,0)	
Tumor			0,08
T4	16 (41,0)	9 (12,9)	
T3	19 (48,7)	36 (51,4)	
T2	4 (10,3)	24 (34,3)	
T1	0 (0,0)	1 (1,4)	
Nodes			1,00
N3	3 (7,7)	1 (1,4)	
N2	2 (5,1)	4 (5,7)	
N1	15 (38,5)	33 (47,1)	
N0	19 (48,7)	32 (45,7)	
Batas sayatan			
Positive	2 (6,1)	1 (1,9)	1,00
Closed	1 (3,0)	1 (1,9)	
Negative	30 (90,9)	51 (96,2)	
Histopatologi			0,99
Invasive ductal	36 (85,7)	64 (90,1)	
Others	3 (7,1)	7 (9,9)	
Not explained	3 (7,1)	0 (0,0)	
Derajat keganasan			0,22
1	1 (4,8)	1 (1,7)	
2	6 (28,6)	35 (58,3)	
3	14 (14)	24 (40,0)	
Reseptor esterogen [ER]			0,26
Negative	26 (66,7)	36 (55,4)	
Positive	13 (33,3)	29 (44,6)	
Reseptor progesterone [PR]			0,33
Negative	26 (66,7)	37 (56,9)	
Positive	13 (33,3)	28 (43,1)	
Reseptor Her-2 [HER 2]			0,95
Negative	24 (61,5)	39 (60,9)	
Positive	15 (38,5)	25 (39,1)	

Tabel 2. Model Cox-*regression* Kesintasan Hidup.

	Kesintasan Hidup		
	Hazard ratio [HR]	Interval kepercayaan [IK]-95%	P
≤40 vs >40 tahun	0,687	0,31-1,52	0,35
Pre vs Post Menopause	0,742	0,33-1,68	0,48
T4 vs T3 (ukuran)	0,323	0,14-0,77	0,01 [0,005]*
N(+) vs (-) [*nodes*]	0,571	0,24-1,35	0,20 [0,405]*
pN (*nodes removal*)	1,166	0,74-1,83	0,50
Batas sayatan	8,624	0,03-2,17E3	0,45
Derajat keganasan	0,926	0,34-2,56	0,88
ER(-) vs (+)	0,292	0,01-0,86	0,03 [0,042]*
PR(-) vs (+)	0,550	0,22-1,40	0,21
HER 2 (-) vs (+)	0,889	0,38-2,12	0,81
L1	1,605	0,73–3,53	0,24
L 2	Reff.		

Keterangan: *=p-*multivariate*.

Tabel 3A. Model Cox-*regression* Kekambuhan Lokal.

	Kekambuhan Lokal		
	HR	CI-95%	P
≤40 vs >40 year old	0,581	0,05-6,43	0,66
Pre vs Post Menopause	1,009	0,09-11,34	0,99
T4 vs T3 (ukuran)	34,759	0,00-1,41E6	0,51
N(+) vs (-) [*nodes*]	0,022	0,00-320,646	0,43
pN (*nodes removal*)	0,720	0,16-3,31	0,67
Batas sayatan	14,463	0,00-1,23E9	0,77
Derajat keganasan	2,614	0,23-30,42	0,44
ER(-) vs (+)	0,022	0,00-2,69E3	0,52
PR(-) vs (+)	0,026	0,00-6,59E3	0,57
HER(-) vs (+)	2,462	0,15-39,45	0,52
L1	2,065	0,17-24,49	0,57
L2	Reff		

Tabel 3B. Model Cox-*regression* Kekambuhan Regional.

	Kekambuhan Regional		
	HR	CI-95%	P
≤40 vs >40 tahun	67,836	0,01-7,32E5	0,37
Pre vs Post Menopause	120,194	0,01-2,24E6	0,34
T4 vs T3 (ukuran)	31,622	0,00-2,21E6	0,54
N(+) vs (-) [*nodes*]	0,656	0,06-7,23	0,73
pN (*nodes removal*)	0,642	0,19-2,23	0,49
Batas sayatan	6,302	0,00-4,58E6	0,79
Derajat keganasan	0,463	0,04-5,11	0,53
ER(-) vs (+)	2,620	0,24-28,94	0,43
PR(-) vs (+)	0,746	0,07-8,23	0,81
HER(-) vs (+)	0,023	0,00-399,62	0,45
L1	44,954	0,00-6,79E5	0,44
L2	Reff		

PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif pertama di Indonesia yang memberikan gambaran dan analisis kesintasan hidup dan kekambuhan lokoregional 5 tahun selama 10 tahun terakhir. Semua subyek uji dari kelompok-kelompok L1 dan L2 direncanakan untuk menjalani prosedur terapi sesuai dengan *algoritma* KPD stadium lanjut di JBC. Seratus tiga belas subyek uji dianalisis dalam penelitian ini, semua (100%) subyek uji L1 menjadi *operable* setelah sebelumnya menerima NKRT sebagai terapi awal dengan sekitar 41% subyek ujinya kemudian menjalani BCS yang secara statistik lebih banyak daripada subyek uji pada kelompok L2 (19,7%; p=0,031) serta memiliki kesintasan hidup dan kekambuhan lokoregional lebih baik daripada subyek uji yang kemudian menjalani RM di kelompok L1.

Karakteristik subyek uji yang berada di kedua kelompok lengan uji dalam penelitian ini sebanding pada semua faktor prognosis uji terhadap kesintasan seperti usia, keadaan pre-/postmenopause, ukuran tumor, faktor kelenjar getah bening, dan keadaan-keadaan batas sayatan, histopatologi, derajat keganasan, serta reseptor-reseptor estrogen, progesterone, dan HER-2 nya.

Data studi-studi sebelumnya menunjukkan bahwa penatalaksanaan KPD stadium lanjut lokal membutuhkan pendekatan terapi multimodalitas yang bertujuan untuk mendapatkan angka kesembuhan yang tinggi dengan kualitas hidup yang baik, disesuaikan dengan karakteristik epidemiologi pasien (umur, ras, status menopause), stadium penyakit, biologi kanker, *operability performances*, dan manfaat atau risiko dari ketentuan pemberian terapinya.[1,5,9,13]

Penelitian ini menunjukkan bahwa rerata kesintasan hidup 5 tahun pada para subyek uji dari kedua lengan uji adalah 68,8%, dan secara statistik tidak berbeda bermakna di antara kelompok-kelompok uji L1 dan L2 (p=0,234). Hasil rerata kesintasan hidup 5 tahun pada penelitian ini juga sebanding dengan data dari studi-studi sebelumnya yakni sebesar 64-89% (pada modalitas sesuai dengan L1) dan 66% (pada modalitas sesuai dengan L2).[14-17]

Data ACS dan beberapa studi lainnya menunjukkan bahwa angka kesintasan hidup 5 tahun pada pasien KPD stadium lanjut lokal adalah sebesar 84%.[1,13] Studi-studi lainnya melaporkan bahwa pemberian operasi dan radioterapi dapat memiliki kesintasan hidup dan kekambuhan lokoregional sekitar 50%.[7] Sementara itu, studi-studi terkini merekomendasikan bahwni melaporkan bahwa kea prosedur penatalaksanaan KPD stadium lanjut lokal adalah dengan pemberian NKT/NKRT yang

dilanjutkan dengan operasi (BCS/RM) dan AC, akan meningkatkan kesintasan hidup 5 tahun di atas 50% dan menurunkan kekambuhan lokoregional sebesar 20-25%.[7,8] Hasil studi longitudinal retrospektif yang dilakukan oleh Wahyuni di RS Kanker Dharmais Indonesia melaporkan bahwa kesintasan hidup 5 tahun penderita KPD stadium lanjut lokal dengan pengobatan lengkap adalah 69%.[4]

Data ACS dan beberapa studi yang telah dilakukan sebelumnya menunjukkan bahwa faktor-faktor prognosis utama yang dapat mempengaruhi kesintasan hidup pasien KPD di antaranya adalah *operability performances* di samping stadium penyakit, biologi kanker, dan faktor-faktor karakteristik epidemiologi pasien.[1,5,9,13,18] Giardano melaporkan bahwa faktor-faktor prognosis berupa ukuran tumor dan keterlibatan kelenjar getah bening pada KPD stadium lanjut lokal berpengaruh pada angka kesintasan hidupnya.[19] Pada penelitian ini kami melihat faktor ukuran tumor (HR:0,323; CI95%:0,14-0,77) dan reseptor estrogen (HR:0,292; CI95%:0,01-0,86) yang berpengaruh terhadap kesintasan hidup 5 tahun secara bermakna.

Penelitian ini menunjukkan bahwa rerata kekambuhan lokal 5 tahun pada para subyek uji dari kedua lengan uji adalah 9,35%, dan secara statistik tidak berbeda bermakna di antara kelompok-kelompok uji L1 dan L2 (p=0,559). Hasil rerata kekambuhan lokal 5 tahun pada penelitian ini juga sebanding dengan data dari studi-studi sebelumnya yakni sebesar 5-14% (pada modalitas sesuai dengan L1) dan 9% (pada modalitas sesuai dengan L2).[14-17]

Penelitian ini juga menunjukkan bahwa rerata kekambuhan regional 5 tahun pada para subyek uji dari kedua lengan uji adalah 3,35%, dan secara statistik tidak berbeda bermakna di antara kelompok-kelompok uji L1 dan L2 (p=0,166). Hasil rerata kesintasan hidup 5 tahun pada penelitian ini lebih baik dibanding data dari studi-studi sebelumnya yakni sebesar 11-15% (pada modalitas sesuai dengan L1 dan L2).[14-17]

Data dari studi yang dilakukan oleh The Danish Breast Cancer Cooperation Group.[7] menunjukkan bahwa pemberian kemoterapi yang dilanjutkan dengan radioterapi dibanding dengan kemoterapi saja, pada pasien KPD stadium lanjut lokal pasca mastektomi, memiliki kesintasan hidup 10 tahun lebih tinggi (yakni mencapai 48%) dan kekambuhan jauh yang lebih rendah (yakni mencapai 9%). McGuire[20] melaporkan bahwa pemberian NAC diikuti oleh mastektomi dan post mastectomy radiotherapy (PMRT) akan menghasilkan kesintasan hidup 5 tahun yang lebih tinggi. Sementara itu, Mieog and Mauri [20] melaporkan bahwa pemberian kemotherapi and radioterapi tanpa operasi masih akan menghasilkan kekambuhan lokoregional yang tinggi. Hasil studi retrospektif lain yang dilakukan oleh Suratinojo[12] di RSUP H Adam Malik pada 109 penderita KPD stadium lanjut lokal yang mendapat kemoterapi neoajuvan dilanjutkan dengan operasi dan kemoterapi ajuvan menunjukkan bahwa tidak dijumpai adanya kekambuhan lokal namun demikian terdapat kekambuhan regional sebesar 3,7%.

Huang.[21-23] dan beberapa *review research article data* melaporkan bahwa ada 4 faktor prognosis yang bermakna secara statistik mempengaruhi terjadinya kekambuhan lokoregional pada penatalaksanaan KPD stadium lanjut lokal, yakni ukuran tumor, keterlibatan kelenjar getah bening lokoregional secara klinis/patologis, status reseptor estrogen, dan invasi ke limfovaskuler. Pada penelitian ini kami tidak melihat satu faktor pun yang berpengaruh terhadap terjadinya kekambuhan lokal dan regional.

Keterbatasan penelitian ini adalah penelitian ini dilakukan dengan disain retrospektif hanya mengandalkan data sekunder yang kurang lengkap, tidak sesuai dengan keinginan, atau tidak mengetahui keadaan dan kualitas hasil data yang didapat, serta kemungkinan pendeknya waktu *follow-up* untuk menilai kemanfaatan kesintasan hidup dan pencapaian kekambuhan lokoregional dibanding dengan beberapa *follow-up* dari suatu studi metaanalisis yang sudah ada.

KESIMPULAN

Studi ini menunjukkan kesintasan di antara kelompok-kelompok lengan uji yang sebanding, dengan porsi BCS pasca pemberian NKRT yang lebih banyak dan hasil kesintasannya yang lebih baik pada kelompok lengan uji pertama. Angka kesintasan dari kedua kelompok lengan uji tersebut juga sebanding dengan data kesintasan sebelumnya. Studi ini juga menunjukkan bahwa angka

kekambuhan lokoregional di antara kelompok-kelompok lengan ujinya adalah sebanding. Angka kekambuhan lokal dari kedua kelompok lengan uji tersebut juga sebanding dengan data kekambuhan lokal sebelumnya, sementara angka kekambuhan regional dari kedua kelompok lengan uji tersebut lebih baik daripada data kekambuhan regional sebelumnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. American Cancer Society. Breast cancer facts & figures 2012. Atalanta: American Cancer Society; 2012. pp.1-36.
2. You T-K, Soong IS, Sze H, Choi C-W, Yeung M-W, Ng W-T, et al. Trends and patterns of breast conservation treatment in Hongkong: 1994 – 2007. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2009; 74(1): 98-103.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Globocan, 2008 v1.2, cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No.10 [internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. [cited 2011 Nov 3]. Available from: http://globocan.iarc.fr/.
4. Wahyuni AS. Hubungan jenis histologi dengan ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker payudara. Majalah Kedokteran Nusantara, Maret 2006; 39(1): 7-11.
5. Wahid S, Miskad UA, Djimahit T. Her-2/neu expression in breast cancer: a significan correlation with histological grade. The Indonesian Journal of Medical Science, October – December 2008; 1(2): 84-90.
6. Tjindarbumi D. Penanganan kanker dini dan lanjut. Jakarta: Bagian Patologi Anatomik FKUI; 1982.
7. Susworo R. Radioterapi pada berbagai kasus: kanker payudara. Dalam: Susworo R, editor. Radioterapi: dasar-dasar radioterapi, tatalaksana

radioterapi penyakit kanker. Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia (UI-Press); 2006. hal.54-63.
8. Jabbari S, Park C, Fawble B. Breast cancer. In: Hansen EK, Roach III M, editors. Handbook of evidence-based radiation oncology, 2nd edition. Springer-New York Heidelberg Dordrecht 2010; 263-311.
9. Suyatno, Pasaribu ET. Kanker payudara. Dalam: Suyatno, Pasaribu ET, editor. Bedah onkologi, diagnostik dan terapi. Jakarta: Sagung Seto; 2010. hal.35-82.
10. Ozyigit G, Beyzadeoglu M, Ebruli C. Breast cancer. In: Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C, editors. Basic radiation oncology. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010; 329-61.
11. Gondhowiardjo S, Yulian ED. Kanker payudara. Dalam: Nuranna L, editor. Pedoman tatalaksana kanker – Perhimpunan Onkologi Indonesia. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2010. hal.13-26.
12. Suratinojo U. Pengamatan rekurensi loko-regional penderita kanker payudara pasca mastektomi dan kemoterapi di RSUP H Adam Malik [tesis]. Medan: Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara; 2009.
13. American Cancer Society. Breast cancer facts & figures 2009 – 2010. Atalanta: American Cancer Society; 2010. pp.1-36.
14. MacDonald SM, Haffty BG, Harris EER, Arthur DW, Bailey L, Bellon JR, et al. Summary of literature review: locally advanced breast cancer. American College of Radiology Appropriateness Criteria 2011: 113.
15. Catherine M, Newman LA. Management of patients with locally advanced breast cancer. Surg Clin N Am 2007; 87: 379-98.
16. Rustogi A, Budrukkar A, Dinshaw K, Jalali R. Management of locally advanced breast cancer: evolution and current practice. J Cancer Res Ther, March 2005; 1(1): 21-30.
17. Hoover S, Bloom E, Patel S. Review of breast conservation therapy: then and now. ISRN Oncology 2011: 1-13.
18. Carlson SW, Brown E, Burstein HJ, Gradishar WJ, Hudis CA, Loprinzi C, et al. NCCN task force report: adjuvant therapy for breast cancer. Journal of The National Comprehensive Cancer Network, Marc 2006; 4(Supp 1): S1–28.
19. Giordano, SH. Update on locally advanced breast cancer. The Oncologist 2003; 8: 521-30.
20. National Collaborating Centre for Cancer. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. National Collaborating Centre for Cancer 2009: 1-156.
21. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Hortobagyi GN, et al. Predictors of locoregional recurrence in patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy, mastectomy, and radiotherapy. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2005; 62(2): 351-7.
22. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Buzdar AU, et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. J Clinical Oncology 2004; 22(23): 4691-9.
23. Punglia RS, Morrow M, Winer EP, Harris JR. Local therapy and survival in breast cancer. N Engl J Med 2007; 356(23): 2399-405.

RADIOTERAPI & ONKOLOGI Indonesia
Journal Of The Indonesian Radiation Oncology Society



Tesis

PROFIL DAN TERAPI PADA PASIEN KANKER PAYUDARA DENGAN HISTOPATOLOGI YANG JARANG

Yuddi Wahyono[1], Ratnawati Soediro[1], Soehartati Gondhowiardjo1, Nurjati Chaerani Siregar[2], Zubairi Djoerban[3], Evert DC Poetiray[4]

[1]*Departemen Radioterapi,RS. Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta Indonesia*
[2]*Departemen Patologi, RS. Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia*
[3]*Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RS. Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia*
[4]*Jakarta Breast Center, Jakarta, Indonesia*

Informasi Artikel

Riwayat Artikel:
Diterima Agustus 2012
Disetujui September 2012

Abstrak / Abstract

Tujuan: Untuk mengetahui apa saja jenis-jenis kanker payudara histopatologi jarang beserta profil pasien dan tata laksananya. **Metode:** Penelitian retrospektif ini melakukan tinjau ulang data rekam medik dari pasien kanker payudara dengan histopatologi jarang yang telah menjalani terapi pembedahan, kemoterapi, radioterapi di Jakarta Breast Center dan Departemen Radioterapi RS. Dr. Cipto Mangunkusumo serta dalam periode antara Januari 2001 dan Desember 2010. **Hasil:** Tujuh belas pasien dengan histopatologi jarang teridentifikasi dari total 933 pasien dengan median usia 50,5 tahun (18 – 60 tahun). Median ukuran tumor adalah 8,5 cm (range 3,5 – 11 cm). Didapatkan tumor filloides pada 14 (1,5%) pasien, angiosarkoma pada 2 (0,2%) pasien dan adenoid kistik karsinoma pada 1 (0,1%) pasien. Subtipe filloides yang didapatkan yaitu tipe benigna 1 pasien, borderline 3 pasien, maligna 9 pasien dan 1 pasien tidak diketahui. Adjuvant radioterapi, kemoterapi, radioterapi dan kemoterapi pasca operasi pada tumor filloides borderline dan maligna dengan margin negatif cenderung memberikan kesintasan sebesar 94, 77, dan 77 bulan dengan 1 pasien mengalami rekurensi lokal. Sedangkan pasien yang tidak mendapat terapi adjuvant kesintasan hanya mencapai 26 bulan. Kesintasan dari adenoid kistik mencapai 117 bulan.

Kesimpulan: Hasil penelitian ini menunjukkan jenis terbanyak adalah tumor filloides dengan kecenderungan hasil terapi dan kesintasan yang lebih baik jika adjuvant radioterapi dan kemoterapi diberikan pada tumor filloides tipe borderline dan maligna pasca bedah dengan margin negatif.

