

REVIEW ARTICLE

THE ROLE OF RADIOTHERAPY IN UTERINE CERVICAL CANCER

Henry Kodrat¹

¹Fakultas Kedokteran Universitas Pelita Harapan, Karawaci, Indonesia

ABSTRAK

Kanker serviks merupakan kanker yang paling sering ditemukan di Indonesia. Tujuan dari tinjauan pustaka ini untuk menjelaskan dan menggambarkan penegakan diagnosis dan penentuan stadium, prinsip dasar radioterapi, peran radioterapi dalam tatalaksana kanker serviks dan efek samping radioterapi pada kanker serviks. Tujuan radioterapi pada kanker serviks terdiri dari kuratif definitif, kuratif adjuvan dan paliatif. Di samping itu, juga berkembang usaha untuk meningkatkan respon radiasi dengan pemberian kemoterapi dosis kecil sebagai *radiosensitizer*.

Kata kunci: kanker, serviks, radioterapi

ABSTRACT

Uterine cervical cancer is the most common cancer in Indonesia. The purpose of the review is to describe diagnosis and staging, the basic principles of radiotherapy, the role of radiotherapy in cervical cancer treatment, and radiotherapy side effects. The goal of radiotherapy in cervical cancer consists of definitive, adjuvant, and palliative. Effort to increase radiation response also develops by administered small dose of chemotherapy as a radiosensitizer.

Keywords: cancer, cervix, radiotherapy

pISSN: 1978-3094 • Medicinus.2016;5(1):22-8

PENDAHULUAN

Kanker serviks atau dikenal juga sebagai kanker leher rahim merupakan kanker dengan insidensi terbanyak kedua di dunia, setelah kanker payudara. Diperkirakan setiap tahunnya terdapat setengah juta kasus baru. Ada beberapa faktor resiko penting untuk terjadinya kanker serviks, diantaranya adalah merokok, riwayat paritas dini dan multipel, riwayat berganti pasangan, penggunaan kontrasepsi, infeksi penyakit menular seksual, diet, merokok dan infeksi HPV.

Namun dari beberapa studi, faktor risiko yang paling berperan dalam kejadian kanker serviks adalah infeksi HPV, terutama tipe 16 dan 18.^{1,2}

Kanker serviks banyak ditemukan di negara berkembang terutama Indonesia karena program deteksi dini dengan *pap-smear* belum berjalan dengan baik. Berdasarkan data dari laporan patologi pada tahun 2002 dari beberapa rumah sakit di Indonesia, kanker serviks merupakan kanker yang tersering dijumpai pada wanita Indonesia diikuti kanker payudara.

Namun data tersebut kurang akurat karena registrasi kanker di Indonesia belum berjalan baik. Insidensi kanker serviks di Indonesia adalah sekitar 13/100.000 wanita dengan angka mortalitas sekitar 7/100.000 wanita.

DIAGNOSIS DAN PENENTUAN STADIUM

Diagnosa kanker serviks dapat ditemukan dari deteksi dini *pap-smear* pada pasien tanpa keluhan maupun dari keluhan pasien. Keluhan pasien yang sering dijumpai

Henry Kodrat (✉)

Departemen of Radiology, Faculty of Medicine
Universitas of Indonesia Jl. Salemba Raya No. 6,
Jakarta Pusat 10430, Indonesia.

Tel: +62-21-31905888; Fax: +62-21-31934465;

e-mail: henry.kodrat@uph.edu

adalah perdarahan per vaginam, perdarahan pasca koitus dan keputihan. Pada pemeriksaan ginekologik sering terlihat massa rapuh mudah berdarah. Diagnosa definitif adalah biopsi serviks untuk menentukan tipe dari keganasan. Keganasan yang sering dijumpai adalah karsinoma sel skuamosa (70%), adenokarsinoma (25%) dan adenoskuamosa. Penentuan stadium kanker serviks berdasarkan klasifikasi *Federation Internationale Gynecologie Obstetrique* (FIGO) adalah berdasarkan pemeriksaan

fisik. Klasifikasi FIGO adalah berdasarkan ukuran tumor, keterlibatan parametrium, buli dan rektum, dan metastases jauh (pembesaran kelenjar getah bening (KGB) inguinal dan supra klavikula kiri). Pemeriksaan tambahan yang bisa dilakukan adalah foto toraks, foto polos abdomen/intravenous pielogram (BNO/IVP), sistoskopi dan rektoskopi. Pemeriksaan CT-Scan, MRI, *bone-scan*, limfangiographi dan laparaskopi tidak digunakan dalam penentuan stadium berdasarkan klasifikasi FIGO.

