

ARTIKEL PENELITIAN

Hubungan gambaran spektral pulse wave doppler dengan respon klinis terapi radiasi eksternal pada kanker serviks stadium IIB-IVA

Syamel Muhammad¹, Dodi Suardi², Maringan DL Tobing²

1. Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RSUP Dr. M. Djamil Padang. 2. Divisi Onkologi Ginekologi, Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran/RSUP dr Hasan Sadikin Bandung

Korespondensi: Syamel Muhammad, email: syamelmuhammad.sm@gmail.com

Abstrak

Tujuan: Mengetahui hubungan antara gambaran spektral Doppler USG transrektal Pulse Wave Doppler dengan respon klinis terapi radiasi eksternal pada kanker serviks stadium lokal lanjut (IIB-IVA).

Metode: Menggunakan metode Prepost Design secara prospektif, dilakukan pemeriksaan Pulse wave Doppler menggunakan probe transrektal pada pasien kanker serviks stadium IIB-IVA. Pada pasien dilakukan pengukuran ukuran tumor secara ultrasonografi dan klinis sebagai ukuran awal tumor untuk menilai respon radiasi. Jumlah sampel adalah 60 untuk kelompok dengan hasil spektral Doppler baik dan buruk, yang dilakukan terapi radiasi eksternal dan dilakukan pengukuran masa kembali secara USG dan klinis untuk menentukan kriteria respon terapi. **Hasil:** Kelompok respon klinis buruk sebanyak 9 (75,0%) memiliki spektral vaskularisasi buruk dan sebanyak 3 (25,0%) memiliki spektral vaskularisasi baik sedangkan untuk respon klinis baik sebanyak 19(41,3%) memiliki spektral vaskularisasi buruk dan sebanyak 27 (58,7%) memiliki spektral vaskularisasi baik. Pada analisis dengan uji exact Fisher ditemukan hubungan yang bermakna ($p < 0,05$) antara gambaran spectral PW Doppler transrektal dengan respon klinis terapi radiasi eksternal pada kanker serviks stadium IIB-IVA dengan nilai Relative Risk (RR) 3.214 kali. **Kesimpulan:** Terdapat hubungan yang bermakna antara gambaran spektral Doppler dengan respon klinis terapi radiasi eksternal pada kanker serviks stadium IIB-IVA.

Kata kunci: kanker serviks; *spectral pulse wave doppler*; respons klinis

Abstract

Objective: To examine the relationship between Doppler spectral ultrasound images of Transrectal Pulse Wave Doppler with the clinical response of external radiation therapy for locally advanced cervical cancer (IIB-IVA). **Method:** Using prospective pre-post design, performed trans rectal pulse wave Doppler for 50 patient of cervical cancer stage IIB-IVA before external radiation therapy. Then clinical therapy response was measure based on tumour size before and after treatment using clinical and ultrasound measurement. **Results:** Bad clinical response group is 9 (75.0%) patient had poor spectral vascularization and as many as 3 (25.0%) had good spectral vascularization, while for good clinical response 19 (41.3%) had bad vascularization spectral and 27 (58.7%) had good spectral vascularization. From Fisher exact test found a significant relationship ($p < 0.05$) between the spectral images of transrectal PW Doppler with the clinical response of external radiation therapy in stage IIB-IVA cervical cancer, with the value of Relative Risk (RR) is 3,214 times. **Conclusion:** There is a significant relationship between Doppler spectral images and the clinical response of external radiation therapy in stage IIB-IVA cervical cancer.

Keywords: cervical cancer; *spectral pulse wave woppler*; clinical response

PENDAHULUAN

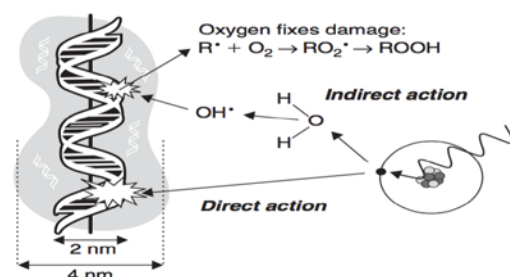
Kanker serviks yang merupakan keganasan pada mulut rahim adalah kanker terbanyak ke-2 pada perempuan di dunia dan merupakan kanker terbanyak ke-2 pada wanita usia 15 sampai 44 tahun di dunia, pada tahun 2012 di Indonesia diperkirakan terdapat 20.928 kasus kanker serviks baru, dan saat ini kanker serviks merupakan kanker terbanyak ke-2 pada perempuan di Indonesia. Kanker serviks merupakan penyebab kematian kedua terbanyak pada perempuan, dengan angka kematian yang tinggi (59%) terjadi di negara berkembang termasuk Indonesia. Tingginya kejadian penyakit ini di negara berkembang dikarenakan banyaknya faktor risiko dan belum luasnya cakupan upaya deteksi dini kanker serviks, sehingga penderita datang pada stadium lanjut, dan membutuhkan penatalaksanaan yang lebih kompleks.¹⁻⁵