Kata Kunci: Kanker payudara, histopatologi jarang, filloides, terapi adjuvant

Alamat Korespondensi:
Dr.Yuddi wahyono,
Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo,
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
Email: yuddi_md@yahoo.com

Aim: *To evaluate the profile and treatment of breast cancer patients with rare histopathology.* ***Methods:*** *We retrospectively reviewed the medical records of breast cancer patients with rare histopathology, who received surgery, chemotherapy, radiotherapy in Jakarta Breast Cancer and Radiotherapy Department of Dr. Cipto Mangunkusumo National General Hospital in period of January 2001 to December 2010.* ***Results:*** *Seventeen breast cancer patients with rare histopathology were identified from a total of 933 patients. The median age was 50,5 years (18 – 60 years). The median tumoral size was 8,5 cm (3,5 – 11 cm). tumors were classified to phyllodes tumor 14 patients (1,5%), angiosarcoma and adenoid cystic carcinoma in 2 (0,2%) and 1 (0,2%) patients, respectively. The subtype of phyllodes was1 benign, 3 borderline, 9 malignant, 1 unknown. Margin-negative resection combined with adjuvant radiotherapy, chemotherapy, radiotherapy and chemotherapy in borderline and malignant phyllodes tumors was likely to provide better survival of 94, 77, and 77 months, respectively, with 1 patient had local recurrence. Whereas patients who did not receive adjuvant therapy, survival was only 26 months. Adenoid cystic survival was 117 months.* ***Conclusion:*** *Phyllodes tumor is the most found in this study, and adjuvant radiotherapy and chemotherapy for borderline and malignant phyllodes tumors with margin-negative resection was likely to provide better survival.*

Key Words: *Breast cancer, rare histopathology, phyllodes, adjuvant therapy.*

Hak cipta ©2012 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Kanker payudara (KPD) merupakan keganasan paling sering pada wanita dengan estimasi 1,38 juta kasus kanker baru terdiagnosis pada tahun 2008 (23% dari seluruh kasus kanker) dan menempati peringkat kedua (10,9% dari seluruh kanker). Saat ini merupakan kanker terbanyak di negara maju dan negara berkembang dengan perkiraan 690.000 kasus baru di tiap negara (rasio populasi 1:4). Angka insidens bervariasi mulai 19,3 per 100.000 wanita di Afrika Timur hingga 89,7 per 100.000 wanita di Eropa Barat dimana tergolong tinggi (lebih dari 80 per 100.000) di negara maju (kecuali Jepang) dan tergolong rendah (kurang dari 40 per 100.000) di sebagian besar negara berkembang.[1]

Kanker payudara ini merupakan masalah kesehatan yang besar di Indonesia. Kanker ini menempati peringkat pertama terbanyak dengan insiden dan angka mortalitas sebesar 39.381 kasus dan 20.052 kematian pada tahun 2008. Angka insiden dan mortalitas ini diperkirakan mencapai 54.439 kasus dan 28.408 kematian pada tahun 2020 mendatang.[2]

Kanker payudara membutuhkan tatalaksana yang komprehensif meliputi modalitas terapi yaitu pembedahan, radioterapi, kemoterapi dan terapi hormon. Pembedahan merupakan modalitas utama dalam tata laksana kanker payudara. Pasien yang mendapatkan pembedahan berkisar antara 21 – 52,2% sedangkan radiasi sekitar 21,6 – 35,2%. Hanya sekitar 10% pasien mendapat terapi hormonal.[3]

Sekitar 85 – 90 % kanker payudara berasal dari epitel duktal. Biasanya abnormalitas proliferatif pada payudara terbatas pada epitel lobular dan duktal. Sedangkan pada epitel lobular dan duktal, spectrum dari abnormalitas proliferatif dapat terlihat, termasuk hiperplasia, hiperplasia atipikal, karsinoma insitu dan karsinoma invasif. Karsinoma duktal invasif mencakup varian yang tidak biasa dari kanker payudara seperti karsinoma koloid atau mucinous, adenoid kistik dan karsinoma tubular.[2] Meskipun demikian, histopatologi selain karsinoma juga dapat dijumpai seperti tumor filloides, sarkoma primer (misalnya angiosarkoma), limfoma lokal, bahkan metastasis dari lokasi primer lain dapat terjadi.[4]

Insiden kanker payudara dengan histopatologi seperti ini sangat jarang terjadi dan tata laksana maupun peran radioterapi masih belum jelas. Oleh karena itu, maka kami mengajukan judul penelitian yaitu Profil dan Terapi pada Pasien Kanker Payudara dengan Histopatologi yang Jarang.

Metode

Penelitian ini merupakan studi retrospektif deskriptif pasien kanker payudara yang telah menjalani terapi baik dengan pembedahan, kemoterapi dan radioterapi di Jakarta Breast Center dan Departemen Radioterapi RS. Dr. Cipto Mangunkusumo serta. Sampel diambil secara konsekutif pada pasien dalam periode Januari 2001 sampai Desember 2010. Kriteria inklusi adalah pasien kanker payudara semua usia, semua stadium (I-IV), jenis histopatologi karsinoma non duktal invasif, non lobuler. Kriteria eksklusi adalah jika data rekam medis tidak dapat ditelusuri dan tidak dapat dihubungi. Data karakteristik subyek uji yang meliputi data usia, lateralitas, stadium, data histopatologi, keterlibatan kelenjar getah bening, ekstensi ekstrakapsular, invasi limfovaskuler, tata laksana, margin tumor, ukuran tumor dan data *follow up* disajikan secara deskriptif dengan tabel.

Hasil

Sejumlah 1289 pasien kanker payudara dilakukan evaluasi retrospektif untuk diagnosis histopatologi jarang. Sebanyak 356 pasien dikeluarkan dari penelitian ini karena data rekam medisnya tidak dapat ditelusuri dan tidak ada data tentang pengobatan.

Karakteristik

Tujuh belas pasien dengan histopatologi jarang teridentifikasi dari total 933 pasien dengan histologi yang paling umum adalah duktal invasif pada 644 (69%) pasien. Tumor filloides didapatkan pada 14 (1,5%) pasien, angiosarkoma pada 2 (0,2%) pasien dan adenoid kistik karsinoma pada 1 (0,1%) pasien. Rentang usia pasien dengan histopatologi jarang adalah 18 – 60 tahun dengan median usia 50,5 tahun dan terbanyak usia >50 tahun (8 pasien). Untuk filloides sendiri median usia adalah 51 tahun (28-60 tahun). Pada 9 pasien tumor terjadi pada payudara kiri, 5 pasien pada payudara kanan dan 3 pasien lateralitas tidak tercatat. Pada tumor filloides diklasifikasikan menjadi benigna pada 1 pasien, borderline pada 3 pasien, maligna pada 9 pasien, sedangkan 1 pasien tidak terklasifikasi.

Diagnosis dengan staging hanya didapatkan pada 5 pasien yaitu T1N0M0/St.1 (adenoid kistik), T2N0M0/St.2a, T3N0M0/St.2b, T4N0M0/St.3b, masing-masing 1 pasien (filloides) dan 1 pasien dengan histopatologi filloides didapatkan metastasis pada hati dan tulang.

Median ukuran tumor adalah 8,5 cm (range 3,5 – 11 cm), 2 filloides maligna dengan diameter kurang dari 5 cm, 3 filloides maligna dan 2 filloides borderline dengan diameter antara 5 – 10 cm, 1 filloides benigna dengan diameter lebih dari 10 cm dan 6 pasien tidak diketahui data persis diameter tumornya. Data margin tidak terlibat didapatkan pada pasien dengan adenoid kistik dan pada 9 dari 12 pasien filloides yang dioperasi.

Data KGB yang diangkat pada saat operasi hanya terdapat pada 1 pasien angiosarkoma dengan 6 KGB diangkat tanpa adanya metastasis KGB, pada pasien angiosarkoma 13 KGB diangkat tanpa adanya metastasis KGB dan pada 3 pasien filloides 8-10 KGB

diangkat dimana hanya satu pasien menunjukkan metastasis pada 3 KGB dari 8 KGB yang diangkat. Tidak ada yang menunjukkan infiltrasi limfovaskular maupun ekstensi ekstrakapsular.

Table 1. Karakteristik pasien dan karakteristik terkait tumor filloides

	Total
Total	14
Usia saat diagnosis	28-60
- <50 tahun	5
- ≥ 50 tahun	8
- Median	51
Lateralitas	
- Kiri	8
- Kanan	5
- Bilateral	-
- NA	1
Jenis operasi	
- BCS	1
- MRM	4
- RM	3
- SM	3
- Eksisi	1
- Tidak operasi	1
- NA	1
Histologi	
- Benigna	1
- Borderline	3
- Maligna	9
- NA	1
Margin tumor	
- Tidak terlibat (> 10mm)	9
- Terlibat (<10mm)	-
- NA	5
Ukuran tumor	
- <5 cm	2
- 5 - 10cm	5
- > 10 cm	1
- NA	6
Nekrosis + Hemmorhage	
- Ada	3
- Tidak ada	6
- NA	5
Sel atipik/atipia stroma	
- Tidak ada	1
- Slight (+)	2
- Moderate (+ +)	4
- (+ + +)	2
Jumlah mitosis	
- <5	3
- 5-10	5
- > 10	-
- (-)	1
Terapi adjuvant	
- Kemoterapi	2
- Radioterapi	5
- Kemoterapi and radioterapi	3
Follow-up (bulan)	
- Follow-up	2-94
- Follow-up (median)	18
- Follow-up (terjadi rekurensi)	26

Tabel 2. Faktor risiko terkait margin pada tumor filloides

	Margin tidak terlibat	**Margin terlibat**	**NA**
Histologi			
- Benigna	1	-	
- Borderline	3	-	
- Maligna	5	NA	4
- NA			1
Usia			
- Median usia (tahun)	50 (28-58)	-	55 (33-60)
Ukuran tumor			
- Median ukuran (cm)	8.5 (3.5 - 11)	NA	NA

Tabel 3. Histologi, ukuran tumor dan terapi bedah

	Eksisi	**BCS**	**SM**	**RM**	**MRM**
Histologi					
- Benigna	-	-	1	-	
- Borderline	1	-	-	-	2
- Maligna	-	1	2	3	2
Ukuran tumor					
- Median ukuran (cm)	10	5	10 (4-11)	NA	7 (3.5 - 10)
Margin					
- Tidak terlibat	1	1	3	-	3
- Terlibat	-	-	-	-	-
- NA				3	

Tabel 4. Terapi bedah, terapi adjuvant, *follow-up*, rekurensi lokal dan jauh pada tumor filloides

	Bedah: benigna		**Bedah: borderline**		**Bedah: Maligna**		***Follow up: months (bulan)***	**Rekurensi**	
	Eksisi	**Mastektomi**	**Eksisi**	**Mastektomi**	**Eksisi**	**Mastektomi**		**Lokal**	**Jauh**
Total	-	1	1	2	1	7	2-94	1	-
Adjuvant - KT - RT - KT RT + - (-)		1	1	1 1	1	2 2 2 1		1	
Follow up; Bulan (range)	-	3	11	18-94	77	2-77		26	-

Terapi

Tatalaksana yang dilakukan adalah multimodalitas bedah, kemoterapi dan radiasi. Bedah yang dilakukan adalah 4 BCS (2 pasien angiosarkoma, 1 pasien adenoid kistik dan 1 pasien filloides maligna (5 cm)), 4 MRM (2 pasien filloides borderline (10 cm) dan 2 pasien filloides maligna (3,5 dan 7 cm)), 3 RM pada pasien filloides maligna, 3 SM pada 2 pasien filloides maligna (4 dan 10 cm) dan 1 pasien dengan filloides benigna (11 cm), 1 eksisi pada filloides borderline (10 cm), 2 pasien tidak dilakukan operasi (1 pasien dengan metastasis hati dan tulang pada saat diagnosis hanya menjalani kemoradiasi, 1 pasien tidak ada keterangan). Pada 5 dari 9 pasien dengan filloides maligna kemoterapi diberikan dengan kombinasi kemoterapi regimen CMF, hanya pada 1 pasien dengan regimen FAC dan 1 pasien dengan metastasis diberikan taxotere. Satu pasien angiosarkoma mendapat kemoterapi CMF.

Radiasi dilakukan 1-2 bulan pasca operasi pada 6 pasien. Teknik radiasi yang digunakan adalah konvensional dengan dosis hingga 50 Gy, 2 Gy per fraksi, hanya pada satu pasien menggunakan teknik 3D.

Follow up

Pada pasien dengan histopatologi filloides tidak ditemukan kasus metastasis pasca terapi, sedangkan pada pasien dengan histopatologi angiosarkoma keduanya berlanjut menjadi metastasis tulang pada 3 bulan dan 46 bulan pasca bedah dan diketahui meninggal dengan data *follow up* terakhir 3 bulan dan 2 bulan pasca diagnosis metastasis dengan pemberian bisfosfonat sebagai tatalaksana.

Satu kasus residif lokal dari histopatologi filloides,borderline dengan lokasi residif pada payudara kiri, 26 bulan pasca operasi. Tatalaksana bedah dan radiasi dilakukan pada pasien tersebut. Saat ini, 3 tahun pasca residif, pasien diketahui masih hidup. Tidak ada kasus dengan residif regional, kontra lateral maupun jauh.

Kesintasan

Dua dari 9 pasien dengan histopatologi filloides maligna diketahui meninggal (*follow up* 4 bulan pasca radiasi+kemoterapi adjuvant, 1 pasien lainnya hanya operasi). Empat pasien maligna masih hidup 22 – 77 bulan, 2 pasien borderline hidup hingga 11 dan 94 bulan pasca terapi. Enam pasien tidak diketahui keadaan terakhirnya yaitu 3 pasien maligna, 1 pasien borderline, 1 pasien benigna dan 1 pasien tidak diketahui histopatologinya.

Dari seluruh (14) pasien filloides, 6 pasien masih hidup hingga saat ini (2 pasien borderline mendapat radiasi saja (11 dan 94 bulan pasca terapi), 1 pasien maligna mendapat kemoterapi saja (77 bulan), 2 pasien maligna mendapat radiasi+ kemoterapi (50 dan 77 bulan), 1 pasien maligna hanya operasi tanpa adjuvant (26 bulan), namun 6 pasien tidak diketahui statusnya (2 pasien (benigna+maligna) mendapat radiasi saja (*follow up* terakhir 3 dan 4 bulan), 1 pasien maligna dengan kemoterapi saja, 3 pasien (1borderline, 1maligna, 1NA) operasi tanpa adjuvant (*follow up* terakhir yang diketahui 8 dan 18 bulan). Semua pasien dengan histopatologi angiosarkoma meninggal dengan data *follow up* terakhir pada 5 bulan dan 47 bulan pasca terapi, sedangkan pasien dengan histopatologi adenoid kistik masih hidup hingga saat ini, 117 bulan pasca terapi. Berdasarkan data *follow up* pasien filloides diketahui pasien masih *follow up* antara 2 bulan hingga 94 bulan, median 18 bulan dan umumnya (6 pasien) masa *follow up* 1 tahun (2-18 bulan).

Diskusi

Kanker payudara dengan histopatologi jarang pada penelitian ini adalah filloides 1,5%, angiosarkoma 0,2% dan adenoid kistik karsinoma 1%, sesuai literatur bahwa filloides hanya berkisar 0,3 hingga 0,9% dari seluruh tumor payudara.[5,6] Georgiannos dkk, [7] melaporkan angiosarkoma 0,13% di Royal London London Hospital antara tahun

1970-2000. Literatur menyebutkan adenoid kistik merupakan tumor yang jarang dengan kurang dari 1% dari seluruh malignansi payudara.[8], literatur lain bahkan menyebutkan kurang dari 0,1%.[9]

Rentang usia pasien pada penelitian ini adalah 18 – 60 tahun dengan median usia 50,5 tahun dan terbanyak usia >50 tahun (8 pasien). Untuk filloides sendiri median usia adalah 51 tahun (28-60 tahun). Altaf melaporkan rentang usia yang serupa dengan penelitian ini yaitu 29 hingga 54 tahun.[10] McGowan dkk,[11] melaporkan median usia 50,5 tahun (13 – 82 tahun). Literatur lain menyebutkan rata-rata onset 41 – 44 tahun (9 – 85 tahun) dan puncaknya terjadi pada 45 – 49 tahun.[5] Joshi dkk, [12] melaporkan median usia yang lebih muda yaitu 38 tahun (13-61).

Median ukuran tumor adalah 8,5 cm (range 3,5 – 11 cm). Literatur menyebutkan tumor ini umumnya berukuran 1 – 41 cm dengan median 5 cm, 73% tumor filloides benigna berukuran kurang dari 5 cm, sedangkan filloides maligna lebih dari 7 cm.[13] Altaf [10] melaporkan diameter yang serupa dengan penelitian ini yaitu 4 hingga 10 cm, sedangkan Haberer dkk [12,14] menyebutkan median ukuran tumor 65 mm (12 – 250 mm).

Pada 9 pasien tumor terjadi pada payudara kiri, 5 pasien pada payudara kanan dan 3 pasien lateralitas tidak tercatat. Serupa dengan laporan Joshi dkk, [12] 77% lesi pada sisi kiri dan 23% pada sisi kanan. Berbeda dengan laporan Kapiris dkk yang menyatakan bahwa 62,5% filloides terjadi pada payudara kanan dan 37,5% pada payudara kiri, demikian pula laporan Sabban dkk,[5,15] dominan kanan (87,5%) dengan median ukuran tumor 3,75 cm.