Tabel 1. Klasifikasi stadium kanker serviks berdasarkan FIGO 2008

STADIUM		KETERANGAN	
IA	Tumor mikroskopik (Kedalaman invasi <= 3 mm dan lebar penyebaran horizontal <= 7 mm)	IA1	Kedalaman <= 3mm dan lebar <= 7 mm
		IA2	Kedalaman 3-5 mm dan lebar <= 7 mm
IB	Tumor makroskopik	IB1	Tumor <= 4 cm
		IB2	Tumor > 4 cm (<i>bulky</i>)
IIA	Keterlibatan vagina 2/3 proksimal, tanpa keterlibatan parametrium	IIA1	Tumor <= 4 cm
		IIA2	Tumor > 4 cm (<i>bulky</i>)
IIB	Keterlibatan vagina 2/3 proksimal, disertai keterlibatan parametrium, namun tidak sampai dinding panggul		
IIIA	Keterlibatan 1/3 distal vagina, tetapi tanpa keterlibatan dinding panggul		
IIIB	Keterlibatan dinding panggul dan atau hidronefrosis atau penurunan fungsi ginjal		
IV A	Keterlibatan buli atau rectum		
IV B	Metastases jauh		

Stratifikasi resiko biasanya dilakukan pada pasien pasca histerektomi radikal untuk menilai resiko kambuh. Yang termasuk dalam stratifikasi resiko tumor adalah ukuran tumor, stadium, kedalaman invasi, status keterlibatan KGB, invasi limfovaskuler dan sub-tipe histopatologi. Dari faktor resiko tersebut, yang paling penting adalah status keterlibatan KGB dan jumlah KGB yang terlibat. Hal ini dibuktikan dari studi dari Kim dkk., di mana pada pasien kanker serviks stadium IB-IIA pasca histerektomi radikal dengan KGB pelvis positif mempunyai kesintasan yang lebih jelek dibandingkan KGB pelvis

negatif, 51-78% dibandingkan dengan 88-95%.^{6,8}

RADIOTERAPI

Radioterapi merupakan modalitas klinik yang menggunakan radiasi pengion dalam penatalaksanaan berbagai penyakit keganasan dan terkadang non-keganasan. Radioterapi dapat diberikan dengan 2 metode yaitu radiasi eksterna, di mana sumber radiasi diberikan pada jarak tertentu dari tubuh dan brakiterapi yaitu sumber radiasi yang diletakkan dalam tubuh atau dalam jarak dekat dengan tubuh baik secara temporer maupun permanen. Radiasi

pengion yang sering digunakan dalam radiasi eksterna adalah foton yang menggunakan pesawat *linear accelerator* (LINAC) dan sinar gamma yang menggunakan pesawat telecobalt, sedangkan untuk brakiterapi menggunakan sumber radiasi sumber Iridium-192 atau Cobalt-60 yang memancarkan partikel beta dan partikel gamma.^{9,10}

Prinsip kerja dari radioterapi adalah kematian sel yang ditandai dengan kerusakan DNA. Kerusakan DNA ini dapat disebabkan oleh efek langsung ke DNA maupun efek tidak langsung dengan ionisasi air di sitoplasma yang menghasilkan radikal bebas yang bersifat toksik terhadap DNA. Kerusakan DNA ini sendiri dapat diklasifikasikan menjadi berbagai tipe yaitu terputusnya rantai ganda, terputusnya rantai tunggal, kerusakan basa dan terputusnya ikatan antar rantai tunggal. Kerusakan DNA yang bersifat letal adalah terputusnya rantai ganda, sedangkan tipe yang lain, masih memberikan kesempatan sel untuk menjalani perbaikan. Radioterapi menimbulkan kematian sel baik sel sehat maupun sel kanker. Namun lebih banyak sel kanker yang mati dibandingkan dengan sel sehat. Hal ini disebabkan sel kanker lebih rentan terhadap radioterapi, sehingga lebih banyak sel kanker yang mati dibandingkan sel normal. Selain itu, sel normal juga mempunyai mekanisme perbaikan sel yang lebih baik.⁹