Penatalaksanaan kanker serviks pada stadium IA-IIA2 adalah dengan cara operasi, sedangkan radiasi dilakukan pada semua stadium yang masih terlokalisir di panggul (stadium IIB-IVA). Pada kanker serviks stadium lanjut (IIB-IVA), kontrol lokal tetap menjadi masalah utama, dengan angka kekambuhan lokal 60-70%, dan angka harapan hidup 5 tahunnya adalah masing-masing 40-50% dan 5-15% untuk stadium III dan IV.^{3,5-10}

Kegagalan terapi radiasi terjadi karena radio-resistensi kanker serviks stadium IIB-III. Dosis tinggi 85 Gy memiliki angka kegagalan lokal 35-50%, sehingga radio-resistensi adalah masalah klinis yang penting dalam pengelolaan kanker serviks. Sementara Radiasi memiliki efek yang cukup berat terhadap jaringan sekitarnya.

Kerusakan radiasi pada jaringan normal tergantung beberapa faktor termasuk dosis radiasi, organ, volume jaringan dan pembelahan sel yang terkena radiasi. Jaringan dengan laju *turnover* yang tinggi menunjukkan kerusakan jaringan segera setelah paparan.^{7-9,11}

Secara umum target terapi radiasi adalah DNA. Efek langsung radiasi akan mengakibatkan *inter-strand cross link* (terjadi perpindahan basa antara rantai DNA), *single strand break* (putusnya satu rantai DNA), *double strand break* (putusnya kedua rantai DNA) dari *sugar-phosphate backbone* DNA. Sel yang mengalami radiasi akan mengalami kerusakan satu atau kedua rantai DNA. Sel tersebut masih mampu memperbaiki kerusakan tersebut. Bila sel tidak mampu memperbaiki kerusakan tersebut, sel akan mati dengan mekanisme apoptosis. Terdapat berbagai faktor yang mempengaruhi respons radiasi terutama adalah faktor oksigenasi kanker, dimana pada jaringan kanker yang kaya oksigen maka respons terapi radiasi akan lebih baik karena mekanisme kerusakan DNA melalui pembentukan radikal bebas lebih besar dibandingkan sel yang mengalami hipoksia (Gambar 1).^{3,6}



Gambar 1. Mekanisme kerusakan DNA oleh radiasi

Resistensi terhadap radiasi pada kanker

serviks dihubungkan dengan kondisi tumor yang hipoksia akibat kurangnya vaskularisasi tumor. Hipoksia akan menurunkan ionisasi DNA sehingga kerusakan DNA akibat radiasi akan minimal dan menimbulkan respon terapi radiasi yang kurang baik. Tumor dengan konsistensi padat untuk tumbuh memerlukan vaskular baru sebagai suplai darahnya. Vaskularisasi baru ini dibentuk dari jaringan pembuluh darah normal yang sudah terbentuk sebelumnya yang dikenal dengan proses angiogenesis.¹²⁻²⁰

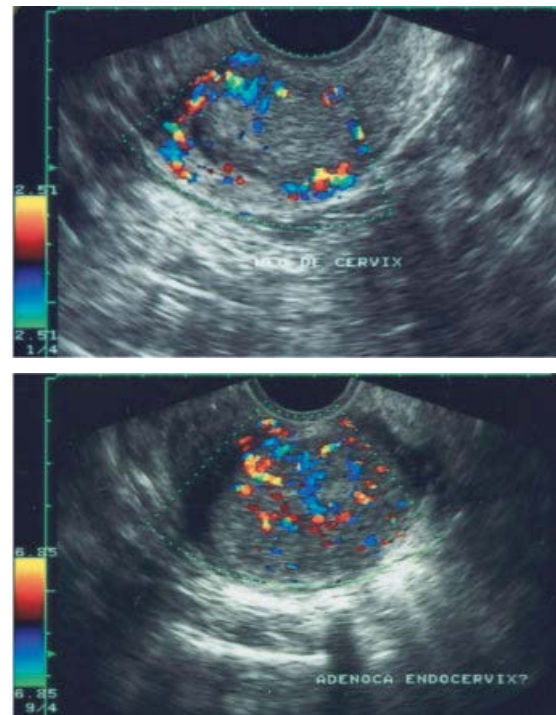
Oksigen memainkan peran penting pada respons kanker dengan dosis padat terhadap radioterapi. Kanker yang sangat ter-vaskularisasi memiliki pengiriman oksigen lebih banyak dan karena itu, respon yang lebih baik untuk kemoradiasi daripada tumor dengan vaskularisasi minimal.¹⁷⁻¹⁹