Klasifikasi subtipe pada penelitian ini didapatkan 1 pasien benigna, 3 pasien borderline dan 9 maligna. Altaf melaporkan berdasarkan data di King Abdul Aziz University Hospital selama periode 18 tahun (1985 – 2003) didapatkan 8 kasus filloides, 6 diantaranya maligna (2 *low grade* dan 4 high-grade) dan 2 benigna, dengan masa *follow up* bervariasi antara beberapa minggu hingga 7 tahun. Penelitian di Brunei tahun 1986 hingga 1998 dengan 27 pasien, usia rata-rata adalah 35 tahun dengan 19 lesi benigna (73%), 3 borderline (12%) dan 4 maligna (15%). Rasio yang berbeda dilaporkan Joshi dkk yaitu 58% lesi benigna, 11% lesi borderline dan 31% lesi maligna.[12]

Tatalaksana bedah secara luas diterima sebagai tatalaksana primer untuk tumor filloides.[6,15,16,17] Berbagai penelitian merekomendasi kan margin lebih dari 1 – 2 cm, berdasarkan bukti bahwa rekurensi lokal terjadi lebih sering pada pasien dengan margin operasi sempit yaitu kurang dari 1-2 cm. Jika margin lebih dari 1 cm dapat dicapai, rekurensi lokal bahkan untuk lesi maligna dapat kurang 20%.[18] Data kami menunjukkan hanya satu rekurensi lokal ditemukan 26 bulan pasca operasi, walaupun kasus tersebut merupakan bagian dari 9 tindakan dengan margin dipastikan tidak terlibat. Literatur menyebutkan rekurensi lokal dapat terjadi, biasanya dalam 2 tahun pasca terapi, dengan kisaran 32 bulan untuk benigna dan 22 bulan untuk maligna.[5] Rekomendasi NCCN adalah eksisi luas dengan maksud memperoleh margin ≥1 cm.[2]

Terdapat 1 pasien dengan filloides benigna berukuran 11 cm dilakukan mastektomi simpel. Subtipe tumor filloides tampaknya kurang penting untuk risiko rekurensi dibandingkan reseksi tumor dengan margin bebas pada operasi. Tatalaksana tumor filloides (termasuk subtipe benigna, borderline dan maligna) adalah dengan eksisi lokal dengan margin bebas tumor 1 cm atau lebih. Lumpektomi atau mastektomi parsial merupakan terapi bedah terpilih. Mastektomi total diperlukan hanya jika margin negative tidak dapat dicapai dengan lumpektomi atau mastektomi parsial.[2]

Radiasi yang digunakan adalah konvensional dengan dosis hingga 50 Gy, 2 Gy per fraksi, hanya pada satu pasien menggunakan teknik 3D. McGowan dkk[11] mengajukan jika margin bedah negatif dapat tercapai, sarkoma payudara dapat ditatalaksana dengan bedah konservatif dilanjutkan radiasi postoperatif dengan dosis tumoricidal mikroskopik (50 Gy) untuk seluruh payudara dan minimal 60 Gy pada tumor bed. Radiasi dimulai 12 minggu pasca eksisi lokal atau reeksisi payudara. Lapangan radiasi mencakup seluruh payudara menggunakan teknik tangensial untuk dosis total 5040 cGy dengan 180 cGy perfraksi selama 28 terapi dengan 5 hari perminggu. Segera dilanjutkan dengan boost pada area tumor-bed, mencakup area reseksi termasuk margin 2 cm, untuk 1000cGy sisanya terbagi 5 fraksi dengan 200 cGy masing-masing.[19] Chaney dkk melaporkan pengalaman radioterapi adjuvant pada filloides (2 benigna, 1 borderline, 5 maligna; ukuran 3,5-15 cm). Dengan *follow up* 22-84 bulan, dilaporkan tidak terjadi kegagalan lokal maupun jauh (dibandingkan data rekurensi lokal 15-25% dan disimpulkan radioterapi adjuvant dosis 50-60 Gy dianggap cukup untuk pasien dengan margin 0,5 cm dan tumor diameter lebih dari 10 cm atau pasca reseksi tumor rekuren.[18]

Karena tumor filloides benigna rekurensinya relatif rendah maka radioterapi dipertimbangkan hanya untuk lesi borderline dan maligna. Radioterapi adjuvant harus dipertimbangkan untuk tumor maligna risiko tinggi (ukuran >5cm, adanya *stromal overgrowth*, >10 mitosis/hpf, margin infiltrasi).[18]

Radioterapi telah umum digunakan dengan hasil yang baik untuk kontrol lokal dari penyakit pasca terapi bedah.[10,20,21,22] Bahkan radioterapi adjuvant dianggap dapat meningkatkan kesintasan. Belkacemi dkk,[23] melakukan studi retrospektif dengan 443 pasien filloides. Pada penelitian ini didapatkan 284 kasus benigna (64%), 80 kasus borderline (18%) dan maligna 79 kasus (18%). Terapi terdiri dari 377 kasus BCS (85%), mastektomi total 15% dan 9% mendapat radioterapi adjuvant. Pada kelompok maligna dan borderline (159), radioterapi secara bermakna menurunkan rekurensi lokal (p=0,02). Pada studi prospektif, 46 pasien borderline atau maligna yang menjalani BCS dengan margin negatif mendapat adjuvant radioterapi. Pasca median *follow up* 56 bulan, tidak satupun dari 46 pasien terjadi rekurensi lokal. Dinyatakan bahwa radioterapi adjuvant sangat efektif untuk kontrol lokal pada filloides borderline dan maligna. Rekurensi lokal secara bermakna berkurang pada pasien dengan radiasi adjuvant dibandingkan hanya reseksi margin negatif saja.[19,22] August dkk, [18] menunjukkan jika radioterapi adjuvant diberikan pasca eksisi lesi high risk (ukuran >5cm, adanya stromal overgrowth, >10mitosis/hpf, *infiltrating margins*), maka rekurensi lokal dapat dihindari hingga 90% atau lebih pasien.

Berbagai regimen kemoterapi digunakan pada tumor filloides maligna. Kemoterapi berbasis doksorubisin dan ifosfamid telah menunjukkan efikasi pada filloides. Kemoterapi adjuvant juga menunjukkan peranannya pada pasien dengan *stromal overgrowth*. Data kami menunjukkan pasien yang mendapatkan radiasi dan kemoterapi adjuvant, tidak ditemukan metastasis jauh dan masih hidup hingga 50 dan 77 bulan pasca terapi. Berbagai kemoterapi digunakan kombinasi dengan radioterapi dapat meningkatkan kesintasan.[10] Confavreux dkk. [24] melaporkan dari 70 pasien filloides, 17 pasien mendapat regimen berbasis antrasiklin dan alkylating agent (ifosfamide) (11 pasien) atau monoterapi (doksorubisin atau bisantrene) (2 pasien) atau penambahan VP16 dan karboplatin pada regimen antrasiklin dan *alkylating agent*. Pada akhir terapi, evaluasi respon menunjukkan 60 pasien (86%) respon komplit dan 4 pasien respon parsial.

Hanya 1 pasien filloides borderline terjadi rekurensi lokal pada 26 bulan pasca operasi, berdasarkan kepustakaan 20% kasus benigna dan maligna, rekurensi lokal dapat terjadi.[5] Literatur menyebutkan kesintasan 5 dan 10 tahun bervariasi masing-masing antara 54 hingga 82% dan 23 hingga 42%. Faktor-faktor yang mempengaruhi rekurensi selain margin yang tidak adekuat yaitu atipia, selularitas stromal yang meningkat, *stromal overgrowth*, ukuran tumor lebih dari 10 cm, tipe borderline, maligna, adanya nekrosis dan hemorrhage, jumlah mitosis atau aktivitas mitosis yang meningkat.[6,16,24,25] Chen dkk,[22] melaporkan bahwa usia, pendekatan bedah, aktivitas mitotik dan margin bedah secara signifikan berkorelasi dengan rekurensi (p=0,03, 0,02, 0,048 dan <0,001, masing-masing) dan selularitas stromal, *stromal overgrowth*, atipia stromal, aktivitas mitotik, margin tumor dan elemen stromal heterologous secara bermakna berkorelasi dengan metastasis (p=0,032, <0,001, <0,001, 0,004, 0,005 dan 0,046, masing-masing).[26] Rekurensi tampaknya terkait dengan subtipe histopatologi (33% tumor maligna dan 10% benigna). Nekrosis tumor juga dikaitkan dengan peningkatan risiko rekurensi lokal.[23,27]

Pada pasien dengan histopatologi filloides tidak ditemukan kasus metastasis pasca terapi, sedangkan pada pasien dengan histopatologi angiosarkoma keduanya berlanjut menjadi metastasis tulang pada 3 bulan dan 46 bulan pasca bedah. Kapiris dkk melaporkan 4,2 – 27% filoides maligna berlanjut metastasis[13], walaupun *overall metastatic rate* kurang dari 5% untuk seluruh tumor filloides.[28]

Dari seluruh (14) pasien filloides, 6 pasien masih hidup hingga saat ini (2 pasien borderline mendapat adjuvant **radiasi saja** (11 dan 94 bulan pasca terapi), 1 pasien maligna mendapat adjuvant **kemoterapi saja** (77 bulan), 2 pasien maligna mendapat adjuvant **radiasi + kemoterapi** (50 dan 77 bulan), 1 pasien maligna hanya operasi **tanpa adjuvant** (26 bulan), namun 6 pasien tidak diketahui statusnya (2 pasien (benigna+maligna) mendapat radiasi saja (*follow up* terakhir 3 dan 4 bulan), 1 pasien maligna dengan kemoterapi saja, 3 pasien (1 borderline, 2 maligna) operasi tanpa adjuvant (*follow up* terakhir yang diketahui 8 dan 18 bulan). Semua pasien dengan histopatologi angiosarkoma meninggal dengan data *follow up* terakhir pada 5 bulan dan 47 bulan pasca terapi, sedangkan pasien dengan histopatologi adenoid kistik masih hidup hingga saat ini, 117 bulan pasca terapi. Literatur menyebutkan median kesintasan angiosarkoma adalah 3 tahun.[29] Berdasarkan data *follow up* pasien filloides diketahui pasien masih *follow up* antara 2 bulan hingga 94 bulan, median 18 bulan dan umumnya (6 pasien) masa *follow up* 1 tahun (2-18 bulan).

Hopkins dkk,[74] melaporkan 14 pasien filloides benigna, 7 pasien *lumpectomy* dan 7 pasien lainnya mastektomi. Satu pasien meninggal dan lainnya tetap hidup hingga *follow up* terakhir, median *follow up* 38,4 bulan. Rekurensi lokal pada 4 pasien terutama yang menjalani *lumpectomy* (43% berbanding 28%). Joshi dkk,[32] melaporkan median

periode *follow up* 35 bulan, terjadi rekurensi pada 6 pasien dengan 4 diantaranya maligna. Program SEER 1983-2002 melaporkan median *follow up* 5,7 tahun.[31] Penelitian di Brunei, Kok dkk melaporkan periode *follow up* rata-rata adalah 37 bulan.

Kesimpulan

Penelitian retrospektif deskriptif ini menunjukkan bahwa tumor filloides merupakan histopatologi jarang yang terbanyak (14 pasien), karsinoma adenoid kistik dan angiosarkoma masing-masing pada 1 dan 2 pasien. Subtipe filloides yang didapatkan yaitu tipe benigna 1 pasien, borderline 3 pasien, maligna 9 pasien dan 1 pasien tidak diketahui tipenya. Subtipe yang berbeda ini penting dalam menentukan tatalaksana selanjutnya. Pada penelitian ini dapat disimpulkan terapi adjuvant untuk tumor filloides borderline dan maligna pasca operasi dengan margin negatif dapat memberikan kesintasan yang lebih baik dibandingkan jika tanpa terapi adjuvant. Kesintasan dari adenoid kistik ditunjukkan cukup baik dimana pasien masih hidup hingga 117 bulan pasca terapi.

Daftar Pustaka

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2. In: Cancer Incidence and Mortality Worldwide. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010.
2. NCCN. Breast Cancer. NCCN Guidelines Version 22011 2011
3. Cheung KL, Wong AWS, Parker H, et al. Pathological features of primary breast cancer in the elderly based on needle core biopsies – A large series from a single centre. Critical Reviews in Oncology Hematology 2008;67:263-7.
4. Bateman AC. Pathology of breast cancer. Women's Health Medicine 2006:18-21.
5. Guererro MA, Ballard BR, Grau AM. Malignant phyllodes tumor of the breast: review of the literature and case report of stromal overgrowth. Surgical Oncology 2003;12:27-37.
6. Khosravi-shahi P. Management of non metastatic phyllodes tumors of the breast: review of the literatur. Surgical Oncology 2011;20:e143-8.
7. Georgiannos SN, Sheaff M. Angiosarkoma of the breast: a 30 year perspective with an optimistic outlook. British Journal of Plastic Surgery 2003;56:129-34.
8. Khalbuss WE. Cytomorphology of rare malignant tumors of the breast. Clin Lab Med 2005;25:761-75.
9. Boujelbene N, Khabir A, Boujelbene N, Sozzi WJ, Mirimanoff RO, Khanfir K. Clinical review – breast adenid kistik carcinoma. The Breast 2011:1-4.
10. Altaf FJ, Daffa N. Phyllodes Tumor. Bahrain Medical Bulletin 2004;26.
11. McGowan TS, Cummings BJ, O'Sullivan B, Catton CN, Miller N, Panzarella T. An analysis of 78 breast sarkoma patients without distant metastases at presentation. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2000;46:383-90.
12. Joshi SC, Sharma DN, Bahadur AK, Maurya R, Kumar S, Khurana N. Cystosarcoma pyhllodes: our institutional experience. Australian Radiology 2003;47:434-7.
13. Kapiris I, Nasir N, A'Hern R, Healy V, Gui GPH. Outcome and predictive factors of local recurrence and distant metastases following primary surgical treatment of high-grade malignant phyllodes tumours of the breast. European Journal of Surgical Oncology 2001;27.
14. Haberer S, Laé M, Seegers V, Pierga JY, Salmon R, Kirova YM. Management of malignant phyllodes tumors of the breast: the experience of the Institut Curie. Cancer Radiother 2009;13:305-12.
15. Sabban F, Collinet P, Lucot JP, Boman F, Leroy JL, Vinatier D. Phyllodes tumor of the breast: analysis of 8 patients. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2005;34:252-6.
16. Fou A, Schnabel FR, Hamele-Bena D, Wei XJ, Cheng B, Tamer ME. Long-term outcomes of malignant phyllodes tumors patients: an institutional experience. The American Journal of Surgery 2006;192:492-5.
17. Berrang T, El-Sayed S. Phyllodes tumour: The Ottawa experience. CARO 2003:s17.
18. August DA, Kearney T. Cystosarcoma phyllodes: mastectomy, lumpectomy, or lumpectomy plus irradiation. Surgical Oncology 2000;9:49-52.
19. Barth RJ, Wells WA, Mitchell SE, Cole BF. A prospective, multi-institutional study of adjuvant radiotherapy after resection of malignant phyllodes tumors. Ann Surg Oncol 2009;16:2288-94.
20. Pezner R, Schultheiss TE, Paz IB. Malignant phyllodes tumor of the breast: local control rates with surgery alone. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2008;71:710-3.
21. Soumarova R, Seneklova Z, Horova H, et al. Retrospective analysis of 25 women with malignant cystosarcoma phyllodes—treatment results. Arch Gynecol Obstet 2004;269:278-81.
22. Walravens C, Greef CD. Giant phyllodes tumour of the breast. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery 2008;61:e9-e11.
23. Belkacemi Y, Bosquet G, Marsiglia H, et al. Phyllodes tumor of the breast. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2008;70:492-500.

24. Ben-hassouna J, Damak T, Gamoudi A, Chargui R, Khomsi F, Mahjoub S. Phyllodes tumors of the breast: a case series of 106 patients. The American Journal of Surgery 2006;192:141-7.
25. Muttarak M, Lerttumnongtum P, Somwangjaroen A, Chaiwun B. Phyllodes tumour of the breast. Biomed Imaging Interv J 2006;2:1-5.
26. Chen WH, Cheng SP, Tzen CY, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. Journal of Surgical Oncology 2005;91:185-94.
27. Barrio AV, Clark BD, Goldberg JI, et al. Clinicopathologic features and long-term outcomes of 293 phyllodes tumors of the breast. Ann Surg Oncol 2007;14:2961-70.
28. Petrek JA. Phyllodes tumors. In: Diseases of the breast. 2 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000:669-74.
29. Hicks DG, Lester SC. Phyllodes Tumor. In: Diagnostic pathology Breast. 1 ed. Manitoba: Amirsys; 2012:10-7.
30. Hopkins ML, McGowan TS, Rawlings G, et al. Phyllodes tumor of the breast: a report of 14 cases. J Surg Oncol 1994;56:108-12.
31. Macdonald OK, Lee CM, Tward JD, Chappel CD, Gaffney DK. Malignant phyllodes tumor of the female breast. Association of primary therapy with cause-specific survival from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program. Cancer 2006;107:2127-33.
32. Kok KY, Telesinghe PU, Yapp SK. Treatment and outcome of cystosarcoma phyllodes in Brunei: a 13-year experience. J R Coll Surg Edinb 2001;46:198-201.

RADIOTERAPI & ONKOLOGI Indonesia
Journal Of The Indonesian Radiation Oncology Society

TESIS

KUALITAS HIDUP JANGKA PANJANG PADA PASIEN KANKER PAYUDARA DENGAN MENGGUNAKAN KUASIONER EORTC QLQ C-30 DAN MODUL BR-23

Rudiyo[1], Rafiq Sulistyo Nugroho[1], Ratnawati Soediro[1], Soehartati Gondhowiardjo[1], Nurjati Chaerani Siregar[2], Zubairi Djoerban[3], Evert DC Poetiray[4]
1.Department Radioterapi, RSUP DR.Cipto Mangunkusumo, Jakarta Indonesia
2.Department Patologi, RSUP.DR. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia
3.Department of Internal Medicine, Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia
4.Jakarta Breast Center, Jakarta, Indonesia

Informasi Artikel

Riwayat Artikel:
Diterima Agustus 2012
Disetujui September 2012

Alamat Korespondensi:
Dr. Rudiyo Yeoh
Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
Email: *:r. yeoh@gmail.com*

Abstrak / Abstract

Tujuan: Meningkatkan kualitas hidup pasien kanker payudara setelah menjalani pengobatan dan melihat perbedaan kualitas hidup pasien usia muda dan usia tua.
Metode: Penelitian ini merupakan studi *observasional* untuk mengetahui faktor yang mempengaruhi kualitas hidup jangka panjang pada pasien kanker payudara setelah menjalani pengobatan di Departemen Radioterapi Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo dan Jakarta Breast Center antara Januari 2001 sampai Desember 2006 dengan menggunakan kuesioner EORTC QLQ C-30 dan modul payudara BR-23.
Hasil: Pada penelitian ini, kami mengelompokkan pasien berdasarkan usia (≤58 tahun vs > 58 tahun), jenis operasi (BCS vs Mastektomi), modalitas terapi (double vs triple), stadium (dini vs lanjut lokal), dan tahun selesai pengobatan (5 tahun vs 10 tahun). Pasien dengan usia≤58 tahun memiliki fungsi seksual yang lebih buruk dibandingkan usia >58 tahun (RO 7,2; IK95% 1,3 - 38,3). Arm symptom dan kehilangan rambut pada pasien dengan usia >58 tahun lebih baik dibandingkan dengan pasien dengan usia ≤58 tahun (RO AS 0,19 IK95% 0,04 – 0,98 dan RO HL 0,14 IK95% 0,03 – 0,72). Sedangkan gejala sesak nafas sedikit dipengaruhi oleh jenis operasi yang mana mastektomi mengalami gangguan lebih buruk dibandingkan dengan pasien yang mendapatkan operasi BCS (RO DY 9,0; IK95% 1,03 – 78,57). (lihat tabel 2). Tetapi tidak terdapat perbedaan terhadap skor kualitas hidup antara stadium dini dan lanjut lokal. Didapati hasil yang sama antara pasien yang telah selesai pengobatan 5 tahun dengan 10 tahun. (lihat tabel 3)
Kesimpulan: Usia merupakan salah satu faktor yang berperan terhadap kualitas hidup jangka panjang pada pasien dengan penyakit kanker payudara.

Kata Kunci: Kanker payudara, Kualitas hidup, Usia

Objective : to improve the quality of life of breast cancer patients after treatment and the difference in quality of life for patients young and old age.
Methods: This is an observational study to determine the factors that affect long-term quality of life in breast cancer patients after undergoing treatment in the Department of Radiotherapy Cipto Mangunkusumo Hospital and Jakarta Breast Center between January 2001 and December 2006 using questionnaires EORTC QLQ C-30 and BR-23 breast module.
Results: In this study, we grouped patients according to age (≤ 58 years vs> 58 years), type of surgery (mastectomy vs. BCS), treatment modality (double vs. triple), stage (locally advanced vs early), and year of completion of treatment (5 years vs 10 years). Patients with ≤ 58 years of age have a poorer sexual function than age> 58 years (RO 7.2; CI95% 1.3 to 38.3). Arm symptoms and hair loss in patients with age> 58 years is better than those with age ≤ 58 years (AS RO CI95% 0.19% from 0.04 to 0.98 and RO CI95% HL 0.14% from 0.03 to 0.72). While the symptoms of shortness of breath a little influenced by the type of operation where impaired mastectomy worse compared with patients who received surgery BCS (DY RO 9.0; CI95% 1.03 to

78.57). (see table 2). But there is no difference to the quality of life scores between early-stage and locally advanced. Similar results was also found among patients who have completed treatment 5 years to 10 years. (see table 3)
Conclusion: Age is one factor that contributes to the long-term quality of life in patients with breast cancer.
Keywords: Breast cancer, Quality of life, age

Hak cipta ©2012 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan kanker kedua terbanyak di dunia dengan insiden sebesar 39 kasus per 100.000 penduduk pada tahun 2008.[1] Menurut penelitian Ferlay dkk,[1] kanker payudara menempati peringkat pertama terbanyak di Indonesia dengan insiden dan angka mortalitas sebesar 39.381 kasus dan 20.052 kematian pada tahun 2008. Angka insiden dan mortalitas ini diperkirakan mencapai 54.439 kasus dan 28.408 kematian pada tahun 2020 mendatang.