Brakiterapi dapat diberikan dengan beberapa teknik, yaitu sumber radiasi diberikan dengan menempel pada permukaan kanker (teknik *mould*), teknik intrakaviter (di dalam rongga), teknik intraluminal (di dalam lumen) dan teknik interstisial. Brakiterapi dapat diberikan dengan menanam sumber radioaktif ke dalam tumor yang disebut dengan teknik interstisial atau dengan menggunakan aplikator dan dihubungkan dengan sumber radioaktif yang tertutup, biasanya ini digunakan pada teknik *mould*, intrakaviter dan intraluminal. Metode ini dikenal sebagai metode *afterloading*.

RADIOTERAPI PADA KANKER SERVIKS

Agar radioterapi dapat diberikan, ada beberapa pertanyaan yang harus dijawab, antara lain indikasi, tujuan, target, teknik, dan dosis. Pertanyaan ini perlu dijawab

agar diperoleh justifikasi untuk melakukan terapi radiasi dengan benar.⁹

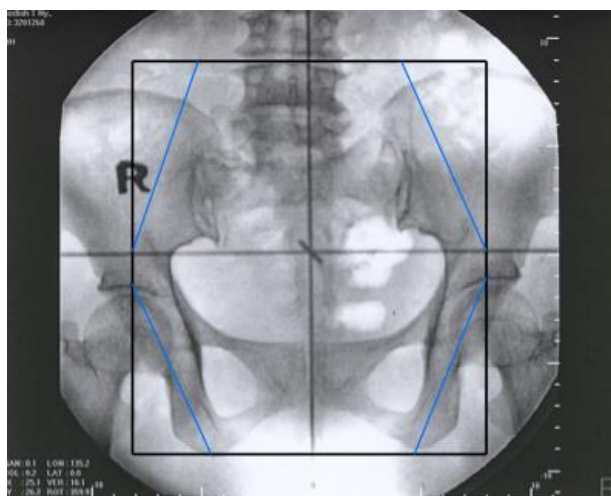
Radioterapi pada kanker serviks dapat diberikan dengan tujuan sebagai radioterapi definitif, radioterapi ajuvan dan radioterapi paliatif. Radioterapi definitif diberikan pada kasus stadium IIB – IVA, di mana histerektomi radikal tidak memenuhi radikalitas kaidah onkologi atau dapat juga diberikan juga pada stadium IB-IIA. Hal ini dibuktikan oleh studi Landoni dkk., di mana radioterapi definitif bila dibandingkan dengan histerektomi radikal dengan atau tanpa radioterapi ajuvan (apabila terdapat faktor resiko), hasilnya adalah sebanding pada kanker serviks stadium IB-IIA.

Radioterapi ajuvan diberikan atau diindikasikan pada pasien pasca histerektomi radikal pada stadium IA-IIA atas dasar indikasi stratifikasi resiko tinggi, karena terbukti dapat menurunkan angka kekambuhan dan meningkatkan kesintasan. Radiasi paliatif biasanya diberikan pada kasus metastases dan bila terdapat perdarahan yang tidak terkontrol dengan terapi konservatif. Untuk kanker serviks stadium IA, dapat diberikan hanya dengan teknik brakiterapi saja selain dengan histerektomi abdominalis total, namun dosis yang diberikan adalah 7 Gy dalam 6 fraksi.