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa angiogenesis merupakan faktor prognostik independen pada kanker serviks. Teknik pencitraan fungsional menggunakan USG Doppler dapat menampilkan perfusi jaringan secara *in vivo* dengan menampilkan perfusi mikro sirkulasi dari lesi dan menggambarkan status oksigenasi secara langsung.¹²⁻²⁰

Hasil penelitian sebelumnya menemukan hasil yang berbeda-beda. Terdapat penelitian yang menemukan bahwa kanker dengan vaskularisasi baik, sebagaimana dinilai oleh *Transvaginal Colour Doppler sonography* (TVCD), memiliki respon yang lebih baik untuk kemoradioterapi dari tumor yang sangat ter-vaskularisasi.¹⁷⁻¹⁹

Metode untuk menentukan oksigenasi jaringan adalah dengan penggunaan

elektrode oksigen dan pencitraan fungsional. Penggunaan elektrode oksigen dianggap sebagai baku emas karena mampu mengukur oksigenasi jaringan secara langsung, namun penggunaannya masih terbatas karena sifatnya yang invasif dan keterbatasan alat.¹²⁻²²



Gambar 2. Gambaran USG Spectral Doppler (atas) vaskularisasi buruk

Teknik pencitraan fungsional dengan Ultrasonografi (USG) Doppler menampilkan perfusi pada mikro sirkulasi lesi yang menggambarkan status oksigenasi secara *in vivo*. Teknik penilaian kepadatan pembuluh darah secara histologis adalah baku emas untuk menilai angiogenesis kanker, namun metode ini tidak dapat menjadi metode yang ideal untuk tujuan klinis karena perlu dilakukan pada bahan biopsi dan tidak menilai jalur fungsional yang terlibat dalam aktivitas angiogenik tumor. Penilaian non-invasif vaskularisasi tumor dimungkinkan untuk

pemeriksaan secara *in vivo* dengan cara ultrasonografi Doppler (Gambar 2).¹²⁻²²

Beberapa studi telah mengevaluasi peran USG Doppler warna untuk menilai respon terapi radiasi pada kanker serviks. Pirhonen dkk menganalisis vaskularisasi intratumoral dengan pemetaan warna (diklasifikasikan menjadi derajat 1 sampai 5) menggunakan USG Doppler *Continuous Wave* (CW) trans-abdominal pada 14 pasien dengan karsinoma serviks stadium lanjut yang diberikan radioterapi eksternal. Penurunan vaskularisasi tumor selama radioterapi dikaitkan dengan hasil respon terapi yang lebih baik, sedangkan persistensi vaskularisasi tinggi dikaitkan dengan respons yang buruk.¹²

Pemeriksaan USG pada tumor pelvis dapat dilakukan secara trans-abdominal (USG-TA) maupun trans-vaginal (USG-TV). Pemeriksaan USG-TA berguna untuk pemeriksaan tumor pelvik yang sudah cukup besar dan keluar dari rongga pelvik, dan untuk mengetahui perkembangan tumor (asites, lesi metastasis, obstruksi saluran kemih). Pemeriksaan USG-TV merupakan cara terbaik untuk memeriksa organ pelvik, karena dapat memberikan informasi yang lebih jelas dan akurat, namun pada kondisi tertentu, misalnya perdarahan akibat kanker serviks, pemeriksaan USG dapat dilakukan secara transrektal.^{23,24}

Penelitian menggunakan USG Trans-vaginal seperti yang dikerjakan oleh Juan Luis Alcazar dan Kerimog, menghitung indeks Doppler dan menggunakan Doppler warna, hanya penelitian oleh Huang YF yang melakukan penggambaran

vaskularisasi menggunakan *Pulse Wave Doppler* tiga dimensi. *Pulse Wave Doppler* diketahui lebih sensitif menggambarkan vaskuler yang lebih kecil. Tetapi penelitian ini menggunakan pemeriksaan Doppler 3 Dimensi yang masih menjadi kendala karena kurangnya standarisasi pemeriksaan dan ketersediaan alat, sehingga belum dapat diaplikasikan secara luas di Indonesia.^{13,18,25}

Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian untuk menilai respon klinis terapi radiasi pada kanker serviks dengan menggunakan USG *Pulse Wave Doppler* yang lebih sensitif dengan menggunakan probe trans-rektal untuk menghindari gangguan darah pada kanker serviks, untuk menilai gambaran spektral Doppler pada kanker serviks.