Pada kanker payudara stadium awal, pasien dapat memilih terapi berdasarkan keinginan untuk tetap mempertahankan payudara atau menghindari radioterapi. Sedangkan pada stadium lanjut lokal, kemoterapi maupun radioterapi dapat diberikan sebelum/sesudah tindakan pembedahan. Kesintasan hidup selama 5 tahun pada kanker payudara stadium awal dan lanjut lokal sebesar 88 – 100 % dan 50 – 76 % masing-masing.[2,3]

Pengobatan kanker payudara menimbulkan toksisitas pada jaringan sehat. Toksisitas jaringan sehat dan dampak psikologis tersebut dapat menurunkan kualitas hidup pasien. Kualitas hidup pada pasien kanker payudara yang mendapatkan terapi adjuvant termasuk radioterapi menurun secara bermakna.[4]

Usia berhubungan dengan penurunan kualitas hidup paska terapi pada pasien dengan kanker payudara. Namun penelitian yang telah dilakukan saat ini memberikan hasil yang bertentangan. Penelitian ini menilai faktor apa saja yang mempengaruhi kualitas hidup jangka panjang pasien kanker payudara setelah pengobatan serta mengetahui peran usia sebagai faktor yang mempengaruhi kualitas hidup.

METODE

Penelitian ini merupakan studi *observasional* untuk mengetahui faktor yang mempengaruhi kualitas

hidup jangka panjang pada pasien kanker payudara setelah menjalani pengobatann di Departemen Radioterapi Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo dan Jakarta Breast Center antara Januari 2001 sampai Desember 2006 dengan menggunakan kuesioner EORTC QLQ C-30 dan modul payudara BR-23. Penelitian ini juga menganalisis adanya perbedaan kualitas hidup jangka panjang antara usia muda dengan usia tua. Kriteria inklusi adalah perempuan, segala usia, stadium dini dan lanjut lokal (std I-III) AJCC, jenis histopatologi duktal invasive, bersedia mengikuti penelitian dengan mengisi kuesioner. Kriteria eksklusi adalah tidak dapat atau menolak untuk mengisi kuesioner, tidak dapat dihubungi. Analisa data menggunakan perbedaan rerata skor kualitas hidup pada pasien usia muda dan tua dilakukan dengan uji t tidak berpasangan. Bila sebaran data tidak normal, dilakukan transformasi data menjadi nominal kemudian dilakukan uji chi-square. Data ini dihitung dengan menggunakan software SPSS 16.0.

HASIL

Empat ratus enam puluh empat pasien berobat mulai tahun 2001 sampai 2005. Sebanyak 339 pasien dengan stadium I-III. Sebanyak 287 pasien (84,7%) masih hidup sampai terakhir follow up Febuari 2012. Sebanyak 115 pasien (57,1%) bersedia mengisi kuesioner, dan terdapat 61 kuesioner (53%) yang kembali dan ikut serta dalam penelitian ini.

Radioterapi diberikan dengan teknik 2 dimensi tangensial pada *whole breast* dosis 50 Gy/2 Gy #. Dari analisis skor kualitas hidup dengan uji kolmogorov-smirnov menunjukkan sebaran data tidak normal. Sehingga kami melakukan transformasi data menjadi bentuk kategorik dengan nilai median sebagai *cut off*.

Pada penelitian ini, kami mengelompokkan pasien berdasarkan usia (≤58 tahun vs > 58 tahun), jenis operasi (BCS vs Mastektomi), modalitas terapi (double vs triple), stadium (dini vs lanjut lokal), dan tahun selesai pengobatan (5 tahun vs 10 tahun). Pasien dengan usia≤58 tahun memi liki fungsi seksual yang lebih buruk dibandingkan usia >58 tahun (RO 7,2; IK95% 1,3 - 38,3). Arm symptom dan kehilangan rambut pada pasien dengan usia >58 tahun lebih baik dibandingkan dengan pasien dengan usia ≤58 tahun (RO AS 0,19 IK95% 0,04 – 0,98 dan RO HL 0,14 IK95% 0,03 – 0,72). Sedangkan gejala sesak nafas sedikit dipengaruhi oleh jenis operasi yang mana mastektomi mengalami gangguan lebih buruk dibandingkan dengan pasien yang mendapatkan operasi BCS (RO DY 9,0; IK95% 1,03 – 78,57). (lihat table 2). Tetapi tidak terdapat perbedaan terhadap skor kualitas hidup antara stadium dini dan lanjut lokal. Didapati hasil yang sama antara pasien yang telah selesai pengobatan 5 tahun dengan 10 tahun. (lihat tabel 3)

Tabel 1. Karakteristik Pasien

		(%)
Usia (tahun)	Median	58
	Rentang	49 – 86
Pekerjaan	Ibu Rumah Tangga	34(55,2)
	Karyawan	8(13,8)
	PNS	6(10,2)
	Dokter	6(10,3)
Suku	Jawa	21(34,5%)
	Betawi	8(13,8%)
	Sunda	8(13,8%)
	Tiong Hoa	4(6,9%)
Stadium	I	13(20,7%)
	II	29(48,3%)
	III	15(24,1%)
	Unknown	4(6,9%)
Jenis Histologi	Duktal Invasif	48(79,3%)
Jenis Pembedahan	BCS	44(72%)
	Mastektomi	17(28%)
Diseksi KGB	Ya	53(86,2%)
	KGB yang diangkat, mean(SE)	12,4 (1,2)
	KGB positif, median (range)	0 (0 - 4)
Radioterapi	Ya	54(88%)
Kemoterapi	Ya	46(76%)
Follow Up (Bulan)	Mean (SE)	94,64 (4,4)

Tabel 2. Kualitas Hidup

	Median	Usia (%)			Jenis Operasi (%)			Terapi (%)		
		≤58	>58	P	BCS	M	p	Double	Triple	p
EORTC QLQ C30										
QL2	≤ 83,3	53,3	28,6	0,176	18,6	60,0	0,3	20,0	47,1	0,23
	> 83,3	46,7	71,4		71,4	40,0		80,0	52,9	
PF2	≤ 86,7	66,7	57,1	0,597	66,7	40,0	0,34	70,0	52,9	0,45
	> 86,7	33,3	42,9		33,3	60,0		30,0	47,1	
RF2	≤ 100	100	100		100	100		100	100	
EF	≤ 91,7	73,3	64,3	0,70	61,9	100	0,28	70,0	64,7	1,00
	> 91,7	26,7	35,7		38,1	0		30,0	35,3	
CF	≤ 83,3	6,7	21,4	0,33	9,5	20	0,49	10,0	11,8	1,00
	> 83,3	93,3	78,6		90,5	80		90,0	88,2	
SF	≤ 100	100	100		100	100		100	100	
FA	≤ 22,2	33,3	42,9	0,597	33,3	60,0	0,34	30,0	47,1	0,45
	> 22,2	66,7	57,7		66,7	40,0		70,0	52,9	
NV	≤ 0	93,3	92,9	1,00	95,2	80,0	0,35	100,0	88,2	0,52
	> 0	6,7	7,1		4,8	20,0		0,0	11,8	
PA	≤ 16,67	46,7	71,4	0,176	66,7	20,0	0,13	60,0	58,8	1,00
	> 16,67	53,3	28,6		33,3	80,0		40,0	41,2	
DY	≤ 0	66,7	85,7	0,390	85,7	40,0	**0,06**	80,0	76,5	1,00
	> 0	33,3	14,3		14,3	60,0		20,0	23,5	
SL	≤ 0	66,7	57,1	0,597	61,9	60,0	1,00	50,0	70,6	0,42
	> 0	33,3	42,9		38,1	40,0		50,0	29,4	
AP	≤ 0	80,0	85,7	1,00	85,7	80,0	1,00	90,0	82,4	1,00
	> 0	20,0	14,3		14,3	20,0		10,0	17,6	
CO	≤ 0	80,0	78,6	1,00	85,7	80,0	1,00	80,0	88,2	0,61
	> 0	20,0	21,4		14,3	20,0		20,0	11,8	
DI	≤ 0	80,0	85,7	1,00	85,7	80,0	1,00	80,0	88,2	0,61
	> 0	20,0	14,3		14,3	20,0		20,0	11,8	
FI	≤ 0	66,7	42,9	0,198	61,9	20,0	0,15	50,0	58,8	0,71
	> 0	33,3	57,1		38,1	80,0		50,0	41,2	
Breast Module BR23										
BI	≤ 100	100	100		100	100		100	100	

SEF	≤ 66,7	80,0	50,0	0,13	66,7	40,0	0,34	50,0	70,6	0,42
	> 66,7	20,0	50,0		33,3	60,0		50,0	29,4	
SEE	≤ 66,7	80,0	35,7	**0,016**	57,1	40,0	0,64	40,0	64,7	0,26
	> 66,7	20,0	64,3		42,9	60,0		60,0	35,3	
FU	≤ 66,7	73,3	71,4	1,00	66,7	100	0,28	70,0	70,6	1,00
	> 66,7	26,7	28,8		33,3	0		30,0	29,4	
ST	≤ 9,52	33,3	50,0	0,36	38,1	40,0	1,00	60,0	29,4	0,22
	> 9,52	66,7	50,0		61,9	60,0		40,0	70,6	
BS	≤ 8,33	40,0	21,4	0,43	33,3	40,0	1,00	40,0	29,4	0,68
	> 8,33	60,0	78,6		66,7	60,0		60,0	70,6	
AS	≤ 22,2	20,0	57,1	**0,039**	42,9	20,0	0,62	60,0	29,4	0,22
	> 22,2	80,0	42,9		57,1	80,0		40,0	70,6	
HL	≤ 0	33,3	78,6	**0,014**	57,1	60,0	1,00	50,0	64,7	0,69
	> 0	66,7	21,4		42,9	40,0		50,0	35,3	

Nilai *p* menggunakan uji chi-square. QL2=Global health status, PF2=Physical functioning, RF2=Role functioning, EF=Emotional functioning, CF=Cognitive functioning, SF=Social functioning, FA=Fatique, NV=Nausea and vomiting, PA=Pain, DY=Dyspnoea, SL=Insomnia, AP=Appetite loss, CO=Constipation, DI=Diarrhoea, FI=Financial difficulties, BI=Body image, SEF= Sexual functioning, SEE=Sexual enjoyment, FU=Future perspective, ST=Systemic therapy side effects, BS=Breast symptoms, AS=Arm symptoms, HL=Upset by hair loss.

Tabel 3. Kualitas Hidup

	Median	Stadium (%)			Waktu (%)		
		Dini	Lanjut lokal	P	5 Tahun	10 Tahun	p
EORTC QLQ C30							
QL2	≤ 83,3	50,0	50,0	0,45	50,0	50,0	0,72
	> 83,3	66,7	33,3		58,8	41,2	
PF2	≤ 86,7	56,2	43,8	1,00	55,6	44,4	1,00
	> 86,7	63,6	36,4		54,5	45,5	
RF2	≤ 100	59,3	40,7		55,2	44,8	
EF	≤ 91,7	57,9	42,1	1,00	50,0	50,0	0,45
	> 91,7	62,5	37,5		66,7	33,3	
CF	≤ 83,3	25,0	75,0	0,27	75,0	25,0	0,61
	> 83,3	65,2	34,8		52,0	48,0	
SF	≤ 100	59,3	40,7		55,2	44,8	
FA	≤ 22,2	72,7	27,3	0,43	54,5	45,5	1,00
	> 22,2	50,0	50,0		55,6	44,4	
NV	≤ 0	64,0	36,0	0,16	55,6	44,4	1,00
	> 0	0	100		50,0	50,0	
PA	≤ 16,67	68,8	31,2	0,26	64,7	35,3	0,22
	> 16,67	45,5	54,5		41,7	58,3	
DY	≤ 0	70,0	30,0	0,08	54,5	45,5	1,00
	> 0	28,6	71,4		57,1	42,9	
SL	≤ 0	61,1	38,9	1,00	61,1	38,9	0,47
	> 0	55,6	44,4		45,5	54,5	
AP	≤ 0	63,6	36,4	0,37	58,3	41,7	0,63
	> 0	40,0	60,0		40,0	60,0	
CO	≤ 0	61,9	38,1	0,66	56,5	43,5	1,00
	> 0	50,0	50,0		50,0	50,0	
DI	≤ 0	63,6	36,4	0,37	50,0	50,0	0,34
	> 0	40,0	60,0		80,0	20,0	
FI	≤ 0	68,8	31,2	0,26	50,0	50,0	0,53
	> 0	45,5	54,5		61,5	38,5	
Breast Module BR23							
BI	≤ 100	59,3	40,7		55,2	44,8	
SEF	≤ 66,7	55,6	44,4	0,7	47,4	52,6	0,43
	> 66,7	66,7	33,3		70,0	30,0	
SEE	≤ 66,7	52,9	47,1	0,45	47,1	52,9	0,3
	> 66,7	70,0	30,0		66,7	33,3	
FU	≤ 66,7	63,2	36,8	0,68	52,4	47,6	0,7
	> 66,7	50,0	50,0		62,5	37,5	
ST	≤ 9,52	66,7	33,3	0,7	50,0	50,0	0,64
	> 9,52	53,3	46,7		58,8	41,2	

BS	≤ 8,33	77,8	22,2	0,2	77,8	22,2	0,13
	> 8,33	50,0	50,0		45,0	55,0	
AS	≤ 22,2	54,5	45,5	0,7	54,5	45,5	1,00
	> 22,2	62,5	37,5		55,6	44,4	
HL	≤ 0	66,7	33,3	0,45	50,0	50,0	0,53
	> 0	50,0	50,0		61,5	38,5	

Nilai *p* menggunakan uji chi-square. QL2=Global health status, PF2=Physical functioning, RF2=Role functioning, EF=Emotional functioning, CF=Cognitive functioning, SF=Social functioning, FA=Fatique, NV=Nausea and vomiting, PA=Pain, DY=Dyspnoea, SL=Insomnia, AP=Appetite loss, CO=Constipation, DI=Diarrhoea, FI=Financial difficulties, BI=Body image, SEF= Sexual functioning, SEE=Sexual enjoyment, FU=Future perspective, ST=Systemic therapy side effects, BS=Breast symptoms, AS=Arm symptoms, HL=Upset by hair loss.

DISKUSI

Kualitas hidup merupakan salah satu faktor prognosis yang mempengaruhi kesintasan hidup dan mortalitas pasien kanker payudara. Pasien dengan skor fungsi sosial yang lebih tinggi dibandingkan skor rendah mempunyai kesintasan hidup lebih baik sebesar 38% dan mortalitas lebih baik sebesar 48%.[5] Suatu studi literature menyebutkan bahwa kualitas hidup sebelum terapi merupakan salah satu faktor prognosis.[6] Penilaian kualitas hidup setelah pengobatan menjadi penting akibat penurunan angka mortalitas pasien kanker. Hal ini berkaitan dengan toksisitas dan dampak pengobatan yang harus diterima pasien selama masa hidupnya.[7]

Penilaian kualitas hidup menggunakan instrument yang tepat sangat diperlukan. Beberapa instrument yang paling banyak dipakai antara lain kuesioner oleh *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life* (EORTC QLQ-C30), *Functional Assesment of Cancer Therapy-General* (FACT-G), *Quality of Life in Adult Cancer Survivors* (QLACS), Dimension-spesific instrument, Mental *Adjustment to Cancer Scale*. Instrumen yang paling banyak dipakai saat ini adalah EORTC QLQ C30 dan modul tambahannya sesuai dengan lokasi kanker.[8] Output dari kuesioner ini berbentuk skor angka yang mana dapat digunakan untuk membandingkan tingkat kualitas hidup antar tiap-tiap kelompok variabel. Misalnya membandingkan skor kualitas hidup pada pasien sebelum, selama, dan sesudah terapi, membandingkan skor pada kelompok yang mendapatkan suatu terapi yang berbeda. Skor individual tidak mempunyai makna apapun.

Depresi, persepsi bentuk tubuh, penampilan fisik, kehidupan seksual, masalah financial, efek samping terapi merupakan faktor yang dapat menurunkan kualitas hidup pada pasien dengan kanker payudara. [5]

Munshi et al melaporkan bahwa tidak terdapat perbedaan kualitas hidup pada pasien kanker payudara stadium awal yang mendapatkan *breast conservation therapy* dengan mastektomi.[9] Curran dan Hardy [10,11] melaporkan hal yang serupa namun pada pasien yang mendapatkan BCS mempunyai persepsi terhadap bentuk tubuh yang lebih baik daripada mastektomi. Upaya untuk memperbaiki bentuk tubuh pada pasien yang menjalani mastektomi ternyata tidak memberikan manfaat.[12] Pada penelitian ini kami mendapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara pasien yang menjalani BCS dengan mastektomi termasuk persepsi terhadap bentuk tubuh. Namun kami mendapatkan perbedaan secara klinis pada gejala sesak nafas yang mana pasien yang menjalani mastektomi mengalami gejala sesak nafas yang lebih banyak daripada kelompok BCS (p=0,06).

Pengaruh faktor usia dalam menurunkan kualitas hidup setelah pengobatan sampai saat ini masih diperdebatkan. Gantz et al.[13] melaporkan bahwa pasien dengan usia muda mengalami gangguan mental lebih buruk daripada usia tua. Follow up lebih lanjut selama 15 bulan setelah pengobatan ternyata pada pasien dengan usia tua juga mengalami perburukan gangguan mental, fungsi fisik, dan emosional.[14] Penelitian oleh Tribius dengan menggunakan kuesioner EORTC menunjukkan bahwa fungsi fisik dan peran pada pasien usia muda lebih baik daripada usia tua.[15] Mbarek et al.[16] melaporkan bahwa fungsi sosial lebih baik pada kelompok usia tua (>60 tahun), fungsi seksual lebih baik pada usia muda (<50 tahun), dan kesulitan keuangan lebih baik pada kelompok usia tengah (50-60 tahun). Pada analisis khusus terhadap kelompok usia muda pada 4 sampai 42 bulan setelah pengobatan didapatkan penurunan yang bermakna dalam hal keluhan hot flushes, nyeri saat berhubungan, dan fungsi kandung kemih yang buruk seiring dengan perjalanan waktu.[17] Penelitian ini menunjukkan bahwa kualitas hidup jangka panjang yaitu fungsi fisik, mental, dan peran tidak berbeda antara pasien usia muda dengan usia tua. Namun pasien dengan usia muda mengalami kenikmatan seksual, gejala *arm* (lengan), dan kerontokan rambut lebih buruk dibandingkan dengan pasien usia tua.