Terdapat beberapa faktor resiko yang menentukan perlu tidaknya terapi ajuvan baik radioterapi atau kemoradiasi. Berdasarkan studi *Gynecology Oncology Group* (GOG)-92 oleh Rotman dkk. menyimpulkan bahwa pemberian radioterapi ajuvan berupa radiasi eksterna menurunkan resiko kekambuhan dan meningkatkan kesintasan pada kanker serviks pasca histerektomi radikal dengan > 1 faktor resiko berikut yaitu tumor > 4 cm, invasi limfovaskuler dan invasi stromal dalam. Kemoradiasi ajuvan diberikan apabila terdapat salah satu faktor resiko keterlibatan parametrium, batas sayatan positif dan KGB pelvis positif. Ini berdasarkan studi dari GOG 109 oleh Peters dkk. yang menyatakan pemberian kemoradiasi ajuvan akan meningkatkan kesintasan dan angka bebas penyakit. Apabila batas sayatan vagina masih dekat dengan tumor atau masih positif, harus ditambah dengan brakiterapi intrakaviter ovoid. Yang menjadi target radiasi adalah serviks uterus dan KGB pelvis. Jika mengacu pada konsep konvensional, batas

lapangan radiasi ditentukan berdasarkan penanda tulang. Batas atas adalah discus intervertebralis Lumbal IV dan V, batas lateral adalah 2 cm dari *pelvic brim*, batas bawah adalah pinggir bawah foramen obturator pada stadium IB-IIA atau pinggir bawah tuber ischium pada stadium IIB – IVA. Gambar target radiasi dalam foto simulator untuk radioterapi konvensional 2 dimensi untuk lapangan antero-posterior dan posteroanterior dapat dilihat pada gambar di bawah. Sedangkan dengan

konsep 3 dimensi, yang menjadi target radiasi adalah tumor yang kelihatan (*Gross Tumor Volume/GTV*), penjaralan mikroskopik (*Clinical Target Volume/CTV*) yang meliputi uterus, parametrium dan KGB pelvik. CTV kemudian diekspansi untuk mengkompensasi pergerakan organ dan perubahan posisi dalam terapi radiasi, ini dikenal sebagai *Planning Target Volume (PTV)*.^{2,10,12}



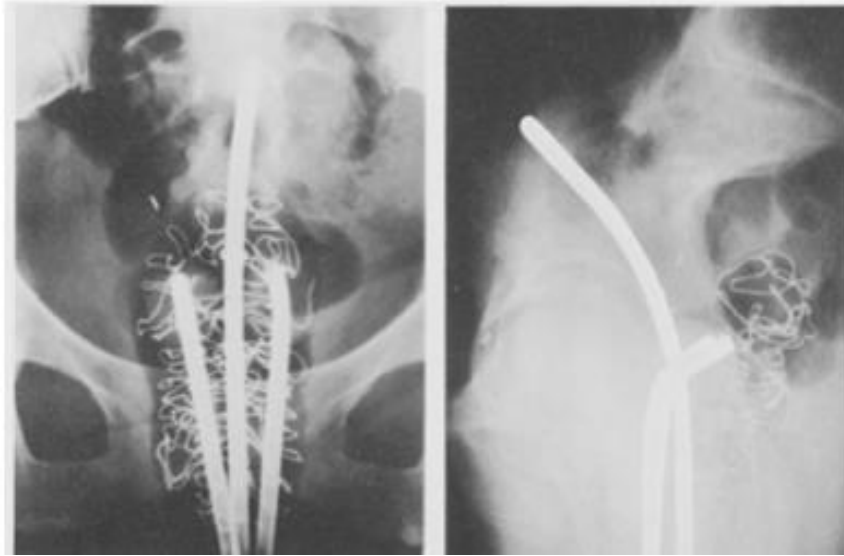
Gambar 1

Gambar target radiasi dalam foto simulator untuk radioterapi konvensional 2 dimensi untuk lapangan antero-posterior dan postero-anterior