METODE

Merupakan penelitian kohor prospektif dengan melakukan pemeriksaan *Spectral Pulse Wave Doppler* trans-rektal pada 60 subjek penelitian pasien kanker serviks stadium IIB-IVA 1 minggu sebelum menjalani terapi radiasi eksternal (40 Gy) dengan radiosensitizer weekly Cisplatin di RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung mulai Januari 2017 sampai Agustus 2017, Kemudian sampel dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok dengan gambaran spektral baik (terdapat gambaran vaskuler yang moderat sampai sangat hipervaskuler) dan buruk (tidak tampak gambaran spektral vaskuler atau gambaran vaskuler yang minimal) (Tabel 1).

Tabel 1. Definisi operasional

Variabel Penelitian	Definisi Operasional	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Vaskularisasi	<p>Gambaran vaskularisasi buruk yaitu: Gambaran vaskuler rendah sampai sedang dimana hanya beberapa gambaran spektral Doppler yang tergambar</p> <p>Gambaran vaskularisasi baik yaitu: Gambaran spektral Doppler terdapat aliran yang moderat atau massa yang kaya vaskuler</p>	Alat ultrasonografi yang digunakan adalah merek General Electric tipe Logic P3 dengan menggunakan probe E8CS yang merupakan probe endocaviter dan digunakan transrectal pada mode pemeriksaan Pulse Wave (PW) Doppler	Vaskularisasi buruk dan vaskularisasi baik	Kategorik Baik dan buruk
Responklinik erapiradiasi	<p>Penurunan ukuran tumor pada dua kali pemeriksaan sebelum dan setelah terapi radiasi dengan jarak pemeriksaan minimal 4 minggu berdasarkan kriteria:</p> <p>Respon baik: jika terdapat pengurangan diameter tumor >50% ukuran awal</p> <p>Respon buruk: jika penurunan diameter tumor ≤50% diameter awal</p>	Secara klinis dengan menggunakan jangka dengan menghitung diameter terbesar tumor	penurunan diameter tumor (cm)	Kategorik baik dan buruk
Respon klinis terapi radiasi	<p>Penurunan ukuran tumor pada dua kali pemeriksaan sebelum dan setelah terapi radiasi dengan jarak pemeriksaan minimal 4 minggu berdasarkan kriteria:</p> <p>Respon baik: jika terdapat pengurangan diameter tumor >50% ukuran awal</p> <p>Respon buruk: jika penurunan diameter tumor ≤50% diameter awal</p>	Menggunakan Ultrasonografi trans-rectal dengan cara probe dengan lembut dimasukkan ke dalam rectum, rahim dan adneksa wilayah yang dipindai, ukuran tumor serviks diukur dalam tiga dimensi panjang (cm), tinggi (cm), dan lebar (cm) dan dihitung volume tumor dalam ml	Perubahan Volume tumor (ml)	Numerik

Dilakukan pengukuran ukuran tumor secara ultrasonografi dan klinis sebagai ukuran awal tumor sebelum pasien menjalani terapi radiasi, dan dua minggu paska regimen terapi selesai dilakukan pengukuran ukuran tumor secara ultrasonografi dan klinis sebagai penilaian respon klinis terapi radiasi yang dibagi menjadi Respon baik (jika ditemukan pengurangan ukuran massa tumor > 50%) dan Respon kurang (jika ditemukan penurunan massa tumor \leq 50% atau bertambah). Seluruh pemeriksaan dilakukan oleh konsultan onkologi yang sama.

Kriteria inklusi adalah pasien dengan diagnosis kanker serviks stadium IIB-IVA yang menjalani terapi radiasi eksternal dengan radiosensitizer, dengan mengeklusi. Pasien yang tidak dapat dilakukan pemeriksaan USG Transrektal karena hemoroid, nyeri perianal dan stenosis anus. Serta Pasien yang tidak dapat dilanjutkan sebagai sampel penelitian (*drop out*).

Dilakukan analisis data menggunakan Uji Chi Square (χ^2) atau dengan uji exact Fisher, dengan membuat tabel 2x2 antara variabel bebas hasil pemeriksaan Doppler dengan penilaian respon klinis terapi radiasi. Analisa menggunakan program SPSS edisi 21.

Pengambilan sampel penelitian dimulai setelah mendapatkan persetujuan dari komite etik RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung tempat penelitian dilakukan, dan seluruh subjek penelitian telah diberikan informasi dan menandatangani surat persetujuan sebelum dilakukan pemeriksaan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Didapatkan subjek penelitian sejumlah 60, dimana 2 subjek keluar dari penelitian, pertama karena berhenti menjalani terapi radiasi untuk terapi alternatif dan satu subjek menolak dilakukan pemeriksaan kedua pasca terapi radiasi.