Modalitas terapi juga dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien. Ahles et al.[5] mendapatkan bahwa pemberian terapi sistemik berhubungan dengan fungsi sosial yang lebih buruk dibandingkan dengan yang hanya mendapatkan terapi lokal. Penelitian ini merupakan salah satu penelitian yang membandingkan efek tiga modalitas terapi (*triple*) dengan modalitas ganda (*double*). Kami mendapatkan tidak adanya perbedaan yang bermakna pada kedua modalitas tersebut.

Penelitian ini merupakan salah satu penelitian yang menilai kualitas hidup pada kanker payudara di Indonesia. Kelemahan pada penelitian ini antara lain jumlah subjek penelitian yang kurang dan usia pada sample tidak merata sehingga tidak dapat dibedakan antara pasien dengan usia menopause dan yang belum menopause, pengukuran hanya dilakukan pada satu waktu sehingga perbaikan kualitas hidup selama menjalani pengobatan dan setelah pengobatan tidak dapat kami evaluasi, lebih dari tiga perempat subjek mendapatkan radioterapi sehingga untuk sulit untuk melihat efek radiasi.

KESIMPULAN

Usia merupakan salah satu faktor yang berperan terhadap kualitas hidup jangka panjang pada pasien dengan penyakit kanker payudara. Pasien dengan usia muda dibandingkan dengan usia tua (≤ 58 tahun vs > 58 tahun) lebih banyak yang mengalami penurunan kenikmatan fungsi seksual, gejala pada lengan dan kehilangan rambut. Pasien yang mendapatkan mastektomi cenderung lebih banyak mengalami gejala sesak nafas dibandingkan dengan pasien yang mendapat BCS Faktor stadium (dini maupun lanjut lokal) dan juga waktu lamanya selesai pengobatan (5 tahun maupun 10 tahun) tidak berpengaruh terhadap kualitas hidup jangka panjang pasien kanker payudara. Jadi dari penelitian ini, kami menyimpulkan pasien kanker payudara yang mendapat pengobatan yang baik belum tentu mempunyai kualitas hidup yang baik, tetapi sebaliknya pasien yang mempunyai kualitas hidup yang baik pasti mendapatkan pengobatan yang terbaik.

DAFTAR RUJUKAN

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10[Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: http://globocan.iarc.fr, accessed on 03/11/2011.
2. J Jabbari S, Park C, Fowble B. Breast Cancer. In Hansen EK, Roach III M (eds): Handbook of Evidence Based Radiation Oncology 2nd Ed. New York: Springer-Verlag Heidelberg. 2010. P.273
3. Witt TR. Early Invasive Breast Cancer in Saclarides TJ, Millikan KW, Godellas CV (eds): Surgical Oncology An Algorithmic Approach. New York: Springer-Verlag Heidelberg. 2003. P.204-17 .
4. Noal S, Levy C, Hardouin A, et al. One-year longitudinal study of fatigue, cognitive function and quality of life after adjuvant radiotherapy for breast cancer. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2011; 81: 795-803.
5. Ahles TA, Saykin AJ, Furstenberg CT, et al. Quality of life of long-term survivors of breast cancer and lymphoma treated with standard-dose chemotherapy or local therapy. J Clin Oncology 2005; 23: 4399-4405.
6. Hagen NA, Addington-Hall J, Sharpe M, et al.The Birmingham International Workshop on Supportive, Palliative, and End-of-Life Care Research. Cancer [internet]. 2006 (Cited 2006 July 6). Available from: www.interscience.wiley.com. Accessed at 04/02/2012.
7. Davies N. Measuring health-related quality of life in cancer patients. Nursing Standard 2008; 23(30): 42-49.
8. Epplein M, Zheng Y, Zheng W, et al. Quality of life after breast cancer diagnosis and survival. J Clin Oncology 2010; 29: 406-412.
9. Munshi A, Dutta D, Kakkar S, et al. Comparison of early quality of life in patients treated with radiotherapy following mastectomy or breast conservation therapy: A prospective study. Radiotherapy and Oncology 2010; 97: 288-293.
10. Flynn CJ, Mitchell C, Boyea G, et al. A Comparison of quality of life for early stage breast cancer examining various treatment modalities and no chemotherapy. Int J Radiation Oncol Biol Phys 2007; 69: S583.
11. Jeruss JS, Mittendorf EA, Tucker SL, et al. Combined use of clinical and pathologic staging variables to define outcomes for breast cancer patients treated with neoadjuvant therapy. J Clin Oncol 2008; 26: 246-252.
12. Chang JT, Chen CJ, Lin YC, et al. Health-related quality of life and patient satisfaction after treatment for breast cancer in northern Taiwan. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2007; 69: 49-53.
13. Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, et al. Breast cancer in younger women: Reproductive and late health effect of treatment. J Clin Oncol 2003; 21 (48): 4184-4193.
14. Ganz PA, Guadagnoli E, Landrum MB, et al. Breast cancer in older women: quality of life and psychososial adjustment in the 15 months after diagnosis. J Clin Oncol 2003; 21: 4027-4033.
15. Tribius S, Alberti W, Fehlauer F. Age A factor for quality of life in long-term breast cancer survivor. Int J Radiation Oncol Biol Phys 2003; 44: S2179.
16. Mbarek B, Galalae R, Michel J, et al. Impact of age on health related quality of life (HR-QOL) in women with breast cancer treated by conserving surgery and postoperative 3D-radiotherapy. Int J Radiation Oncol Biol Phys S250.
17. Avis NE, Crawford S, Manuel J. Quality of life among younger women with breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 3322-3330.

RADIOTERAPI & ONKOLOGI Indonesia
Journal Of The Indonesian Radiation Oncology Society



Laporan Kasus

TERAPI RADIASI PADA KANKER SERVIKS RESIDIF HANYA di KELENJAR GETAH BENING PARAAORTA

Alfred Julius Petrarizky, H.M.Djakaria
Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Informasi Artikel

Riwayat Artikel:
Diterima September 2012
Disetujui September 2012

Alamat Korespondensi:
Dr. Alfred Julius Petrarizky,
Departemen Radioterapi RSUPN
Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas
Kedokteran Universitas Indonesia,
Jakarta
Email: *petrarizky@yahoo.com*

Abstrak / Abstract

Kanker serviks merupakan salah satu kanker terbanyak di Indonesia. Beberapa pasien pada kanker serviks ini dapat mengalami rekurensi hanya pada kelenjar getah bening (KGB) paraaorta dengan angka kejadian 2% - 12%. Diperlukan pemeriksaan yang rutin setelah terapi untuk dapat mendeteksi dini kasus ini. Walaupun merupakan metastasis jauh, namun kasus ini masih dapat diterapi dan diharapkan terdapat peningkatan angka kesintasan hidup, terutama bila dideteksi sejak dini. Terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi prognosis pasien. Secara keseluruhan terapi radiasi pada kasus kanker serviks residif hanya di KGB paraaorta aman dan cukup efektif untuk dilakukan, terutama bila diagnosis dapat ditemukan sejak dini.

Kata Kunci: kanker serviks, residif, kelenjar getah bening paraaorta, terapi radiasi

Cervical cancer is one of the most common cancer in Indonesia. Some of patients will develop recurrence in isolated paraaortic lymph node. The incidence of isolated paraaortic lymph node recurrence is about 2% - 12%. Routine follow up is needed for the early diagnosis of this case. Paraaortic lymph node recurrence is one of the distant recurrences. Early diagnosis and treatment could increase survival rate. There are some factors that could influence the prognosis. Radiation therapy for isolated paraaortic lymph node recurrence is safe and effective and sould be recommended for such patients.

***Key words**: cervical cancer, recurrence, isolated paraaortic lymph node, radiation therapy*

Hak cipta ©2012 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

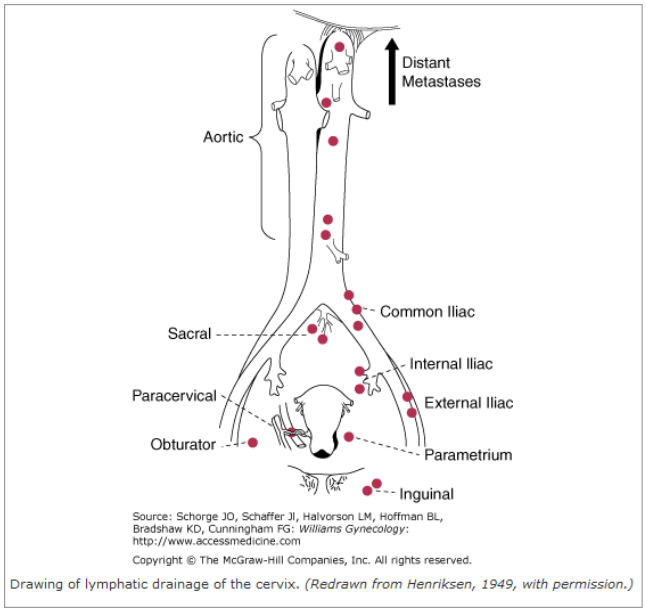
Tinjauan Pustaka

Etiologi dan Faktor Risiko

Kanker leher rahim, atau disebut juga sebagai kanker serviks, adalah keganasan dari leher rahim yang disebabkan oleh virus HPV (Human Papiloma Virus).[1] Infeksi virus HPV yang berisiko tinggi menjadi kanker adalah tipe 16, 18, 45, 56 dengan HPV tipe 16 dan 18 ditemukan pada sekitar 70% kasus. [2]

Karsinoma sel skuamosa serviks berasal dari zona transformasi yang disebut sebagai *squamous columnar* junction pada kanal endoserviks dan porsio serviks. Bila tidak diterapi, tumor dapat menyebar ke forniks vagina atau ke jaringan paraserviks dan parametrium, dan lebih lanjut lagi dapat menginvasi secara langsung ke kandung kemih, rektum, atau keduanya. Pada kanker serviks dapat terjadi penyebaran ke kelenjar getah bening (KGB) regional dan juga penyebaran secara hematogen. Penyebaran ke KGB regional dapat terjadi ke KGB obturator, KGB iliaka eksterna, dan KGB hipogastrik. Dari KGB tersebut, tumor dapat mengalami metastasis ke KGB iliaka komunis atau KGB paraaorta.[3]

Penyebaran secara hematogen melalui pleksus vena dan vena paraservikal lebih jarang terjadi namun cukup sering dijumpai pada stadium lanjut. Pada sebuah analisis dari 322 pasien dengan metastasis jauh, didapatkan lokasi tersering adalah pada paru-paru (21%), KGB paraaorta(11%), viscera abdomen (8%), dan kelenjar supraklavikula (7%). Metastasis ke tulang dijumpai pada 16% pasien.[3]



Gambar 1. Aliran limfatik serviks.[4]

Terdapat beberapa faktor risiko yang dicurigai berkaitan dengan terjadinya metastasis ataupun rekurensi pada KGB paraaorta. Insiden metastasis KGB paraaorta meningkat sesuai dengan stadium klinis. Ghimire dkk. [5] mendapatkan metastasis ke KGB paraaorta sebanyak 5% pada stadium I, 16% pada stadium II, dan 25% pada stadium III.

Melalui analisis multivariat disusun faktor risiko terjadinya rekurensi pada KGB paraaorta setelah menjalani terapi radiasi, dan didapatkan kesimpulan bahwa:[5]

1. Keterlibatan parametrium, yang diberi sistem skoring: skor 0 bila tidak ada keterlibatan parametrium, 1 bila parametrium medial terlibat, 2 bila parametrium lateral terlibat, dan 3 bila parametrium terlibat sampai dinding panggul (Skor parametrium 4-6 merupakan faktor risiko minor.)

Tabel 1. Metastasis KGB paraaorta pada kanker serviks.[3]

Author	Stage IB (%)	Stage IIA (%)	Stage IIB (%)	Stage IIIA (%)	Stage IIIB (%)	Stage IV (%)
Lagasse et al.	8/143 (8)	4/22 (18)	19/58 (33)	0/3 (0)	19/61 (31)	1/4 (25)
Nelson et al.	-	-	5/31 (16)	-	13/28 (46)	-
Piver et al.	-	-	6/46 (13)	-	18/49 (37)	4/7 (57)
Wharton et al.	0/21 (0)	0/10 (0)	10/47 (21)	-	14/42 (33)	-

2. Penyebaran ke KGB pelvis sebagai faktor risiko minor merupakan faktor risiko terjadinya rekurensi pada KGB paraaorta. Dari data tersebut kemudian pasien dikelompokkan ke dalam:
   a. *Kelompok risiko tinggi:* Pasien dengan faktor risiko mayor atau dua sampai dengan tiga faktor risiko minor termasuk ke dalam kelompok risiko tinggi.
   b. *Kelompok risiko menengah:* pasien dengan satu faktor risiko minor .
   c. *Kelompok risiko rendah:* pasien tanpa faktor risiko.

Pasien kelompok risiko tinggi memiliki angka rekurensi KGB paraaorta sebanyak 46% dalam lima tahun. Sedangkan untuk kelompok risiko menengah dan rendah masing-masing memiliki angka rekurensi 20% dan 9%.[6]

Epidemiologi

Kanker serviks merupakan kanker ginekologi terbanyak di asia dan merupakan salah satu kanker terbanyak dari kanker traktus genital wanita di dunia.[5] Penelitian WHO tahun 2005 menyebutkan, terdapat lebih dari 500.000 kasus baru, dan 260.000 kasus kematian akibat kanker serviks, 90% diantaranya terjadi di negara berkembang.[1] Di Indonesia, kanker serviks merupakan keganasan yang paling banyak ditemukan dan merupakan penyebab kematian utama pada perempuan dalam tiga dasa warsa terakhir. Diperkirakan insidens penyakit ini adalah sekitar 100 per 100.000 penduduk. Data patologi dari 12 pusat patologi di Indonesia (1997) menunjukkan bahwa kanker leher rahim menduduki 26,4% dari 10 jenis kanker terbanyak pada perempuan. Di Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, 39,5% penderita kanker pada tahun 1998 adalah kanker serviks.[2]

Terdapat beberapa penelitian yang menunjukkan persentase rekurensi KGB paraaorta. Huang dkk.[6] mendapatkan dari 758 pasien kanker serviks terjadi rekurensi hanya pada KGB paraaorta dan metastasis jauh lainnya masing-masing sebanyak 38 (5%) dan 42 (6%) dengan median *follow-up* 50 bulan (2 – 159 bulan). Niibe dkk.[7] menemukan sebanyak 67 dari 3137 (2,1%) pasien dengan kanker serviks stadium I-IVA mengalami rekurensi hanya pada KGB paraaorta. Rekurensi tersebut ditemukan rata-rata 20 bulan (2 – 49 bulan) setelah terapi awal pada kanker serviks. Ghimire dkk.[5] mengatakan bahwa insiden terjadinya rekurensi hanya pada KGB paraaorta yang terdeteksi secara pemeriksaan radiologi bervariasi dari 2% hingga 12%.

Penegakkan Diagnosis

Diagnosis awal dapat ditegakkan berdasarkan pemeriksaan radiologis ataupun klinis. Pada kasus kanker serviks dengan keterlibatan KGB paraaorta, pasien dapat ditemukan dalam keadaan asimptomatik ataupun simptomatik. Gejala yang sering terjadi adalah edema tungkai, nyeri punggung bawah, dan hidronefrosis.[5,8] Deteksi metastasis dapat dilakukan dengan CT scan abdomen diikuti oleh biopsi perkutaneus atau laparotomi eksplorasi untuk diagnosis pasti.[6] Chou dkk.[9] mendapatkan rekurensi

KGB paraaorta dengan ukuran bervariasi antara 1 sampai 3,5cm secara horizontal dan antara 1,5 sampai 9,6 secara longitudinal (median 2 x 4,8 cm).

Selain pemeriksaan klinis dan radiologis, pemeriksaan tumor marker serial seperti SCC-Ag dan carcinoembryonic antigen (CEA) juga dapat dilakukan untuk membantu mendeteksi adanya rekurensi pada KGB paraaorta.[9] SCC-Ag dapat digunakan sebagai tumor marker untuk karsinoma sel skuamosa serviks, dan peningkatan kadar antigen tersebut ditemukan berkaitan dengan stadium tumor, ukuran tumor, residu tumor setelah terapi, dan adanya rekurensi ataupun progresivitas penyakit. Sedangkan CEA dapat digunakan sebagai tumor marker untuk adenocarcinoma serviks.[10] Pasien dengan rekurensi pada KGB paraaorta mengalami peningkatan tumor marker dan pembesaran KGB paraaorta pada CT scan.[9] Chou dkk.[11] juga mendapatkan kadar serum SCC-Ag meningkat pada 53% karsinoma sel skuamosa (KSS) serviks primer dan pada 81% KSS serviks rekuren. Pada penelitian tersebut juga didapatkan 92,3% pasien dengan rekurensi kanker serviks pada KGB paraaorta terisolasi mengalami peningkatan kadar SCC-Ag. Namun tidak semua rekurensi disertai oleh peningkatan kadar SCC-Ag, dan tidak semuanya juga disertai dengan gejala klinis, sehingga pemeriksaan rutin CT scan ataupun MRI pada pasien kanker serviks yang telah menjalani terapi kuratif sebaiknya juga dilakukan.[7]

Tatalaksana

Terapi utama kanker serviks stadium dini adalah dengan operasi atau radiasi.[12] Masih belum ditemukan guideline untuk pasien dengan rekurensi pada KGB paraaorta terisolasi. Namun dari beberapa penelitian didapatkan bahwa terapi radiasi dengan atau tanpa kemoterapi dapat dilakukan pada pasien tersebut. Hong dkk.[13] memberikan dosis total radiasi antara 44 sampai 50 Gy. Suatu multi-institusional study oleh Niibe dkk mendapatkan bahwa dosis total 51 Gy atau lebih cenderung menghasilkan prognosis yang lebih baik dari dosis total 50 Gy atau kurang. Sebagian pasien menjalani kemoradiasi dan lainnya menjalani terapi radiasi saja. Pada studi tersebut tidak ditemukan toksisitas radiasi grade 3 atau lebih.[8]

Singh dkk.[14] dan Grigsby dkk.[15] memberikan radiasi dengan dosis 1,8 Gy per fraksi hingga dosis total 45 Gy atau 50,4 Gy, menggunakan foton 18 MV dengan lebar lapangan 8 – 10 cm. Batas atas lapangan adalah ruang intervertebrae T12 – L1. Batas bawah lapangan disesuaikan dengan batas atas lapangan radiasi sebelumnya dengan gap 0 – 2 cm. Margin sebesar 2 cm diberikan terhadap batas tumor. Dengan dosis tersebut, terdapat efek samping berupa enteritis dan juga mual pada beberapa pasien, serta efek samping lanjut berupa striktur ureter pada 1 dari 14 pasien yang diterapi.[14]

Kim dkk melakukan penelitian pada 12 pasien dengan rekurensi KGB paraaorta terisolasi dimana pada pasien tersebut diberikan HFRT (hyperfractionated radiotherapy). Pasien diradiasi dengan menggunakan foton 10 MV lapangan AP/PA. Lapangan radiasi mencakup tumor dengan batas atas adalah tepi atas korpus vertebra T12, batas bawah adalah L5 – S1; tetapi juga diberikan gap pada batas bawah lapangan untuk mencegah terjadinya overlap dengan lapangan radiasi pelvis sebelumnya. Radiasi diberikan dengan dosis 1,2 Gy per fraksi, 2 fraksi per hari dengan interval 6 jam. Radiasi diberikan secara konkuren dengan kemoterapi paclitaxel pada 11 pasien dan cisplatin pada 1 pasien. Dosis total radiasi yang diberikan antara 50,4 Gy sampai 60 Gy (median 60 Gy). Didapatkan toksisitas hematologi grade 3-4 pada 2 pasien, dan sebanyak 50% pasien mengalami mual.[9] Chou dkk.[11] menggunakan teknik radiasi 4-field box technique dengan foton 10 MV. Batas atas lapangan adalah T12 – L1. Batas bawah lapangan diberikan gap 1 cm dari batas atas lapangan radiasi sebelumnya. Dosis total yang diberikan adalah 45 Gy dengan dosis per fraksi 1,8 Gy, diberikan dalam 25 fraksi. Pada penelitian ini hanya didapatkan toksisitas ringan berupa nyeri keram pada saluran cerna.

