

FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI SURVIVAL RATES PASIEN YANG MENDAPATKAN RADIOTERAPI PADA KANKER OVARIUM : SYSTEMATIC REVIEW

Dara Indah Genia¹, Novita Ariani², Netti Suharti³, Muhammad Syamel⁴, Aisyah Elliyanti⁵,
Shinta Ayu Intan⁶

¹⁻⁶Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

E-mail: daragenia303@gmail.com

INFO ARTIKEL

Riwayat Artikel:

Received :21-04-2025

Revised :10-05-2025

Accepted :20-05-2025

Keywords: ovarian cancer, radiotherapy, survival rate

Kata Kunci: kanker ovarium, radioterapi, kesintasan hidup

DOI:10.62335

ABSTRACT

Ovarian cancer is known as a silent but deadly disease (silent killer) so it is not uncommon for sufferers to end in death. Radiotherapy for ovarian cancer is indicated as adjuvant therapy for advanced stages in an effort to extend survival rate. This review aims to determine the factors that influence survival rates, local control, and toxicity levels in patients receiving radiotherapy for ovarian cancer. This research is a narrative review using the PRISMA method. A literature search was conducted in three databases Pubmed, CENTRAL and Science Direct in the 2013-2023 period. The specified keywords are adapted to the terms Medical Subject Headings (MeSH) and research questions using the PEO formula. Articles were selected based on predetermined inclusion and exclusion criteria. There are 9 selected primary articles and included in the narrative reflection. As many as 3 out of 9 studies stated first-line therapy in the form of total debulking surgery of lesions treated before RT as a factor that significantly influenced survival rates, 2 studies stated CA-125 levels before and after RT had a significant effect on survival rates, 2 studies explained that patients with platinum sensitivity and CCC histological subtypes had better survival rates, and 2 other literatures explained that cancer stage at diagnosis, cancer volume, and post-treatment or not after RT also significantly affected survival rates. Ovarian cancer patients who undergo radiotherapy have better survival rate than patients who do not receive radiotherapy with excellent local control and limited radiation related toxicity that is relatively well tolerated by patients.

ABSTRAK

Kanker ovarium merupakan salah satu kanker yang dikenal sebagai penyakit yang tumbuh diam-diam namun mematikan (silent killer) sehingga tidak jarang penderitanya berujung pada kematian. Tatalaksana radioterapi pada kanker ovarium radioterapi diindikasikan sebagai terapi adjuvant untuk stadium lanjut sebagai usaha memperpanjang angka kelangsungan hidup. Tinjauan ini bertujuan untuk mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi survival rates, kontrol lokal, dan tingkat toksisitas pada pasien yang mendapatkan radioterapi pada kanker ovarium. Penelitian ini merupakan tinjauan naratif dengan menggunakan metode PRISMA. Pencarian literatur dilakukan di tiga pangkalan data Pubmed, CENTRAL, dan Science Direct pada rentang tahun 2013-2023. Kata kunci yang ditentukan disesuaikan dengan Medical Subject Headings (MeSH) terms dan pertanyaan penelitian menggunakan rumus PEO. Artikel dilakukan penyeleksian berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan. Terdapat 9 artikel primer terseleksi dan dimasukkan ke dalam tinjauan naratif. Sebanyak 3 dari 9 studi menyatakan terapi lini pertama berupa operasi debulking total dari lesi yang diobati sebelum RT sebagai faktor yang mempengaruhi secara signifikan untuk survival rates, 2 studi yang menyatakan kadar CA-125 sebelum dan sesudah RT mempengaruhi secara signifikan untuk survival rates, 2 studi menjelaskan bahwa pasien dengan sensitivitas platinum dan subtipe histologi CCC memiliki survival rates yang lebih baik, dan 2 literatur lainnya menjelaskan stadium kanker saat diagnosis, volume kanker, dan dilakukannya post-treatment atau tidak setelah RT juga mempengaruhi survival rates secara signifikan. Pasien kanker ovarium yang menerima pengobatan dengan radioterapi memiliki survival rate dan kontrol lokal yang lebih baik dibandingkan pasien yang tidak menerima pengobatan radioterapi dan tingkat toksisitas RT rendah yang dapat ditoleransi pasien dengan baik.