Berbagai faktor dapat mempengaruhi respon terapi radiasi pada kanker serviks, walaupun telah diketahui pada kanker serviks yang merupakan tumor solid, maka re-oksigenasi memegang peran yang penting. Namun dapat ditelaah beberapa karakteristik dari subjek penelitian yang dapat mempengaruhi respon terapi radiasi pada kanker serviks, oleh karena itu perlu dilakukan penelusuran lebih mendalam berkaitan dengan karakteristik subjek penelitian seperti usia penderita, stadium, gambaran histopatologi, derajat diferensiasi, tipe tumor, ukuran klinis tumor awal dan volume tumor awal secara USG.

Untuk menilai sebaran subjek penelitian maka dilakukan analisis univariat antara respon klinis baik dan kurang dengan sebaran karakteristik subjek penelitian. Dari tabel 2 tampak sebagian besar subjek berusia di atas 45 tahun (44 kasus), stadium terbanyak adalah stadium IIB (22 kasus), gambaran histopatologi terbanyak adalah *squamous cell carcinoma* (SCC) (51 kasus), derajat diferensiasi terbanyak adalah *moderately differentiated* (30 kasus), tipe tumor terbanyak adalah *bulky* (ukuran tumor > 4 cm) sebanyak 38 kasus

dan non *bulky* sebanyak 20 kasus (terbanyak ditemukan pada stadium IIB), ukuran tumor awal didapatkan COP (*cut of point*) 3,5 cm dengan demikian untuk

tumor >3,5 cm dimasukkan ke dalam kriteria tumor besar dan COP volume tumor awal adalah 46 ml.

Tabel 2. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Respons klinis post radiasi		Nilai p
	Buruk (n=12)	Baik (n=46)	
Umur (tahun)			
26 – 35	0	1	0.313
36 – 45	4	9	
46 – 55	3	22	
56 – 65	5	10	
>65	0	4	
Stadium Tumor			
II B	7	22	0.373
III B	4	2	
IV A	1	2	
Gambaran Histopatologi			
Adeno Ca	2	4	0.448
Squamous cell carcinoma	10	41	
Lainnya (clear cell)	0	1	
Derajat differensiasi			
Well	2	3	0.339
Moderately poorly	5	25	
	2	8	
Tipe Tumor			
Bulky	4	34	0.012*
Non-Bulky	8	12	
Ukuran Tumor Awal			
COP: 3.5 cm, Mean: 4.76			0.271
Kecil (<3.5 cm)	3	6	
Besar (≥ 3.5 cm)	9	40	
Volume tumor Awal			
COP: 46 ml, Mean: 70.49			0.048*
Kecil (<46 ml)	8	16	
Besar (≥ 46 ml)	4	30	

Perbandingan karakteristik subjek antara respons klinis terapi radiasi eksternal berdasarkan usia, stadium, gambaran histopatologi, derajat diferensiasi, dan ukuran (klinis) tumor awal tidak menunjukkan ada perbedaan bermakna ($p > 0,05$). Namun untuk volume (USG) tumor awal dan tipe tumor didapatkan

hubungan yang bermakna ($p < 0,05$). Berdasarkan homogenitas karakteristik ini maka layak dapat diperbandingkan.

Kanker serviks yang merupakan tumor solid maka resistensi terhadap radiasi dihubungkan dengan kondisi tumor yang hipoksia akibat kurangnya vaskularisasi tumor. Hipoksia akan menurunkan

ionisasi DNA sehingga kerusakan DNA akibat radiasi akan minimal dan menimbulkan respon terapi radiasi yang kurang baik. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa angiogenesis merupakan faktor prognostik independen pada kanker serviks. Teknik pencitraan fungsional dalam menampilkan perfusi pada mikro sirkulasi dari lesi dan menggambarkan status oksigenasi secara langsung adalah dengan USG Doppler yang dapat menampilkan perfusi jaringan secara *invivo*.¹²⁻²⁰

Tumor dengan konsistensi padat untuk tumbuh memerlukan vaskular baru sebagai suplai darahnya. Vaskularisasi baru ini dibentuk dari jaringan pembuluh darah normal yang sudah terbentuk sebelumnya yang dikenal dengan proses angiogenesis. Namun, pembentukan vaskularisasi baru ini biasanya lebih lambat dibandingkan dengan peningkatan jumlah sel-sel neoplastiknya atau dengan kata lain pertumbuhan tumor mengalahkan pertumbuhan dari suplai darahnya sendiri. Hal ini mengakibatkan, vaskularisasi yang baru tidak dapat memenuhi kebutuhan nutrisi dan oksigenasi yang meningkat dari masa tumor yang terus dan cepat berkembang. Selain itu, vaskularisasi baru yang terbentuk memiliki morfologi dan fungsinya yang tidak normal.¹²⁻²⁰