Perlu diperhatikan juga toksisitas radiasi terhadap ginjal karena letaknya yang dekat dengan lapangan radiasi, dengan efek samping yang dapat terjadi berupa nefropati. Dosis toleransi 5/5 untuk ginjal adalah 23 Gy. Untuk 2/3 ginjal maka dosis toleransi 5/5 adalah 20 – 30 Gy.[16]

Prognosis

Adanya metastasis pada awal diagnosis berkaitan dengan angka kesintasan hidup yang lebih rendah. Rekurensi kanker serviks pada KGB paraaorta biasanya berkaitan dengan metastasis jauh lainnya dan dapat berakibat fatal. Yang menjadi masalah dalam rekurensi KGB paraaorta adalah perkembangan metastasis jauh yang terus berkelanjutan, walaupun rekurensi tersebut diterapi.[5,9] Oleh karena itu follow-up reguler setelah terapi tetap diperlukan untuk mendeteksi adanya metastasis lainnya.[5]

Niibe dkk.[8] mendapatkan angka kesintasan hidup 3 tahun sebesar 49,5% dan angka kesintasan hidup 5 tahun sebesar 31,3% pada pasien yang menjalani terapi radiasi pada pasien kanker serviks residif hanya di KGB paraaorta. Pada penelitian tersebut tidak didapatkan perbedaan bermakna angka kesintasan pada pasien kanker serviks rekuren pada KGB paraaorta yang mendapatkan kemoterapi konkuren ataupun hanya radiasi saja. Pasien yang disertai gejala klinis memiliki prognosis lebih buruk dibandingkan dengan yang asimptomatik. Angka kesintasan hidup 3 tahun pada pasien simptomatik dan asimptomatik masing-masing 27,6% dan 56,1%. Tidak didapatkan morbiditas lanjut yang parah setelah pasien

mendapatkan dosis total radiasi rata-rata 50,8 Gy pada penelitian tersebut.

Analisis multivariat oleh Huang dkk.[6] mendapatkan angka kesintasan hidup 3 tahun dan 5 tahun pada pasien dengan kanker serviks residif hanya di KGB paraaorta masing-masing sebesar 35% dan 28%. Pada analisis tersebut juga terdapat perbedaan prognosis yang signifikan antara pasien simptomatik dengan yang asimptomatik, dengan angka kesintasan hidup 3 tahun sebesar 12% untuk pasien simptomatik dan 52% untuk pasien asimptomatik.

Kim dkk.[9] mendapatkan respon tumor komplit sebesar 33% (4/12) dan respon tumor parsial sebesar 67% (8/12) dengan menggunakan HFRT pada saat evaluasi dengan menggunakan CT scan satu bulan setelah terapi. Angka kesintasan hidup 3 tahun yang didapatkan adalah 19% dengan median 21 bulan. Empat dari 12 pasien (33%) mengalami progresivitas penyakit pada daerah KGB paraaorta setelah sempat mengalami regresi tumor sesaat. Metastasis jauh setelah terapi ditemukan pada 7 dari 12 (58%) pasien. Metastasis multipel yang didapatkan ditemukan pada paru-paru (4), tulang (3), supraklavikula (3), dan KGB inguinal (1).

ILUSTRASI KASUS

Pasien seorang wanita berusia 50 tahun, dirujuk dari gineko-onkologi RSCM dengan kanker serviks stadium IIIB dengan suspek metastasis di KGB paraaorta.

Anamnesis (23 – 08 – 2012)

Pasien dengan riwayat kanker serviks, telah menjalani radiasi eksterna sebanyak 25 kali, brakiterapi 3 kali, dan kemoterapi 5 kali pada tahun 2008. Sejak 4 bulan lalu pasien mengeluh sering muntah, perut membesar dan nyeri. Pasien kemudian berobat ke klinik dan dilakukan CT scan, dengan hasil terdapat pembesaran KGB. Sebelumnya pasien sempat dicurigai tuberkulosis tulang sehingga pasien berobat ke orthopedi.

Saat ini pasien mengeluh mual, nafsu makan menurun dan merasa nyeri di daerah perut. Terdapat kelelahan pada pasien, dan penurunan berat badan dari 58 kg menjadi 35 kg dalam 4 bulan.

Pemeriksaan Fisik (23 – 08 – 2012)

Keadaan umum tampak sakit berat, kesadaran compos mentis, skala Karnofsky 60-70, berat badan 35 kg, tinggi badan 160 cm, tekanan darah 130/70 mmHg, nadi 80 x/ menit.

Konjungtiva tidak anemis, sklera tidak ikterik, turgor baik. Penglihatan, telinga, hidung dan mulut dalam batas normal. Toraks dalam batas normal. Tidak terdapat nyeri ketok dan nyeri tekan pada punggung, pelvis dan ekstrimitas. Tidak terdapat edema tungkai. Tidak teraba adanya KGB pada supraclavicula dan inguinal.

Status Lokalis

Abdomen: tampak penonjolan di hipogastrium, teraba massa ukuran 9 cm x 9 cm x 6 cm, nyeri tekan (+), massa teraba kenyal

Genitalia:

I: v/u tenang
Inspekulo: terdapat stenosis vagina sekitar 3cm dari introitus vagina
VT: sulit dilakukan karena adanya stenosis vagina
RT: teraba parametrium kanan keras sampai dengan dinding panggul dengan perabaan licin, parametrium kiri lemas

Pemeriksaan Penunjang

MRI lumbosakral (04 – 03 – 2012):

Degenerasi diskus intervertebralis L4-5 dan L5-S1 dan bulging diskus intervertebralis L4-5 disertai hipertrofi ligamentum flavum sisi kanan yang menyebabkan penekanan thecal sac dan radiks spinalis kanan serta bulging diskus intervertebralis L5-S1 tidak disertai penekanan radiks spinalis level.

Degenerasi sendi apofisis L4-5 sisi kanan.

Radiografi thoraks (12 – 03 – 2012):

Tak tampak kelainan radiologis pada cor dan pulmo.

Bone scan (18 – 04 – 2012):

Tidak tampak gambaran metastasis tulang pada pemeriksaan bone scan.

CT scan whole abdomen (24 – 05 – 2012):

Kesan: limfadenopati paraaorta kiri kanan setinggi subpankreas sampai pole bawah ginjal, DD: limfoma maligna, proses spesifik.

Clinical conference obgyn (15 – 06 – 2012):

- Pembesaran KGB paraaorta cukup besar → s/d bifucartio
- Status lokalis: normal
- Hanya metastasis di KGB paraaorta
- Riwayat radiasi pada pasien ini memberi respon baik pada lokal

Kesepakatan : Radiasi Paraaortik tanpa biopsi

Pemeriksaan hematologi (23 – 08 – 2012):
Hemoglobin : 13,6 g/dL
Trombosit : 229.000 / µL
Leukosit : **4.400 / µL** (5.000 – 10.000)

Limfosit : **19,5 %** (20 – 40)
Ureum darah : 16 mg/dL
Kreatinin darah : 0,6 mg/dL
Diagnosis: karsinoma serviks residif KGB paraaorta pasca kemoradiasi 4 tahun yang lalu

Rencana tindak lanjut:
Radiasi eksterna 3D-CRT di paraaorta dosis total 50 Gy.

DISKUSI

Pasien adalah seorang wanita berusia 50 tahun, dengan riwayat kanker serviks stadium IIIB dan telah menjalani kemoradiasi tahun 2008. Pasien sempat datang beberapa kali ke radioterapi untuk *follow up*, pada saat itu tidak ditemukan adanya rekurensi. Kemudian pasien datang kembali pada bulan Agustus tahun 2012 setelah dirujuk dari gineko-onkologi dengan suspek metastasis di KGB paraaorta. Sebelumnya telah dilakukan *work up* pada pasien, berdasarkan hasil pemeriksaan foto thoraks dan *bone scan* tidak ditemukan metastasis pada paru dan tulang.

Dari hasil pemeriksaan CT scan 24 Mei 2012 tidak ditemukan adanya metastasis di hepar, namun didapatkan pembesaran KGB paraaorta yang curiga ganas dengan diagnosis banding limfoma maligna. Berdasarkan data-data tersebut, pasien didiagnosis dengan kanker serviks residif hanya di KGB paraaorta, dan hasil konferens di gineko-onkologi tanggal 15 Juni 2012 memutuskan untuk dilakukan radiasi KGB paraaorta tanpa dilakukan biopsi. *Work up* yang dilakukan sebenarnya sudah cukup lengkap. Namun sebaiknya diagnosis tersebut dikonfirmasi dengan biopsi, terutama karena pada pemeriksaan CT scan tumor tersebut masih didiagnosis banding dengan limfoma yang tentu saja pendekatan terapinya berbeda.

Hasil konferens di radioterapi memutuskan pasien diradiasi dengan teknik 3D-CRT di paraaorta dengan dosis total 50 Gy dalam 5 minggu, dengan dosis 2 Gy per fraksi.

Dari beberapa penelitian yang ada, teknik radiasi yang digunakan biasanya hanya berupa AP-PA dengan batas atas T12-L1 dan batas bawah ditambahkan *gap* 0 – 2 cm dari batas atas lapangan radiasi sebelumnya. Selain itu juga terdapat penelitian yang menggunakan teknik radiasi *4-field box technique.* Pada pasien ini dipilih teknik 3D-CRT karena ukuran tumor yang cukup besar, sehingga dengan CT *planning* diharapkan ekstensi tumor bisa terlihat jelas dan dapat tercakup seluruhnya dalam lapangan radiasi. Selain itu dengan teknik ini juga diharapkan dosis radiasi pada jaringan normal dapat diminimalisasi, terutama pada ginjal karena letaknya yang dekat dengan tumor. Diharapkan dosis untuk ginjal tidak melebihi 23 Gy.

Dosis terapi yang digunakan pada pasien ini sudah cukup. Dengan dosis tersebut diharapkan angka kesintasan hidup 3 tahun pasien 35% - 50%. Namun pada pasien ditemukan gejala berupa nyeri di daerah abdomen, sehingga keberhasilan terapi dapat menurun dengan angka kesintasan hidup 3 tahun menjadi 0 – 27,6%. Dengan dosis tersebut diharapkan tidak ditemukan toksisitas *grade* 3 atau lebih, baik pada sistem saluran cerna maupun saluran kemih.

Kesimpulan

- Pasien kanker serviks dapat mengalami rekurensi hanya pada KGB paraaorta dengan angka kejadian 2% – 12%.
- Diagnosis dapat ditegakkan berdasarkan gejala klinis dan pemeriksaan penunjang yang dikonfirmasi dengan biopsi.
- Angka kesintasan hidup 3 tahun pada kanker serviks residif hanya di KGB paraaorta bervariasi antara 0 – 52 %.
- Pada pasien ini direncanakan menjalani terapi radiasi eksterna dengan dosis total 50 Gy dalam 5 minggu, dengan probabilitas angka kesintasan hidup 3 tahun 0 – 27,6%.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Comprehensive Cervical Cancer Control. A Guide to Essential Practice. Geneva : WHO, 2006.
2. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Skrining Kanker Leher Rahim dengan Metode Inspeksi Visual dengan Asam Asetat (IVA). Health Technology Assessment Indonesia Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2008.
3. Perez CA, Kavanagh BD. Uterine Cervix. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW, editors. Perez and Brady's Principle and Practice of Radiation Oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008. p. 1533-1609.
4. Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG. Williams Gynecology. New York: McGraw-Hill Companies, 2008.

5. Ghimire S, Hamid S, Rashid A. Isolated Para-Aortic Lymph Nodes Recurrence in Carcinoma Cervix. J Nepal Health Res Counc. 2009; 7(15):103-7.
6. Huang EY, Wang CJ, Chen HC, Fang FM, Huang YJ, Wang CY, et al. Multivariate Analysis of Para-aortic Lymph Node Recurrence after Definitive Radiotherapy for Stage IB-IVA Squamous Cell Carcinoma of Uterine Cervix. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2008; 72(3): 834-42.
7. Niibe Y, Kazumoto T, Toita T, Yamazaki H, Higuchi K, Ii N, et al. Frequency and Characteristics of Isolated Para-aortic Lymph Node Recurrence in Patients with Uterine Cervical Carcinoma in Japan: a Multi-institutional Study.
8. Niibe Y, Kenjo M, Kazumoto T, Michimoto K, Takayama M, Yamauchi C, et al. Multi-institutional Study of Radiation Therapy for Isolated Para-aortic Lymph Node Recurrence in Uterine Cervical Carcinoma: 84 Subjects of a Population of More Than 5,000. Int. J. Radiation Biol. Phys. 2006; 66(5): 1366-9.
9. Kim JS, Kim JS, Kim SY, Kim KH,Cho MJ. Hyperfractionated Radiotherapy with Concurrent Chemotherapy for Para-aortic Lymph Node Recurrence in Carcinoma of the Cervix. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2003; 55(5): 1247-53.
10. Gaarenstroom KN, Bonfrer JM. Nactional Academy of Clinical Biochemistry Guidelines for the Use of Tumor Markers in Cervical Cancer. Cited 2012 September 12; Available from: http://www.aacc.org/SiteCollectionDocuments/NACB/LMPG/tumor/chp3j_cervical.pdf
11. Chou HH, Wang CC, Lai CH, Hong JH, Ng KK, Chang TC, et al. Isolated Paraaortic Lymph Node Recurrence after Definitive Irradiation for Cervical Carcinoma. Int. J. Radiation Biol. Phys. 2001; 51(2): 442-8.
12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Cervical Cancer. NCCN.org Version I.2012.
13. Hong JH, Tsai CH, Lai CH, Chang TC, Wang CC, Chou HH, et al. Recurrent Squamous Cell Carcinoma of Cervix after Definitive Radiotherapy. Int. J. Radiation Biol. Phys. 2004; 60(1): 249-57.
14. Singh AK, Grigsby PW, Rader JS, Mutch DG, Powell MA. Cervix Carcinoma, Concurrent Chemoradiotherapy, and Salvage of Isolated Paraaortic Lymph Node Recurrence.
15. Grigsby PW, Vest ML, Perez CA. Recurrent Carcinoma of the Cervix Exclusively in the Paraaortic Nodes Following Radiation Therapy. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1994; 28(2): 451-5.
16. Constine LS, Milano MT, Friedman D, Morris M, Williams JP, Rubin P, et al. Late Effects of Cancer Treatment on Normal Tissues. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW, editors. Perez and Brady's Principle and Practice of Radiation Oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and W

RADIOTERAPI & ONKOLOGI
Indonesia
Journal Of The Indonesian Radiation Oncology Society



Tinjauan Pustaka

RADIOSENSITIVITAS

Rhandyka Rafli, Sri Mutya Sekarutami
Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Informasi Artikel

Riwayat Artikel:
Diterima Agustus 2012
Disetujui September 2012

Abstrak / Abstract

Radiosensitivitas pada sel tumor dan jaringan normal mempengaruhi jendela terapi dalam radiasi. Pemahaman mengenai radiosensitivitas membantu keputusan klinis untuk mengoptimalkan dosis radiasi pada jaringan tumor dan mengurangi dosis radiasi pada jaringan normal. Radiosensitivitas dipengaruhi oleh faktor internal seperti kemampuan sel memperbaiki kerusakan DNA (SLDR), radiosensitivitas intrinsik, ekspresi gen dan kinetik siklus sel. Faktor eksternal radiosensitivitas dipengaruhi oleh lingkungan mikro tumor dan oksigenasi. Radiosensitivitas dapat ditingkatkan dengan radiosensitizer yang memanipulasi faktor intrinsik dan ekstrinsik radiosensitivitas.
Kata Kunci : Radiosensitivitas, SLDR, Radiosensitivitas Intrinsik, Lingkungan Mikro Tumor, Radiosensitizer

Alamat Korespondensi:
Dr. Rhandyka Rafli
Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
E mail: bubuyrafli123@yahoo.com

Radiosensitivity in tumor cells and normal tissues affects the therapeutic window in the radiation therapy. An understanding of radiosensitivity assist clinical decision to optimize the radiation dose to the tumor tissue and reduce the radiation dose to normal tissues. Radiosensitivity is influenced by internal factors such as Sublethal Damage Repair (SLDR), inherent radiosensitivity, gene expression and cell cycle kinetics. Radiosensitivity external factor is influenced by the tumor microenvironment and oxygenation. Radiosensitizer can enhanced radiosensitivity by manipulating the intrinsic and extrinsic factors
***Keywords**: Radiosensitivity, SLDR, Inherent Radiosensitivity, Tumor Microenvironment, Radiosensitizer.*

Hak cipta ©2012 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Respon sel normal dan sel kanker terhadap radiasi merupakan aspek yang sangat diperhatikan dalam radioterapi. Pemahaman mengenai radiosensitivitas sangat dibutuhkan dalam mengambil keputusan klinis dalam radioterapi. Sel kanker yang radiosensitif akan memiliki *therapeutic window* yang lebih lebar dibandingkan sel yang radioresisten. Dosis yang diberikan pada kanker yang radiosensitif lebih kecil sehingga dapat mengurangi efek samping pada jaringan normal.

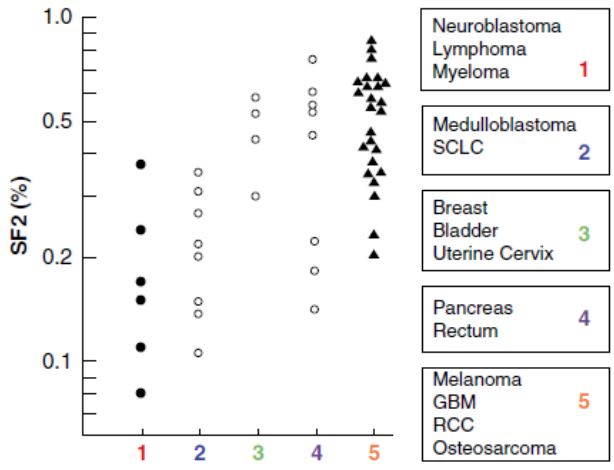
Pada tahun 1906 dengan melakukan radiasi pada testis kelinci dan memperhatikan efeknya, dirumuskan hubungan antara derajat metabolik dengan radiosensitivitas yang dikenal dengan hukum bergouni and tribondeau, yang secara spesifik menyatakan bahwa[1-5] :

- Sel punca adalah radiosensitif
- Sel muda dan immatur lebih radiosensitif, resistensi terhadap radiasi meningkat seiring dengan maturitas sel
- Tingkat metabolik yang rendah menurunkan radiosensitivitas dan tingkat metabolik yang tinggi meningkatkan radiosensitivitas.
- Derajat proliferasi yang tinggi dan pertumbuhan sel yang cepat meningkatkan radiosensitivitas.