Radiasi eksterna pada kanker serviks dapat diberikan dengan berbagai teknik konvensional 2 dimensi, konformal 3 dimensi, *intensity modulated radiation therapy (IMRT)* dan *volumetric modulated radiation therapy (VMAT)*. Saat ini yang menjadi standar teknik radiasi eksterna adalah radiasi konformal 3 dimensi, karena dengan teknik ini kita dapat memperoleh dosis yang homogen dan pelaporan yang lebih akurat dibandingkan teknik konvensional 2 dimensi. Teknik IMRT dan VMAT kurang dianjurkan pada tumor ginekologi karena kekhawatiran pergerakan organ seperti pengisian buli dan rektum. Teknik IMRT dan VMAT merupakan teknik dengan presisi tinggi sehingga harus dipertimbangkan pergerakan organ tersebut dan saat ini

belum ada laporan yang menyatakan superioritas teknik ini dibandingkan radiasi konformal 3 dimensi.^{15,16}

Brakiterapi pada kanker serviks merupakan metode brakiterapi intrakaviter. Brakiterapi intrakaviter ini menggunakan aplikator tandem dan ovoid atau ring. Aplikator tandem dimasukkan ke dalam cerviks uteri di mana ujungnya sampai fundus uteri, sedangkan aplikator ovoid atau ring menempel pada fornix. Metode ini juga dapat diberikan dengan teknik 2 dimensi yang mengacu berdasarkan ICRU-38 dan teknik 3 dimensi yang mengacu pada GEC-ESTRO. Kelebihan teknik 3 dimensi adalah kita dapat mengetahui lebih pasti cakupan tumor, pelaporan yang lebih akurat dan dapat melakukan kombinasi teknik intersitiasial apabila cakupan brakiterapi intrakaviter kurang adekuat.¹⁷



Gambar 2

Foto simulator brakiterapi intrakaviter lengkap pada kanker serviks dengan menggunakan aplikator tandem dan ovoid.

Dosis yang diberikan untuk tujuan kuratif adalah sekurang-kurangnya 70 *Grey* (Gy). Pemberian dosis ini biasanya meliputi radiasi eksterna *Whole Pelvic* (seperti gambar di atas) sampai dosis 50 Gy diikuti dengan dosis *booster* dengan brakiterapi intrakaviter lengkap dengan dosis 7 Gy per fraksi sebanyak 3-4 fraksi. Jika ada keterlibatan dari parametrium, dapat diberikan dosis *booster* parametrium dengan radiasi eksterna yang diberikan blok sentral, karena serviks sudah mendapat dosis booster dari brakiterapi. Untuk dosis paliatif, biasanya diberikan sebanyak 30-40 Gy dengan dosis per fraksi 2-3 Gy, dengan lapangan radiasi yang lebih kecil, karena tujuannya hanya kontrol lokal. Berbagai usaha dilakukan untuk meningkatkan respon radiasi, salah satunya adalah dengan pemberian kemoterapi dosis rendah *concurrent* dengan radioterapi sebagai *radiosensitizer*.

Berbagai studi oleh Eifel P dkk. dan Rose dkk. menyimpulkan bahwa pemberian kemoradiasi akan meningkatkan kesintasan dan mencegah kekambuhan dibandingkan dengan radioterapi saja. Regimen standar untuk kemoradiasi ini adalah cisplatin 40 mg/m² setiap minggu selama 5 kali yang diberikan bersama dengan radioterapi eksterna.^{18,19}

EFEK SAMPING RADIOTERAPI

Radioterapi seperti terapi lain pada umumnya dapat menimbulkan efek

samping. Efek samping dapat dibagi menjadi akut yang biasanya terjadi selama fase terapi radiasi dan efek samping lambat yang biasanya terjadi setelah beberapa bulan dari terapi radiasi. Efek samping akut yang biasa terjadi adalah pruritus, deskuamasi dan hiperpigmentasi pada kulit, nyeri berkemih, tenesmus dan *hematochezia* dan mual. Efek samping lambat dapat berupa striktur uretra, stenosis vagina dan proktitis radiasi. Penggunaan dilator vagina atau koitus dapat mencegah terjadinya striktur dari vagina. Pada pasien usia muda dan stadium awal, pembedahan lebih disukai daripada radioterapi karena dapat mempreservasi fungsi ovarium dan mempertahankan fungsi vagina, karena dosis rendah radioterapi terhadap ovarium dapat mengakibatkan infertilitas dan kehilangan fungsi endokrin.