PENDAHULUAN

Saat ini, Indonesia sedang menghadapi permasalahan kesehatan dengan adanya transisi epidemiologi, yaitu perubahan masalah kesehatan dari penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri, virus, dan mikroorganisme lainnya menjadi penyakit tidak menular. Transisi ini menyebabkan adanya beban ganda atau double burden pada negara yang harus menghadapi permasalahan penyakit menular yang belum sepenuhnya berhasil dikendalikan, sekarang juga harus menggunakan sumber daya yang ada untuk menurunkan angka penyakit tidak menular yang menunjukkan kecenderungan peningkatan kasus seiring dengan peningkatan kesejahteraan masyarakat. (Kemenkes RI, 2019)

Mengutip dari Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI tahun 2019, hasil

riset Analisis Beban Penyakit Nasional dan Sub Nasional Indonesia Tahun 2017 yang dilakukan Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (Badan Litbangkes) bekerjasama dengan Institute For Health Metrics and Evaluation (IHME) mencatat telah terjadi peningkatan penyakit tidak menular (PTM) sejalan dengan meningkatnya faktor risiko seperti hipertensi, tingginya kadar gula darah, dan obesitas terutama disebabkan oleh pengaruh pola makan tidak sehat, kurang aktivitas fisik, dan merokok. Salah satu penyakit tidak menular yang menjadi beban kesehatan diseluruh dunia adalah penyakit kanker.(Kemenkes RI,2019)

Menurut International Agency for Research on Cancer ditemukan sebanyak 18,6 juta kasus baru dengan kanker dan 9,6 juta orang meninggal. Insiden kanker di Indonesia terus meningkat setiap tahun. Pada tahun 2013 tercatat sebanyak 1,4% dan meningkat menjadi 1,8% pada tahun 2018.(Gaono-luviano. Dkk, 2020)

Sekitar 6 juta wanita didiagnosis menderita kanker dan lebih dari 3 juta meninggal akibat kanker setiap tahun di seluruh dunia. Kanker ovarium menempati urutan ketiga kejadian kanker ginekologi paling sering setelah kanker serviks dan uterus. Kanker ovarium juga memiliki prognosis terburuk dan tingkat kematian tertinggi.(Narsesian s,dkk,2020) Kanker ovarium merupakan penyakit yang ditakuti dan dikenal sebagai penyakit yang tumbuh diam diam namun mematikan (silent killer) karena tidak jarang penderitanya berujung pada kematian, karena pada stadium awal penyakit ini sering tidak menunjukkan gejala klinis yang spesifik juga sebagian besar pasien didiagnosis pada stadium lanjut.(Jasen P,2009)

Meskipun kanker ovarium memiliki prevalensi yang lebih rendah dibanding kanker payudara, tetapi menurut The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Cancer Report 2021, 47% dari semua kematian akibat kanker saluran genital wanita terjadi pada wanita dengan kanker ovarium menyebabkan kanker ini tiga kali lebih mematikan daripada kanker payudara, dan diperkirakan bahwa pada tahun 2040 angka kematian kanker ovarium akan meningkat secara signifikan.(Berek JS.dkk,2021)

Dalam survei retrospektif yang dilakukan, pada pasien dengan kanker ovarium mungkin menampakan gejala klinis setidaknya selama beberapa bulan sebelum diagnosis, namun sering tumpang tindih dengan gejala penyakit gastrointestinal yang lebih awam terjadi. Gejala tersebut akan muncul lebih sering, parah, dan terus-menerus daripada wanita tanpa penyakit. Kesadaran terhadap gejala dan faktor risiko kanker ovarium di kalangan wanita pada populasi umum masih rendah, dilaporkan 77% pasien kanker ovarium mengalami gangguan pada abdomen (kembung, nyeri, dan peningkatan ukuran); 70% gejala gastrointestinal (gangguan pencernaan, konstipasi, dan mual); 58% gejala yang melibatkan nyeri (nyeri perut, nyeri dengan hubungan intim, dan nyeri punggung); 50% gejala konstitusional (kelelahan, anoreksia, dan penurunan berat badan); 34% gangguan berkemih (frekuensi atau inkontinensia); dan 26% gejala yang berkaitan dengan panggul (perdarahan, massa teraba).(Gajjar K.dkk,2012)