Pada tahun 1956, dengan mengkultur sel kanker pada cawan petri, sehingga dapatkan *human cell line* untuk pertama kali, dan ditemukan kurva respon radiasi invitro.

Perkembangan teknologi selanjutnya dengan mengatur suhu, kelembaban dan nutrisi didapatkan lingkungan invitro yang mirip dengan invivo, bahkan telah dilakukan penelitian tentang radiosensitivitas secara invivo[1,3].

Fertil pada tahun 1981 memperkenalkan SF2 (*Survival Fraction* 2 Gy) sebagai penilaian radiosensitivitas, dengan membuat kadar oksigenasi dan lingkungan mikro tumor yang standar, dengan pemberian radiasi 2 Gy. Penelitian yang dilakukan oleh West et all[6] pada 53 pasien kanker servix menunjukkan bahwa sel kanker yang memiliki SF2 yang berada diatas nilai median dianggap radioresisten memiliki lokal kontrol dan survival rate yang lebih buruk dibandingkan sel kanker dengan SF2 dibawah nilai median. Hal ini berlaku pada semua stadium [1,-7].



Gambar 1. SF2 berbagai jenis keganasan.[1]

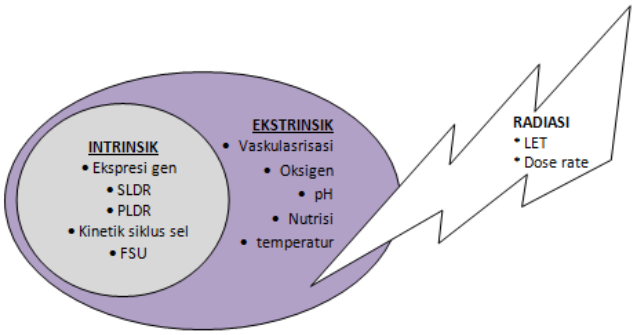
Tes lainnya yang digunakan untuk menilai radiosensitivitas adalah[8] :

- Survival assay : dengan menghitung survival dengan berbagai dosis radiasi didapatkan nilai D_0 (dosis yang menyebabkan survival menjadi 37% dibandingkan jika tidak diradiasi). D_0 yang rendah diartikan sebagai fenotip yang radiosensitif.
- Micronucleus assay :memperhatikan micronuclei terinduksi radiasi, sel yang menghasilkan micronuclei diartikan lebih radiosensitif.
- G2 chromosomal assay : dengan memberikan radiasi pada fase G2 sel (biasanya 50 cGy). Kerusakan kromosom yang lebih tinggi berkorelasi dengan radiosensitivitas.

Berbagai penelitian telah dilakukan mengenai radiosensitivitas dari sel tubuh manusia baik yang normal maupun malignant, sebagai faktor prognostik dan menjadi salah satu acuan dalam penentuan dosis terapi. Pada dasarnya sel normal menunjukkan variasi sensitivitas yang sempit, sebaliknya sel kanker memiliki variasi radiosensitivitas yang sangat beragam. Gambar 1. memperlihatkan dengan pemberiandosis 2 Gy pada berbagai jenis sel kanker terdapat SF yang bervariasi untuk tiap jenis sel kanker.[3,4,5]

Terdapat faktor intrinsik dan ekstrinsik yang menyebabkan heterogenitas respon terhadap radiasi tersebut. Faktor intrinsik atau yang dikenal dengan radiosensitivitas intrinsik dipengaruhi oleh proses repair terhadap kerusakan DNA, ekspresi gen, kinetik siklus sel dan susunan struktural dan fungsi sel. Faktor ekstrinsik berkaitan dengan perbedaan fisiologis antar jaringan seperti derajat vaskularisasi, ketersediaan oksigen dan nutrient, level pH, temperatur, jarak dan tingkat kontak antara jaringan normal dan tumor. Radiosensitivitas cenderung meningkat pada lingkungan optimal dan menurun pada lingkungan suboptimal[2,4,6].

Faktor- faktor yang berkaitan dengan radiasi ikut mempengaruhi respon sel terhadap sel kanker. Radiasi dengan LET yang tinggi meningkatkan respon sel kanker terhadap radiasi, begitu juga dengan dose rate yang lebih tinggi juga ikut meningkatkan respon sel kanker terhadap radiasi.[2,4]



Gambar 2. Faktor radiosensitivitas dan respon radiasi ket : SLDR = *Sublethal damage Repair*, PLDR = *Potentially Lethal Damage Repair*, FSU = *Fungsional SubUnit*, LET = *Linear Energy Transfer*

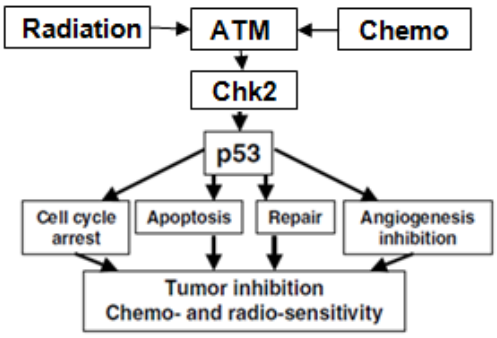
Radiosensitivitas Intrinsik

Kemampuan perbaikan kerusakan DNA akibat radiasi

Sel dalam jaringan memiliki variasi yang luas dalam sensitivitas meskipun mendapat radiasi dalam kondisi yang sama, yang mengindikasikan adanya faktor internal yang memperngaruhi respon radiasi pada sel. Sebagian besar faktor internal ini berkaitan dengan kemampuan untuk memperbaiki kerusakan DNA karena radiasi baik *sublethal damage repair* (SLDR) maupun *potentially lethal damange repair* (PLDR). Penelitian dan penemuan mengenai fungsi gen dan keterlibatannya dalam proses repair DNA, mengkonfirmasi bahwa radiosensitivitas dipengaruhi oleh genetik [2,3,8,9].

Gen p53 berperan penting dalam respon sel terhadap kerusakan sel yang disebabkan oleh radiasi, kemoterapi ataupun stressor sel lainnya. Radiasi mengaktifkan gen p53 yang berperan penting sebagai triase yang menentukan nasib sel, apakah akan melakukan perbaikan ataukah mengalami arest siklus sel atau mengalami kematian.

Jika terjadi kerusakan DNA, maka protein *Ataxia Teleangiectasis Mutated Kinase* (ATMkinase) dan *Checkpoint Kinase* (Chk2) yang berfungsi sebagai sensor awal kerusakan DNA menjadi aktif. Selanjutnya ATM kinase dan Chk2 kinase akan mengaktivasi p53 dan memicu terjadinya apoptosis, ataupun menahan siklus sel pada fase G1 dan G2 sehingga memberi waktu sel untuk melakukan perbaikan DNA. Mutasi gen p53 dapat menyebabkan kehilangan fungsi dari pathway p53 sehingga sel tumor yang rusak bisa terhindar dari apoptosis, berproliferasi secara abnormal dan menghasilkan fenotip yang ganas yang lebih banyak, sehingga tumor menjadi agresif dan radioresisten.[2,4,10-12]



Gambar 3. Fungsi p53 dalam merespon kerusakan sel akibat radiasi dan kemoterapi.[9]

Ekspresi gen yang mempengaruhi radiosensitivitas

Sel kanker meskipun secara makroskopis tampak seragam, namun memiliki komponen sel yang berbeda karena ketidakstabilan genetik sel kanker menyebabkan perbedaan fenotip dan genotip tiap individu sel. Satu jenis jaringan kanker bisa memiliki subpopulasi yang memiliki sensitivitas berbeda. Begitu juga antar individu dengan jenis kanker yang sama bisa memiliki radiosensitivitas berbeda meskipun memiliki stadium dan terapi yang sama. [3,4,5]

Untuk mengetahui gen-gen yang terlibat dalam radiosensitivitas intrinsik telah dilakukan pendekatan secara genome pada cell line atau tumor. Teknik *gene knockout, gene silencing* atau *gene knock down* memungkinkan untuk melihat perbandingan efek radiasi pada sel tumor, dengan mengeluarkan gen yang akan diteliti [3,11,].

Tabel 1 memperlihatkan berbagai gen yang mempengaruhi radiosensitivitas yang sebagian besar ikut terlibat dalam proses perbaikan DNA. Mutasi dari gen tersebut menimbulkan berbagai *syndrome* yang cenderung menyebabkan individu yang mengidap kelainan gen tersebut rentan untuk mendapat kanker dan juga menjadi lebih radiosensitif dibandingkan penderita kanker tanpa kelainan pada gen tersebut.[2,3,8]

Tabel 1. Gen yang terlibat pada proses perbaikan DNA karena radiasi[7]

GEN	PENYAKIT	FENOTIP SEL
ATM	Ataxia telangiectasia	Radiosensitif, gangguan checkpoint, gangguan sinyal kerusakan DNA
MRE11	Ataxia telangiectasia-like disorder	Radiosensitif, gangguan *checkpoint*
NBS1	Nijmegen-breakage syndrome	Radiosensitif, gangguan *checkpoint*, gangguan sinyal kerusakan DNA
RAD50	Unknown	Sangat radiosensitif. Embrionik lethal (mencit)
KU70	SCID	Radiosensitif, mengurangi end-joining, gangguan perbaikan DSB
KU80	SCID	Radiosensitif,mengurangi *end-joining*, DSB repair defective, kromosomal *rearrangements* (mencit)
DNA-PKcs	SCID	Radiosensitif, sedikit gangguan *end-joining*, gangguan perbaikan DSB, gangguan *recovery* dari G2 *arrest*
LIG4	Tidak diketahui	Mungkin radiosensitif, tidak ada end-joining, kemungkinan besar untuk leukemia kromosomal *rearrangements*
RAD51	Tidak diketahui	Embryonic lethal. Sangat radiosensitif, gangguan *checkpoint* fase G2, kerusakan susunan kromosom pada sel nullozygous ayam DT40
RAD52	Tidak diketahui	Radiosensitif, sedikit gangguan perbaikan DSB, kromosomal *rearrangements* (mencit)
RAD51B-D	Tidak diketahui	Tidak diketahui
XRCC2	Tidak diketahui	Sedikit radiosensitif, DNA-crosslink sensitive

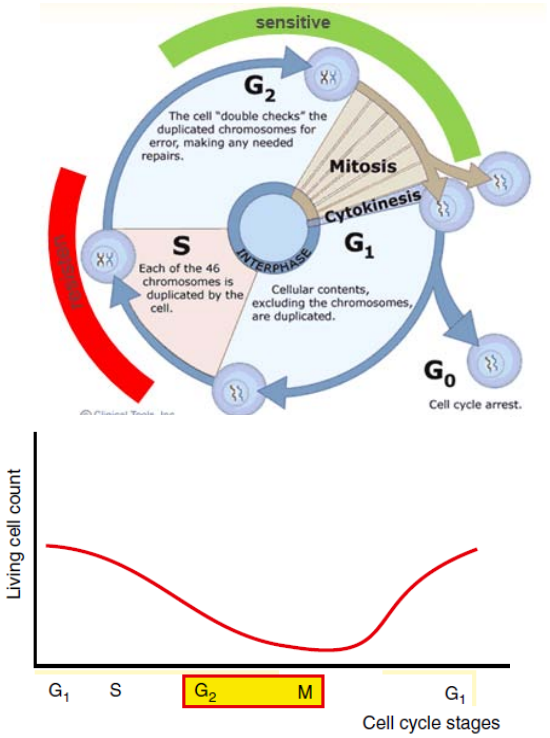
Pada tahun 1960, Gotoff menemukan sel limfosit dan fibroblas dari pasien dengan kelainan genetik *ataxia-teleangiectasia* (AT), memiliki radiosensitivitas 2-3 kali lebih tinggi. Gen ATM memiliki peran penting mengatur respon sel terhadap kerusakan yang ditimbulkan radiasi berupa memberi sinyal awal kerusakan karena radiasi, mengaktifkan perbaikan DNA dan eksekusi mekanisme kematian sel [2].

Penelitian lain juga menemukan kerusakan pada beberapa gen lainnya dapat meningkatkan radiosensitivitas. Mutasi gen pada dua dari tiga komponen MRN (Mre11-Rad50-Nbs1) berkaitan dengan kondisi klinis "*Nijemegen Breakage Syndrome*" . Kelainan genetik lain yang berkaitan dengan radiosensitivitas adalah syndrome Ligase4 (LIG4) yang melibatkan DNA ligase IV, *radiosensitive Severe Combine Imunodeficiency* (RS-SCID) yang melibatkan protein artemis dan *syndrome ATR-Seckel* yang melibatkan protein kinase ATR (*ataxia-teleangiektasis* dan Rad3).

Syndrome lainnya yang juga diketahui memiliki radiosensitivitas tinggi adalah : *Gorlin syndrome, Cockayne's syndrome, Down syndrome, Gardner's syndrome, Fanconi's anemia, Usher's syndrome, Li-Fraumeni syndrome dan Rothmund Thomson syndrome.* [2,12-14] .

Radiosensitvitas pada siklus sel

Sepanjang siklus sel, sel umumnya menjalani suatu fase periode panjang interfase dimana tidak terjadi pembelahan dan fase pembelahan (mitosis). Siklus sel cenderung berulang dengan waktu siklus sel bervariasi sesuai jenis sel. Pada beberapa jenis sel seperti sel saraf periode interfase sangat panjang dan sel tidak pernah membelah seumur hidup organisme. Namun pada umumnya sel membesar sampai ukuran tertentu dan kemudian membelah[1,5].



Gambar 4. Siklus sel dan sebaran fase siklus sel.

Secara umum sel normal tubuh manusia memiliki durasi tiap fase : fase G1= 1,5-14 jam, fase S = 6-9 jam, fase G2 = 1-5 jam dan fase M = 0,5-1 jam. Kinetik siklus sel pada keganasan cenderung beragam. Begg *et al* pada tahun 1985 mengembangkan teknik yang bisa mengetahui fraksi fase S dari sebuah biopsi. Dengan menggunakan *flow cytometry* fraksi fase S (*Labeling Index*, LI) dan durasi fase S dapat diketahui. [6].

Pada tabel 3 dapat dilihat hasil penelitian kinetik sel yang dilakukan haustermans *etal* (1997) serta Rew dan Wilson(2000) . Persentase LI (fraksi fase S) yang tinggi berkorelasi dengan resistensi trhadap radiasi. Keganasan hematologi memiliki fraksi S relatif tinggi, meskipun pada klinisnya tergolong radiosensitif. Begitu juga melanoma dengan fraksi fase S yang kecil, memiliki klinis radioresisten. Kontradiksi ini diperkirakan karena faktor lain (intrinsik dan ekstrinsik) juga ikut mempengaruhi radiosensitivitas [6].

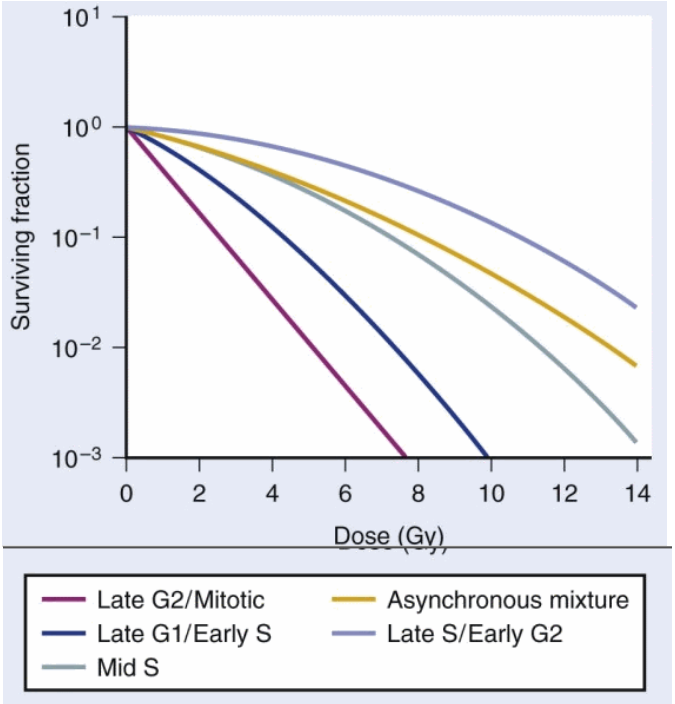
Tabel 2. Fraksi fase S (LI), durasi fase S (T_S) dan *potential doubling time* (T_{pot}) pada tumor.[6]

Organ Asal	Jumlah Pasien	LI %	T_S (jam)	T_{pot} (hari)
Kepala leher	712	9.6 (6.8–20.0)	11.9 (8.8–16.1)	4.5 (1.8–5.9)
SSP	193	2.6 (2.1–3.0)	10.1 (4.5–16.7)	34.3 (5.4–63.2)
Intestinal atas	183	10.5 (4.9–19.0)	13.5 (9.8–17.2)	5.8 (4.3–9.8)
Kolorektal	345	13.1 (9.0–21.0)	15.3 (13.1–20.0)	4.0 (3.3–4.5)
Payudara	159	3.7 (3.2–4.2)	10.4 (8.7–12.0)	10.4 (8.2–12.5)
Ovarium	55	6.7	14.7	12.5
Serviks	159	9.8	12.8	4.8 (4.0–5.5)
Melanoma	24	4.2	10.7	7.2
Hematologi	106	13.3 (6.1–27.7)	14.6 (12.1–16.2)	9.6 (2.3–18.1)
Buli	19	2.5	6.2	17.1
Renal cell carcinoma	2	4.3	9.5	11.3
Prostat	5	1.4	11.7	28.0

Radiosensitivitas dari sel berubah disepanjang siklus sel. Sel pada akhir G2 dan mitosis adalah yang paling sensitif dan sel pada pertengahan sampai akhir fase S (saat DNA bereplikasi) dan awal G2 adalah yang paling resisten [1,2,5,12].

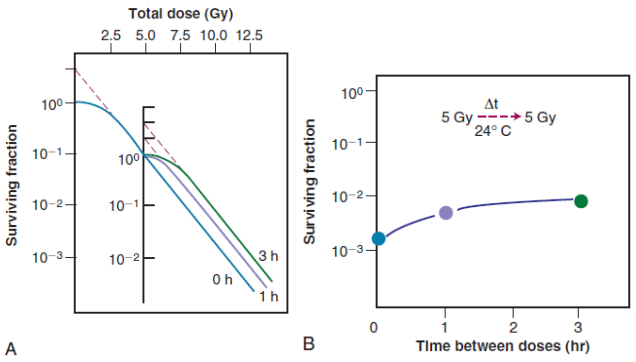
Radioresistensi fase S diperkirakan karena kemampuan repair homolog rekombinan yang tinggi disebabkan ketersediaan pasangan *template* yang masih utuh pada fase S. Radiosensitivitas pada akhir fase G2 dan M diperkirakan karena sel tersebut telah melewati *checkpoint* akhir pada G2 [6].

Efek radiasi terfraksinasi terhadap radiosensitivitas siklus sel yang *asynchronous* telah diteliti. Pada dosis pertama radiasi secara selektif membunuh populasi sel G1 dan G2 yang lebih sensitif. Sel pada fase S yang bertahan akan terus memperbaiki sublethal damage dan mulai berpindah pada fase yang lebih sensitif yaitu G1 dan G2. Hal ini diikuti oleh penundaan fase S yang *dose-dependent* [2,4].