KESIMPULAN

Kanker serviks merupakan kanker yang tersering dijumpai di Indonesia. Keluhan yang sering dijumpai adalah perdarahan per vaginam, perdarahan post koitus dan keputihan. Diagnosa definitif adalah histopatologi dari biopsi. Setelah diperoleh jenis histopatologi, langkah selanjutnya adalah penentuan stadium. Penentuan stadium adalah berdasarkan klasifikasi FIGO yang mengacu kepada klinis yaitu pemeriksaan fisik, foto toraks, BNO/IVP, sistoskopi dan rektoskopi. Radioterapi

dapat diberikan sebagai terapi definitif pada stadium I-IVA, radioterapi ajuvan pasca histerektomi radikal stadium IB-IIA dan radioterapi paliatif pada stadium IVB.

Acknowledgement

-

Conflict of interest

None

DAFTAR PUSTAKA

1. Franco EL, Schecht NF, Saslow D. The epidemiology of cervical cancer. *Cancer J* 2003; 9(5): 348-359.
2. Perez CA, Kavangh BD. Uterine cervix. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC (ed). *Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology 5th ed.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008: p. 1533-1595.
3. Aziz FA. Gynecological cancer in Indonesia. *J Gynecol Oncol* 2009; 20(1): 8-10.
4. Tjindarbumi D, Mangunkusumo R. Cancer in Indonesia, present and future. *Jpn J Clin Oncol* 2002; 32: s17-s21.
5. Garland SM, Bhatla N, Ngan HYS. Cervical cancer burden and prevention strategies: asia oceania prespective. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 1414-1422.
6. Colombo N, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Rollo D, Sessa C. Cervical cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23: s27-s32.
7. Zeng J, Lin L. Cervical cancer. In: Hristov B, Lin SH, Christodouleas JP (ed). *Radiation oncology; a question-based review.* Philadelphia: Lippincott William & Wilkins 2011, p. 419-428.
8. Kim SM, Choi HS, Byun JS. Overall 5-year survival rate and prognostic factors in patient with stage IB and IIA cervical cancer treated with radical hysterectomy and pelvic node dissection. *Int J Gynecol Oncol* 2000; 10: 305-312.
9. Halperin EC, Perez CA, Brady LW. The discipline of radiation oncology. In: Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2008. p. 1-75.
10. Beyzadeoglu M, Ebruli C, Ozyigit G. Clinical radiation oncology. In: Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C. *Basic radiation oncology.* Heidelberg: Springer; 2010. p. 145-174.
11. Barrett A, Dobbs J, Morris S, Roques T. Principles of brachytherapy. In: Barrett A, Dobbs J, Morris S, Roques T. *Practical radiotherapy planning.* 4th ed. London: Hodder Arnold, 2009. p. 54-61.
12. Bermudez RS, Huang K, Hsu IC. Cervical cancer. In: Hansen EK, Roach M (ed). *Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology 2nd ed.* New York; Springer; 2010. p. 496-512.
13. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Mudderspach LI et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in stage IB cervical carcinoma with poor prognostic feature: follow up of gynecology oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 169-176.
14. Peters WA III, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjunctive therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1606-1613.

15. Taylor A, Powell MEB. Intensity modulated radiotherapy-what is it? *Cancer Imag* 2004; 4: 68-73.
16. D'Souza DP, Rumble RB, Fylesz A, Yaremko B, Warde P. Intensity modulated radiotherapy in the treatment of gynecological cancers. *Clin Oncol* 2012; 24: 499-507.
17. Gerbaulet A, Potter R, Meder CH. Cervix carcinoma. In: Gerbaulet A, Puller C, Mazon JJ, Meertens H, Umbergen EV (ed). *The GEC ESTRO handbook of brachytherapy*. Leuven: ESTRO; 2002. p. 301-364.
18. Rose PG, Ali S, Watkins E et al (2007) Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatinbased combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2804–2810.
19. Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004; 22: 872-880.