Sekarang pada banyak penelitian sudah diketahui bahwa faktor risiko yang memainkan peran utama untuk kanker ovarium adalah faktor reproduksi dan hormonal. Berbagai faktor menstruasi, termasuk usia saat menarche, usia saat menopause, dan jenis menopause, berhubungan dengan risiko kanker ovarium.(Boyle p.dkk,2020)

Faktor-faktor risiko yang sudah diketahui tersebut dapat menunjang deteksi dini

pada kanker ovarium terutama pada layanan primer, namun tetap menjadi hal penting yang belum terpenuhi dalam kebutuhan medis. Ada alasan kuat untuk melakukan deteksi dini atau skrining kanker ovarium karena pada stadium I, kanker ovarium dapat disembuhkan hingga 90% wanita dengan operasi dan kemoterapi yang tersedia saat ini. Namun, deteksi dini pada kanker ini sulit dilakukan karena tidak ada program screening untuk deteksi dini dan sebagai konsekuensinya, sebagian besar kanker ovarium terdeteksi pada stadium lanjut di mana sebagian besar telah menyebar ke bagian lain yang berbeda dari ovarium.

Bahkan ketika penyakit telah menyebar ke panggul (stadium II), 5 tahun angka survival rate dapat melebihi 70%. Setelah kanker menyebar ke seluruh rongga perut (stadium III) atau di luar rongga perut dan/atau ke dalam parenkim hati (stadium IV), survival rate turun menjadi 20% atau kurang. Dengan tidak adanya strategi screening yang efektif, hanya 20% kanker ovarium didiagnosis pada tahap awal (I-II). Stimulasi komputer memprediksi bahwa deteksi asimtomatik penyakit pada stadium dini dapat menurunkan angka kematian dengan 10%–30%. (Bast RC.dkk,2022)

Tatalaksana pada kanker ovarium untuk beberapa pasien dengan penyakit stadium awal, pembedahan saja (diikuti dengan observasi) mungkin cukup sebagai pengobatan utama dan operasi sitoreduktif dengan kemoterapi berbasis platinum diindikasikan sebagai terapi adjuvant untuk stadium lanjut. (Armstrong DK.dkk,2022)

Sebelum munculnya kemoterapi berbasis platinum, radioterapi digunakan sebagai terapi adjuvant untuk kanker ovarium yaitu whole abdominal radiotherapy. Sekarang telah terjadi evolusi radioterapi yang awalnya terapi adjuvant namun karena toksisitasnya, sekarang dalam penelitian ditetapkan radioterapi sebagai terapi paliatif yang efektif untuk wanita dengan penyakit mikrometastatik di rongga peritoneum setelah operasi, karsinoma sel jernih ovarium, penyakit metastasis fokal, dan untuk paliatif penyakit lanjut sebagai sarana untuk menghilangkan gejala dan kontrol lokal.¹² Analisis Surveilans, Epidemiologi, dan Program Hasil Akhir, baru-baru ini menunjukkan kelangsungan hidup yang lebih buruk secara keseluruhan untuk pasien yang menerima RT untuk kanker ovarium. Namun, menariknya, subset pasien dengan penyakit Tahap III yang menerima RT memiliki OS yang lebih baik pada 5 tahun (54 vs 44%) dan 10 tahun (36 vs 30%, $p = 0,037$) dibandingkan dengan mereka yang tidak menerima radiasi.¹³

Radioterapi umumnya dilakukan pada pasien kanker ovarium stadium awal setelah operasi. Meski begitu, radioterapi juga dapat dilakukan pada pasien kanker ovarium stadium akhir.¹⁴ Radioterapi adalah komponen mendasar dari terapi kanker yang efektif; hingga saat ini 50% dari semua pasien kanker memerlukan radioterapi selama perjalanan penyakit kanker mereka.¹⁵ Tujuannya adalah untuk membunuh sel kanker yang sudah menyebar ke jaringan tubuh lain. Terapi radiasi untuk kanker ovarium sebagian besar terbatas hanya untuk terapi paliatif yang digunakan untuk mengontrol gejala, atau untuk mengobati penyakit metastasis lokal seperti pasien dengan kekambuhan soliter, kontrol lokal dengan terapi radisai yang menunjukkan angka yang sangat baik (89- 100%).^{16 17}