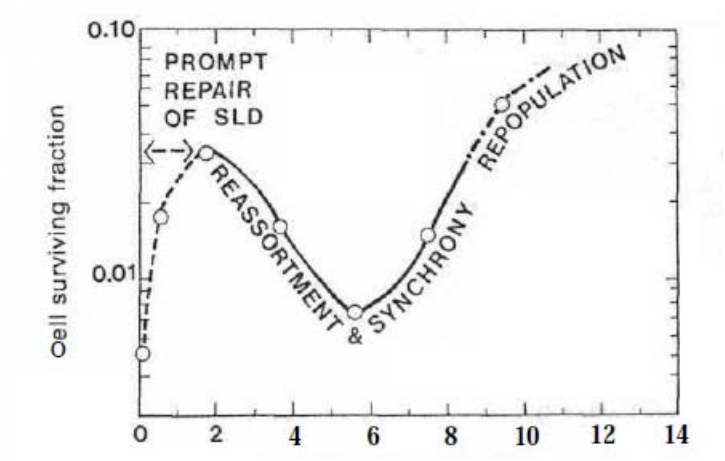
Gambar 5. Radiosensitivitas pada siklus sel.[2]

Kedua fenomena tersebut mempengaruhi respon sel terhadap dosis radiasi berikutnya. Contohnya : pada setelah dosis radiasi pertama *survival* selektif dari sel fase S yang radioresisten tergambar pada bahu yang besar pada kurva *survival*. Hal ini memperumit interpretasi apakah SLDR telah selesai atau belum. Pada SLDR yang komplit bahu kurva *survival* pada dosis kedua akan lebih lebar dibandingkan pada dosis pertama yang diberikan pada sel awal yang *asynchonous* [2,4].



Gambar 6. SLDR menyebabkan munculnya kembali bahu pada kurva *survival* pada pemberian dosis terfraksi. Waktu antar fraksi lebih pendek menyebabkan regenerasi dari bahu kurva *survival* yang lebih kecil.[4]

Hal ini disebabkan SLDR biasanya lebih cepat daripada perpindahan fase sel. SLDR menyebabkan peningkatan *survival* pada awal pemberian dosis terfraksi, sebaliknya progresi siklus sel menyebabkan penurunan bertahap dari *survival* sepanjang proses radiasi terfraksi, namun hal ini kemudian diikuti peningkatan *survival* seiring populasi sel *semisynchronous* yang bertahan membelah (repopulasi). Hal ini dikenal sebagai 3 dari 5 R's dari radioterapi (*repair*, redistribusi dan repopulasi) [2,4,6].



Gambar 7. Hubungan siklus sel, SLDR dan repopulasi pada radiasi terfraksi

Faktor Ekstrinsik radiosensitivitas.

Faktor ekstrinsik yang mempengaruhi radiosensitivitas berkaitan erat dengan lingkungan mikro tumor berupa kadar oksigen jaringan, vaskularisasi, pH lingkungan mikro sel dan ketersediaan nutrisi.

Oksigen berfungsi memfiksasi kerusakan DNA dan meningkatkan stabilitas dan toksisitas radikal bebas. Radikal bebas sederhana (H^+ atau OH^-) mempunyai usia yang sangat pendek (10^{-10}detik) sehingga tidak mempunyai cukup waktu untuk berpindah dari sitoplasma ke nukleus tempat DNA berada. Ion H^+ bergabung dengan oksigen menjadi hidrogen dioksida (HO_2^+) sebuah radikal bebas yang lebih potensial dan lethal dengan usia yang lebih panjang. Tanpa keberadaan oksigen, putusnya rantai DNA dengan cepat dapat diperbaiki dengan sumbangan hidrogen dari antioksidan endogen (restitusi). Oksigen dapat meningkatkan respon radiasi 2-3 kali daripada sel yang hipoksia hal ini dikenal dengan *oxygen enhancement ratio* (EOR) [2,4,6]

Hipoksia muncul karena ketidak seimbangan pasokan dan kebutuhan oksigen. Baik karena vaskularisasi ataupun anemia. Lebih dari 50% dari sel kanker yang *locally advance* memiliki daerah yang oksik dan hipoksik. Semakin jauh dari vaskular semakin hipoksik sel kanker tersebut. sel yang terletak jauh dari vaskular mengalami hipoksia kronik dan sel yang berada di sekitar vaskular yang mengalami oklusi intermiten mengalami hipoksia akut dan reoksigenasi. [4,6,16]

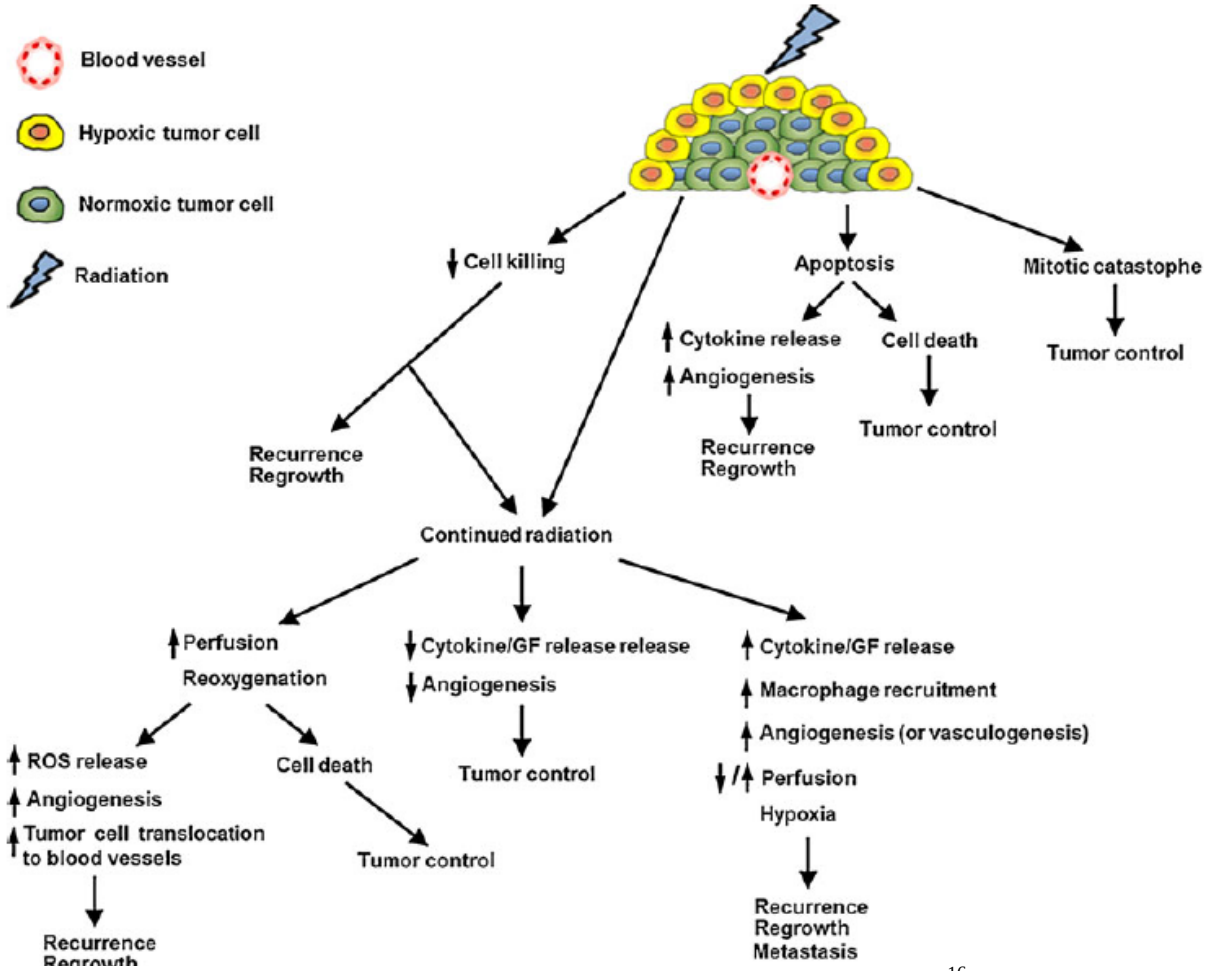
Hipoksia dan reoksigenasi menyebabkan peningkatan instabilitas genetik, sintesis DNA abnormal dan memicu replikasi dan amplifikasi gen yang berlebihan, sehingga meningkatkan tingkat evolusi pertumbuhan sel tumor yang lebih resisten dan lebih ganas. Hipoksia memicu peningkatan regulasi gen HIF-1a (*hypoxia inducible factor*) yang menyebabkan sel beradaptasi dengan lingkungan hipoksia, peningkatan *uptake* glukosa dan menstimulasi angiogenesis. [2,4,6,16]

Hipoksia melalui gen HIF-1a menyebabkan terpicunya angiogenesis yang menyebabkan terjadinya pertumbuhan sel kanker. Hal ini dikenal dengan *angiogenesis switch.* Pada sel kanker *angiogenesis switch* teraktifkan secara permanen. Dimana terdapat gangguan proses sinyal angiogenesis yang diatur oleh growth factor dan sitokin seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF). [15]

Secara morfologi vaskularisasi sel tumor adalah pertumbuhan kapiler yang bermakna, terpuntir, cabang yang berlebihan, distorsi pembuluh, aliran darah yang tidak teratur, shunting, kekurangan perycite, pembesaran membran basalis, kebocoran dan perdarahan micro. Vaskularisasi tersebut menyebabkan perfusi yang buruk, peningkatan tekanan intertisial dan area vaskular yang kolaps semakin meningkatkan terjadinya hipoksia sel. [6,15,16]

Hipoksia juga menyebabkan glikolisis pada kondisi anaerob sehingga meningkatkan kadar asam laktat di lingkungan tumor. Hal ini menyebabkan menurunkan pH dari sel kanker. Tingkat keasaman sel kanker berkorelasi dengan prognosis yang lebih buruk. Karena kondisi asam ikut berperan menstimulasi mutasi, meningkatkan angiogenesis,dan meningkatkan kemampuan sel kanker bermetastasis.[16]

Pemberian radiasi terfraksi menyebabkan proses reoksigenasi yang menurunkan sitokin dan *growth factor* (GF) yang meningkatkan tumor kontrol. Sel tumor yang bertahan setelah radiasi memilki fenotip yang agresif dan resisten, disebabkan karena pelepasan sitokin protektif, GF, rekrutmen makrofag, perubahan perfusi dan stimulasi angiogenesis yang menghasil pertumbuhan tumor dan atau metastasis.[2,15]



Gambar 5. Efek radiasi pada lingkungan mikro tumor.[16]

Radiosensitizer

Dengan mengubah faktor yang mempengaruhi radiosensitivitas, tumor yang resisten dapat menjadi lebih sensitif terhadap radiasi. Radiosensitizers secara longgar didefinisikan sebagai bahan kimia atau agen farmakologis yang meningkatkan sitotoksisitas radiasi pengion. Radiosensitizer "sejati" memenuhi kriteria ketat yaitu relatif tidak beracun dan hanya bertindak sebagai potentiators toksisitas radiasi. Radiosensitizers "semu" juga menghasilkan efek membuat tumor lebih radioresponsive, namun mekanismenya belum tentu sinergis, dan belum tentu tidak beracun bila diberikan sendirian. [2,4,6]

Idealnya, radiosensitizer bersifat selektif untuk tumor. Agen yang hanya menunjukkan sedikit atau tidak ada efek diferensial antara tumor dan jaringan normal tidak meningkatkan rasio terapeutik dan tidak dapat dipakai dalam klinis. Pemakaian radiosensitizer dipertimbangkan jika memberikan efek peningkatan tumor kontrol sebesar 20-30%. Sebagian besar radiosensitizer memiliki sensitizer enhancing ratio (SER) sebesar 1,2 dan 1,3 (peningkatan efektivfitas dosis radiasi sebesar 20% dan 30%) [4,5].

Peningkatan radiosensitivitas sel pada lingkungan tinggi oksigen diperkirakan karena afinitas oksigen terhadap elektron yang dihasilkan oleh ionisasi biomolekul dan berkurangnya respon dari HIF-1a. Agen radiosensitizer yang meniru sifat oksigen seperti nitromidazole, yang tidak terpakai oleh sel dapat berdifusi lebih jauh dari kapiler mencapai daerah yang hipoksia dan meningkatkan radiosensitivitas [4,5].

Upaya lain untuk menekan hipoksia dan menaikkan radiosensitivitas dilakukan dengan meningkatkan kapasitas darah dalam membawa oksigen dengan hiperbarik oksigen, carbogen, tranfusi PRC dan komponen pembawa oksigen seperti perflourocarbon. Nicotinamid diperkirakan dapat mengurangi akut intermiten hipoksia dan pemakaian bersama carbogen dapat men-reoksigenasi sel yang hipoksik.[2,]

Perkembangan radiosensitizer juga telah memunculkan agen bioreduktif, dimana bersifat hipoksik sitotoksik yang bekerja paling efektif pada lingkungan yang jauh dari vaskular dan rendah kadar oksigen. Contoh dari zat bioreduktif adalah Mytomicin C dan Tirapazamine.[2]

Salah satu penyebab radiosensitivitas adalah sel yang berproliferasi dengan cepat. Sel tersebut secara intrinsik tidak resisten, namun mempunyai efek menggangu pengobatan karena produksi sel baru mengimbangi kemampuan sitotoksik. Analog dari prekursor DNA thymidin seperti bromodeoxyuridine atau iododeoxyuridine bisa bergabung dengan DNA sel yang sedang berproliferasi, dengan menempati tempat thymidin, sehingga menjadi lebih sensitif daripada sel normal. Untuk mendapatkan hasil yang optimal, agen radiosensitizer harus diberikan beberapa putaran replikasi DNA sebelum radiasi [4,5,6].

Selama beberapa tahun terakhir ini, perhatian mengenai modifikasi dari vaskularisasi tumor telah meningkat pesat. Modifikasi vaskular bertujuan menghentikan nutrisi dari sel kanker dengan menghambat suplai darah dengan menggunakan Vascular disruptive agent (VDA) dan obat antiangiogenik. VDA seperti *prototype combretastatin A4* menghasilkan kematian sel yang luas pada pusat tumor, namun memiliki efikasi terbatas disebabkan repopulasi yang terinduksi hipoksia. Obat antiangiogenik bekerja dengan menghambat VEGF, beberapa telah mendapat persetujuan FDA berdasakan trial fase II dan III seperti *bevacizumab* dan *transtuzumab*.[15]

Penutup

Perkembangan teknologi biomolekuler telah memacu berbagai penelitian mengenai radiosensitivitas. Pemahaman mengenai radiosensitivitas dan faktor lain yang mempengaruhi respon sel terhadap radiasi yang diharapkan bisa membantu dalam keputusan klinis. Pengenalan terhadap radiosensitivitas intrinsik dapat memprediksi prognostik dari sebuah keganasan, dengan mengetahui sifat radiosensitif sel kanker maka dosis dapat disesuaikan menurut tingkat radiosensitivitas sel kanker.

Berbagai penelitian mengenai modifikasi pada faktor yang mempengaruhi radiosensitivitas terus dilakukan demi meningkatkan terapeutik rasio. Pemberian radiosensitizer diharapkan dapat meningkatkan sensitifitas terhadap radiasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Murat B, Ozyigit G, Ebruli C. Basic Radiation Oncology. New york : Springer, 2010;p.107-116.
2. Philips TL, Hoppe RT, Roach M. Textbook of radiation oncology. 3rd ed. Philadelphia : Elsivier Saunders, 2004; p. 1-80
3. Hall. Eric J. Radiobiology For The Radiologist. 5th ed. Philadelphia : Lippincott-Williams-Wilkins, 2000 ; p.32-66.
4. Gunderson LL, Joel ET. Clinical Radiation Oncology. 3rd ed. Philadelphia : Elsivier Saunders, 2012; p 8-29.
5. IAEA (International Atomic energu Agency). Radiation Biology : A Handbook For Teachers And Students. Training course Series. Vienna. 2010.
6. Joiner M, Kogel AV, Basic Clinical Radiobiology. 4th ed. London : Hodder Arnold, 2009 ; p. 56-67.
7. West CM, Davidson SE, Roberts SA, et al: Intrinsic radiosensitivity and prediction of patient response to radiotherapy for carcinoma of the cervix. Br J Cancer 1993; 68:819-823.
8. Fertil B, Malaise P, Intrinsic radiosensitivity of human cell lines is correlated With radioresponsiveness of human tumors: analysis Of 101 published survival curves its. J. Radiation oncology bml. Phys.1985, vol.II. p.1699-1707.
9. Pichierri P, Franchitto A, Palitti F. Mini-Review: Predisposition to cancer and radiosensitivity. Genetics and Molecular Biology.2000; 23(4) 1101-1105.

10. Wafik S. The role of p53 in chemosensitivity and radiosensitivity. Nature Publishing Group. Oncogene (2003) 22, 7486–7495
11. Bai L etal. p53: Structure, Function and Therapeutic Applications. J. Cancer Mol. 2006. 2(4): 141-153,
12. Amanda J. McIlwrath, Paul A. Vasey, Gillian M. Ross, et al. Cell Cycle Arrests and Radiosensitivity of Human Tumor Cell Lines: Dependence on Wild-Type p53 for Radiosensitivity. *Cancer Res* 1994;54:p.3718-3722.
13. Richard A. Gatti. The Inherited Basis of Human Radiosensitivity. Acta Oncologica 2001.Vol. 40, No. 6, p.702–711.
14. Derek W. Abbott, Michael L. Freeman, Jeffrey T. Holt. Double-Strand Break Repair Deficiency and Radiation Sensitivity in BRCA2 Mutant Cancer Cells. Journal of the National Cancer Institute,1998. Vol. 90, p.978-985.
15. Fokas E, Gillies MW, Muschel RL, The impact of tumor microenvironment on cancer treatment and its modulation by direct and indirect antivascular strategies. Cancer Metastasis Rev. Springer Science,Business Media published online ; 24 july 2012;
16. Calorini L, Peppicelli, Bianchini : extracellular acidity as favouring factor of tumor progression and metastatic dissemination. experimental oncology, 2012 ; 34, 2, 79–84

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of The Indonesian Radiation Oncology Society

UCAPAN TERIMAKASIH

Redaksi majalah Radioterapi & Onkologi Indonesia mengucapkan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada Mitra Bestari atas kontribusinya pada penerbitan volume 3 issue 2 tahun 2012 :

Prof. DR. Dr. Soehartati, SpRad (K) Onk.Rad	Fak-Kedokteran Universitas Indonesia/ RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta
Prof. DR. Dr. R. Susworo, SpRad (K) Onk.Rad	Fak-Kedokteran Universitas Indonesia/ RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta
Prof. DR. Dr. S. Maesadji T., SpRad (K) Onk.Rad	Fak-Kedokteran Universitas Gadjah Mada/ RSUP Prof. Dr. Sardjito, Yogyakarta

INDEKS PENULIS

A

Alfred Julius Petrarizky	Radiat Onkol Indones 2012;3(3):94-99

H

Hendrik	Radiat Onkol Indones 2012;3(3):73-79

R

Rhandyka Rafli	Radiat Onkol Indones 2012;3(3):100-109
Rudiyo Yeoh	Radiat Onkol Indones 2012;3(3):88-93

Y

Yuddi Wahyono	Radiat Onkol Indones 2012;3(3):80-87

Radioterapi & Onkologi Indonesia
Journal of The Indonesian Radiation Oncology Society

7