Semua hal-hal tersebut mengakibatkan daerah mikro regional intratumoral memiliki nutrisi yang rendah, bersifat asam dan kekurangan oksigen, namun sel-sel hipoksia yang terdapat di area ini

masih viabel, walaupun dalam jangka waktu yang terbatas. Sehingga dibutuhkan re-oksigenasi pada jaringan tumor agar sel-sel hipoksia tersebut dapat tetap hidup.¹²⁻²⁰

Tumor yang sangat ter-vaskularisasi memiliki pengiriman oksigen lebih banyak dan karena itu, respon yang lebih baik untuk kemoradiasi daripada tumor dengan vaskularisasi minimal.¹²⁻²⁰

Tabel 3. Analisis Bivariat hubungan gambaran Spectral PW Doppler dengan respon klinis terapi radiasi eksternal

Karakteristik	Respon klinis post radiasi		Nilai p
	Buruk (n=12)	Baik (n=46)	
Spektral vaskularisasi			p=0,039 RR CI (95%)= 3,214 (0,967-10.681)
Buruk	9	19	
Baik	3	27	

Dilakukan analisis sesuai dengan hasil pada tabel 3 menjelaskan perbandingan antara Spektral Vaskularisasi pada kelompok respon klinis buruk dan respon baik. Kelompok respon klinis buruk sebanyak 9 atau sebesar 75,0% spektral vaskularisasi buruk dan spektral vaskularisasi baik sebanyak 3 atau sebesar 25,0% sedangkan spektral vaskularisasi buruk dengan respon klinis baik sebanyak 19 atau sebesar 41,3% dan spektral vaskularisasi baik dengan respon baik adalah sebanyak 27 atau sebesar 58,7%.

Berdasarkan uji statistik pada tabel 3 yang dilakukan dengan tabel 2x2 antara gambaran *Spectral PW Doppler* dengan respon klinis terapi radiasi eksternal pada

kanker serviks stadium IIB-IVA dilakukan uji exact Fisher dikarenakan terdapat satu kolom yang jumlah sampel <5, didapatkan hasil $p < 0,05$ (0,039) yang menunjukkan hubungan yang bermakna dengan nilai *Relative Risk* (RR) adalah 3,214 kali dibandingkan dengan pasien dengan Spektral Vaskularisasi baik. Dengan *confidence interval* (CI) sebesar (0,967-10,681). Sehingga dapat disimpulkan jika tumor dengan vaskularisasi yang baik dengan pemeriksaan *Spectral PW Doppler* akan memberikan respon klinis terapi radiasi eksternal yang baik.

Temuan pada penelitian ini sejalan dengan beberapa studi seperti oleh Juan Luis Alcazar dkk yang melakukan pemeriksaan USG transvaginal Doppler warna (*Transvaginal Color Doppler Sonography*,

TVCD) untuk menilai respon kemoradiasi pada 21 pasien kanker serviks stadium lanjut lokal (stadium IB2-IIIB).²⁵ Dilakukan pengukuran RI (resistensi indeks), PI (pulsatilitas indeks) dan PSV (*Peak Systolic Velocity*) sebelum terapi dan kemudian dilakukan penilaian respon terapi secara klinis dan CT Scan dengan kriteria CR (*complete responses*) dan PR (partial respons) pasca terapi. Studi ini menemukan jika RI dan PI yang lebih tinggi ditemukan pada pasien-pasien dengan CR dari yang PR, dimana tidak ditemukan perbedaan untuk PSV. Penelitian ini menunjukkan bahwa TVCD mungkin berguna dalam memprediksi respons klinis terhadap kemoradiasi konkuren pada pasien dengan kanker serviks stadium lanjut.²⁶

Tabel 4. Analisis Multivariat dengan Regresi Logistik variabel umur, stadium, gambaran PA, derajat diferensiasi, tipe tumor, ukuran tumor awal (secara klinis), volume tumor awal (USG) dan spektral vaskularisasi dengan Respon klinis terapi radiasi eksternal pada kanker serviks stadium IIB-IVA.

		Respon klinis buruk		Respon klinis baik		p	OR
		n	%	n	%		
Umur	< 45 tahun	4	33,3	34	73,9	0,457	1,800
	≥ 45 tahun	8	66,7	12	26,1		
Stadium	II B	7	58,3	22	47,8	0,747	1,527
	IIIB + IV A	5	41,7	24	52,2		
Gambaran Histopatologi	Adeno Ca + Clear Cell	2	16,7	5	10,9	0,626	1,640
	SCC	10	83,3	41	89,1		
Derajat diferensiasi	Well+moderate	7	77,8	28	77,8	1,000	1,000
	poorly	2	22,2	8	22,2		
Tipe tumor	Bulky	4	33,3	34	73,9	0,015	0,176
	Non bulky	8	66,7	12	26,1		
Ukuran tumor awal	Kecil	3	25	6	13	0,374	2,222
	besar	9	75	40	87		
Volume tumor awal	Kecil	8	66,7	16	34,8	0,048	3,750
	besar	4	33,3	30	65,2		
Spektralvaskularisasi	buruk	9	75	19	41,3	0,039	4,263
	baik	3	25	27	58,7		