Pada kanker ovarium, terbatasnya pengobatan sesuai dosis yang dapat dipilih, angka kekambuhan yang tinggi, screening yang tidak efektif, dan survival rate yang buruk secara keseluruhan menekankan perlunya peningkatan strategi terapi untuk menangani kanker ovarium terutama pada radioterapi, membuat saya tertarik untuk mengetahui adanya berbagai faktor faktor yang mempengaruhi tingkat survival rate pada pasien kanker

ovarium yang mendapatkan sudah menjalankan radioterapi, untuk itu dilihat beberapa penelitian dan dibuat tinjauan sistematis agar dapat digunakan sebagai penuntun terutama pada layanan primer untuk meningkatkan kondisi hidup pasien kanker ovarium.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode Systematic Review dengan metode yang sistematis, eksplisit dan reproduibel untuk melakukan identifikasi, evaluasi dan sintesis terhadap karya hasil penelitian dan pemikiran yang sudah dihasilkan oleh para peneliti dan praktisi. Peneliti menggunakan literature review yang akan meninjau berbagai jurnal orisinal atau literatur dengan berdasarkan pedoman Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) untuk mengetahui mengenai analisis faktor faktor yang mempengaruhi survival rate pasien yang mendapatkan radioterapi pada kanker ovarium.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian literatur dilakukan pencarian semua studi relevan dan memenuhi kriteria inklusi melalui tiga pangkalan data, yaitu Pubmed, CENTRAL, dan Science Direct menggunakan kata kunci yang dapat dilihat pada subbab 3.3.3. Total pencarian yang didapat dari ketiga pangkalan data adalah 737 artikel. Sitasi dari 737 artikel yang didapat di pangkalan data diunduh dalam bentuk RIS Formatted File dan dimasukkan ke aplikasi Mendeley untuk menyingkirkan artikel duplikat. Sebanyak 164 artikel duplikat ditemukan dan dieksklusi sehingga tersisa 573 artikel yang masuk ke proses skrining.

Melalui proses skrining yang dilakukan berdasarkan judul, abstrak, author dan tahun, artikel yang telah dieksklusi sebanyak 85 artikel yang tidak memenuhi kriteria inklusi dilihat dari judulnya (irrelevant title), 34 artikel yang tidak memenuhi kriteria inklusi ditinjau dari abstraknya (case report/series dan irrelevant title), dan 297 tidak memenuhi kriteria inklusi karena penelitian berupa data sekunder (systematic reviews).

Sehingga hanya 157 artikel saja yang dapat masuk ke proses selanjutnya dan diunduh versi artikel lengkapnya. Sebanyak 148 artikel dieksklusi karena tidak memenuhi kriteria eligibilitas yaitu 8 artikel berbentuk review, 9 artikel berbentuk case report/series, 130 artikel tidak berhubungan dengan topik ditinjau dari abstraknya dan 1 artikel dipublikasikan tidak dalam bahasa inggris.

Artikel yang akhirnya dimasukkan ke dalam tinjauan naratif ini berjumlah 9 artikel primer. Proses seleksi literature beserta jumlah artikel secara singkat dapat dilihat pada PRISMA flow diagram Literatur Terseleksi (Gambar 1). Data penelitian dari studi diekstraksi dan disusun ke dalam matriks penelitian yang bertujuan agar informasi relevan sesuai dengan penelitian dari dari artikel terpilih. Matriks penelitian dapat dilihat pada Tabel 1

Tabel 1 Matriks Penelitian

Studi	Desain Studi	Pasien (n); Mean Usia	Pre-RT kemoterapi	Modalitas RT	Dosis (median)	Median/ Mean Follow-Up (Bulan)	Survival Rates (PFS, LRFS, OS)	Kontrol lokal dan toksisitas
<i>Adjuvant radiation in early stage, unfavorable histology endometrial carcinoma is associated with improved local control and survival</i>								
D. Ly, dkk. (2014), Amerika Serikat. 130	Studi kohort	60 pts ; 67 tahun	7	<i>EBRT only</i> : 18 pts (30%) <i>EBRT + BRT</i> : 2 pts (6,7%) <i>BRT only</i> : 38 pts (63,3%)	EBRT : 4860 cGy (range: 4500 cGy to 5400 cGy) dalam 27 fraksi (range: 25 to 30 fraksi) HDR BRT : 1950 cGy dalam 3 fraksi LDR BRT : 6000 cGy	30.4 (range: 0.03 hingga 244.7)	<ul style="list-style-type: none"> PFS tidak dicantumkan LRFS tidak dicantumkan 175.9 bulan; 5-tahun OS meningkat secara signifikan dengan radioterapi dari 76% menjadi 84.9% (p = 0.0062) dikaitkan dengan faktor umur, penggunaan radioterapi, volume tumor dan <i>greatest tumor length</i>). 	5-tahun, kontrol lokal-regional meningkat secara signifikan dari 80.1% menjadi 97.8% dengan radioterapi adjuvan, pasien dengan stadium awal (FIGO IA) kanker endometrial ovarium, yang memiliki tipe histologis <i>grade 3 endometrioid adenocarcinoma, clear cell</i> atau <i>papillary serous carcinoma</i> .

<i>Epithelial ovarian cancer: definitive radiotherapy for limited recurrence after complete remission had been achieved with aggressive front-line therapy</i>								
Yahara K., dkk. (2013), Jepang. ¹³³	Studi kohort	27 pts	Tidak dicantumkan	<p><i>EBRT only (3D-CRT):</i> 25 pts (93%)</p> <p><i>EBRT+ BRT:</i> 1 pt (4%)</p> <p><i>BRT only:</i> 1 pt (4%)</p>	60.0 (50.0-61.2) Gy	25 (3-95) bulan (surviving pts)	<ul style="list-style-type: none"> • PFS 2-tahun: 39% • LRFS 2-tahun: 96% • OS 2-tahun: 56% (ukuran tumor (< 3 cm), periode antara <i>front-line therapy</i> dan radioterapi (≥ 2 tahun), <i>objective tumor response</i> (CR) dan respons dari Kemoterapi langsung sebelum RT (PR) menjadi faktor prognostik yang signifikan untuk <i>overall survival rate</i>). 	3-tahun kontrol lokal rate hingga 96% tanpa adanya toksisitas <i>grade 4 or 5</i> .
<i>Intensity modulated radiation therapy for recurrent ovarian cancer refractory to chemotherapy</i>								
Chundury, dkk.	Studi	33 pts, 49	3 (1-12)	IMRT	50.4 (45-70) Gy	23.7 (1.0-105.8)	<ul style="list-style-type: none"> • PFS 2-tahun (<i>actuarial</i>) 	2-tahun (<i>actuarial</i>) <i>Local control</i>

<p>(2016), Amerika Serikat. 131</p>	<p>koh ort</p>	<p>lesio ns</p>					<p>: 11%. Pada analisis multivariat , hanya operasi <i>debulking</i> total dari lesi yang diobati sebelum RT, tetap berhubungan secara signifikan dengan RFS (p = 0,004).</p> <ul style="list-style-type: none"> • LRFS 2-tahun (<i>actuarial</i>) : 82% • OS 2-tahun (<i>actuarial</i>) : 60%. <p>Pada analisis multivariat hanya respon ukuran tumor parsial pada pencitraan berulang dan kadar pra CA-125 yang tetap signifikan (p = 0,008</p>	<p>rate 83% . Pada univariat analisis, status BRCA1 dan usia yang lebih tua berkorelasi dengan kontrol lokal untuk semua lesi PET yang diobati, namun hanya status BRCA1 yang tetap signifikan pada analisis multivariat.</p>
---	--------------------	---------------------	--	--	--	--	---	---

							dan p = 0,001).	
<i>Involved-field radiation therapy for locoregionally recurrent ovarian cancer</i>								
Brown AP, dkk. (2013), Amerika Serikat. ⁴⁸	Studi Kohort	102 pts	3 (0-9)	IFRT	Definitive IFRT : 59,2 Gy (73pts) Post-operative : 54,5 Gy (16 pts) Post-induction CT (13 pts)	37 (1-123)	<ul style="list-style-type: none"> • PFS 5-tahun: 24%, 38% pasien tanpa ED at setelah median <i>follow-up</i> selama 38 bulan (antara 7-122 bulan) • LRFS 5-tahun: 71% • OS 5-tahun : 40%. <p>Pasien CCC memiliki OS 5-tahun (88 vs. 37%) dan PFS (75 vs. 20%) <i>rates</i> yang lebih baik daripada pasien dengan subtype histologi lain. Pasien yang sensitif terhadap kemoterapi platinum awal memiliki</p>	Kontrol lokal 5-tahun : 71% (kecenderungan lebih tinggi pada in-field <i>control rates</i> untuk tumor dengan ukuran yang lebih kecil dan tidak ada hubungannya dengan lokasi penyakit dan hasilnya.