Keterangan: _____ adalah karakteristik yang bermakna dan dilanjutkan pada analisis regresi logistik langkah kedua

Penelitian oleh Juan Luis Alcazar tahun 2004 masih menggunakan Doppler warna yang kurang sensitif untuk mikrosirkulasi, dan menggunakan probe transvaginal yang sering dipersulit dengan adanya darah. Maka penelitian yang dikerjakan telah memperbaiki kekurangan yang mungkin menyebabkan tidak bermaknanya nilai PSV pada penelitian Alcazar (2004) tersebut.

Hasil penelitian juga sejalan dengan penelitian oleh Huang YF dan kawan-kawan (2013) melakukan pemeriksaan Pulse Wave Doppler Tiga dimensi (3DPD) pada kanker serviks untuk memonitor respon radioterapi. Dilakukan pemeriksaan pada 37 pasien kanker serviks stadium IB1-IIB yang menjalani radioterapi (2004-2009) dengan pemeriksaan serial 3DPD saat menjalani terapi dengan mengumpulkan

data mengenai ukuran tumor, indeks vaskularisasi (VI), Flow Index (FI), dan VFI (vascularization flow index). Pemeriksaan juga dilakukan tiap bulan selama 3 bulan pasca radioterapi, dan tiap 3 bulan sampai tidak lagi ditemukan vaskularisasi. Ditemukan jika vaskularisasi tumor akan menghilang dalam 3 bulan pasca terapi kecuali pada satu pasien dengan kanker serviks persisten, sehingga didapatkan sensitivitas 75% dan spesifisitas 98,5% untuk 3DPD dalam mendeteksi relaps kanker serviks.²⁷

Dengan demikian pemeriksaan spectral PW Doppler yang dapat dikerjakan dengan USG transrectal dapat memprediksi kemungkinan respons klinis terapi radiasi eksternal pada kanker serviks stadium IIB-IVA.

Tabel 5. Analisis regresi logistik dua langkah

Faktor yang mempengaruhi Respon terapi Radiasi		Coefficient	OR	Nilai p	95.0% CI	
					Lower	Upper
Step 1	Spectral Doppler	-1,875	5,136	,023	,030	,776
	Volume awal	-,971	1,300	,254	,071	2,009
	Tipe kanker	1,609	3,550	,060	,937	26,625
	Constant	2,041	4,337	,037		
Step 2	Spectral Doppler	-1,817	4,923	,027	,033	,809
	Tipe kanker	2,057	7,019	,008	1,708	35,806
	Constant	<u>1,298</u>	3,811	,051		

Keterangan: _____ tidak bermakna

Untuk mencari variabel yang lebih berpengaruh terhadap respon klinis terapi radiasi eksternal pada pasien kanker serviks stadium IIB-IVA, maka dilakukan analisis dengan regresi logistik terhadap variabel penelitian (tabel 4). Berdasarkan analisis diatas maka variabel yang akan dimasukkan ke dalam analisis regresi

logistik adalah variable dengan nilai $p < 0,25$ yaitu tipe tumor, volume tumor awal (USG) dan spektral vaskularisasi.

Berdasarkan analisis regresi logistik dua langkah (tabel 5), variabel volume tumor awal memiliki $p = 0,254$ maka tidak dimasukkan ke langkah kedua. Kekuatan pengaruh dari yang terbesar ke terkecil

yaitu tipe tumor (OR=7,820) dan spectral vaskularisasi (OR=0,163), maka persamaan yang didapatkan yaitu: $y = \text{konstanta} + a_1x_1 + a_2x_2$, maka $y = 1,298 + (-1,817)$ (spectral vaskuler) + 2,057 (tipe tumor) (catatan: spectral vaskuler (0: buruk, 1: baik); tipe tumor (0: *non bulky*, 1: *bulky*). Jadi probabilitas respon klinis baik adalah: $p = 1/(1+e^{-y})$ dimana y = nilai di atas dan e = bilangan natural (2,7).

KESIMPULAN

Terdapat hubungan yang bermakna ($p < 0,05$) antara gambaran spectral PW Doppler transrektal dengan respon klinis terapi radiasi eksternal pada kanker serviks

stadium IIB-IVA dengan nilai Relative Risk (RR) 3,214 kali, dan berdasarkan analisis regresi logistik menemukan probabilitas respon klinis terapi radiasi eksternal pada kanker serviks stadium IIB-IVA dapat diperhitungkan dengan menggunakan dua variabel yaitu gambaran spectral PW Doppler transrektal dan tipe tumor.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada seluruh konsultan onkogyn Bandung, rekan-rekan trainee dan seluruh tenaga medis di poli-onkogyn dan instalasi radio terapi RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Preparing for the introduction of HPV vaccines: policy and programme guidance for countries. 2006.
2. Information Centre on HPV and Cancer. Human Papillomavirus and Related Diseases Report: World. 2016.
3. Departemen Kesehatan RI. Profil Kesehatan Indonesia 2008. In: Departemen Kesehatan RI, editor. Jakarta. 2009.
4. World Health Organization. WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva. 1979.
5. Hacker NF, Vermoken JB. Cervical Cancer. In: Berek JS, editor. Berek & Hacker's Gynecologic Oncology. 6 ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2015. p.1149-390.
6. Information Centre on HPV and Cancer. Human Papillomavirus and Related Diseases Report: Indonesia. 2016.
7. Candelaria M, Arias AG, Cetina L, Gonzalez D. Radiosensitizers in cervical cancer. Cisplatin and beyond: Biomed Central; 2006. P.1-17.
8. Sarah K. The relevance of molecular biomarkers in cervical cancer patients treated with radiotherapy: Ann Transl Med; 2015.
9. Seiwert TY, Salama JK, Vokes EE. The concurrent chemoradiation paradigm-general principles: Nat Clin Pract Oncol; 2007.

10. Perez CA, Grigsby PW, Chao KS. Tumor size, irradiation dose, and long-term outcome of carcinoma of uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 307-17.
11. American Cancer Society. *Cervical cancer detailed guidelines.* 2007.
12. Alcazar JL, Jurado M, Lopez-Garcia G. Tumor vascularization in cervical cancer by 3-dimensional Pulse Wave Doppler angiography: correlation with tumor characteristics. *Int J Gynecol Cancer.* 2010; 393-7.
13. Huang YF, Cheng YM, Wu YP. Three-dimensional Pulse Wave Doppler ultrasound in cervical carcinoma: monitoring treatment response to radiotherapy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 84-92.
14. Pirhonen JP, Grenman SA, Bredbacka AB. Effects of external radiotherapy on uterine blood flow in patients with advanced cervical carcinoma assessed by color Doppler ultrasonography. *Cancer.* 1995; 67-71.
15. Chen CA, Cheng WF, Lee CN. Pulse Wave Doppler vascularity index for predicting the response of neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004; 591-7.
16. Fleischer AC, Nierman KJ, Donnelly EF, Yankeelov TE, Canniff KM, Hallahan DE, et al. Sonographic depiction of microvessel perfusion. *J Ultrasound Med.* 2004; 1499-506.
17. Cosgrove D. Angiogenesis imaging-ultrasound. *Br J Radiol.* 2003; 43-9.
18. Kerimog IU, Akata D, Hazirolan T. Evaluation of radiotherapy response of cervical carcinoma with gray scale and color Doppler ultrasonography: resistive index correlation with magnetic resonance findings. *Diagn Interv Radiol.* 2006; 155-60.
19. Foster FS, Burns PN, Simpson DH, Wilson SR, Christopher DA, Goertz DE. Ultrasound of the visualization and quantification of tumor microcirculation. *Cancer Metastasis.* 2000; 131-8.
20. Epstein E. Sonographic characteristics of squamous cell cancer and adenocarcinoma of uterine cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; 512-6.
21. Andrijono. *Biologi Sel. Sinopsis Kanker Ginekologi* 3 ed. Jakarta: Pustaka Spirit; 2009. p.19-40.
22. Aziz MF. Karsinogenesis. In: Aziz M, Andrijono, Saifuddin A, editors. *Buku Acuan Nasional Onkologi Ginekologi.* Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 2006. p. 20-32.
23. Matthias H, Georg TV. *Teaching Manual of Color Duplex Sonography: A Workbook on Color Duplex Ultrasound and Echocardiography* 3 ed. Stuttgart: Thieme; 2010.
24. Asim K, Frank AC. *Donald School Textbook of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* India: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2003.
25. Alcazar JL, Castillo G, Martinez-Monge R. Transvaginal color Doppler sonography for predicting response to concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical carcinoma. *J Clin Ultrasound.* 2004; 267-72.
26. Alcazar JL, Jurado M. Transvaginal color Doppler for predicting pathological response to preoperative chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma: a preliminary study. *Ultrasound Med Biol.* 1999; 1041-5.
27. Belitsos P, Papoutsis D, Rodolakis A. Three-dimensional Pulse Wave Doppler ultrasound for the study of cervical cancer and precancerous lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 576-81.