							OS 5-tahun yang lebih tinggi dibandingkan pasien yang resisten terhadap platinum (43% berbanding 27%, p = 0,03).	
<i>The effect of adjuvant radiation on survival in early stage clear cell ovarian carcinoma</i>								
Hogen, L. dkk., (2016), Kanada. ¹³⁴	Studi kohort	120 pts ; 54.6 tahun	Tidak dicantumkan	Adjuvan RT	2300 cGy dalam 100 cGy 23 fraksi per hari	6.2 tahun (5.0–7.0 tahun)	<ul style="list-style-type: none"> PFS 5-tahun : 70% 10-tahun: 65%. Stadium (IA/IB dibandingkan dengan IC/II), sitologi positif, dan kemoterapi adjuvant merupakan faktor yang signifikan memperpanjang PFS dianalisis	Tidak dicantumkan

							<p>univariat</p> <p>.</p> <p>Multivar iat analisis : stadium dan adjuvant CT saja.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • LRFS Lebih banyak pasien dalam kelompok RT yang diberikan kemoterapi ajuvan (84% vs 70%), dan CT terbukti memiliki efek menguntun gkan pada <i>survival rate</i>. • 5-tahun OS : 33,3%. Tidak ditemukan keuntunga n pada PFS dan OS dengan adjuvant RT pada pasien stadium I atau II <i>clear cell</i> 	
--	--	--	--	--	--	--	---	--

							ovarian Cancer dan pada kelompok kohort “high-risk cohort” 57 pasien dengan stadium IC sitologi positif atau keterlibatan permukaan and penyakit stadium II.	
<i>Stereotactic Body Radiotherapy For Oligometastatic Ovarian Cancer: A Step Towards A Drug Holiday</i>								
Lazzari dkk. (2018), Italia. ¹³⁵	Studi kohort	82 pts, 156 lesi ; 60,4 tahun	3 (0-9)	SBRT	24 Gy, 8 Gy per fraksi	17.4 bulan	<ul style="list-style-type: none"> • PFS 2-tahun (<i>actuarial</i>) : 18%. PFS secara signifikan lebih baik dalam kasus dengan tidak adanya sisa tumor pada operasi pertama (p=0,03, <i>Hazard Ratio</i> (HR) 0,54, 95% CI 0,30 – 0,99). • LRFS 2-year 	Kontrol <i>loco-regional</i> berhasil dipertahankan pada 47/68 lesi (60%) . Interval waktu dari kemoterapi terakhir lebih dari 7 bulan dikaitkan dengan kontrol lokal yang lebih baik (p=0,02).

							<p>(actuarial) : 68%. Stadium saat diagnosis primer, jumlah lesi yang diobati dengan SBRT, stadium lesi yang diobati dengan SBRT (LN vs M), dan waktu dari rejimen terapi sistemik terakhir sebelum SBRT dikaitkan dengan LPFS dianalisis univariat dan multivariat .</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS 2-year (actuarial) : 71% 	
<p><i>Impact of tumor volume-directed involved field radiation therapy integrated in the management of recurrent ovarian cancer</i></p>								
Albuquerque dkk. (2016),	Studi kohort	20 pts ; 56 (29-	10	IFRT : EBRT only :	50,4 (40-60) Gy	2.5 tahun	<ul style="list-style-type: none"> • PFS 5-tahun (actuarial) : 33% 	<ul style="list-style-type: none"> • Operasi optimal diikuti oleh IFRT

<p>Amerika Serikat. 132</p>		<p>85) tahun</p>		<p>18 pts (67%) EBRT + BRT : 7 pts (26%) BRT only : 2 pts (7%)</p>	<p>Post-R0/R1 surgery : 17 pts; Salvage/Post R2 surgery : 10 pts</p>		<ul style="list-style-type: none"> • OS 5-tahun : • LRFS pada 3 tahun adalah 89% untuk pasien yang memiliki reseksi optimal dari <i>debulking surgery</i> vs 42% untuk mereka yang memiliki tumor residual/tidak dapat direseksi (p = 0,04). • DFS 3 - tahun : 72% (RT with operative surgery vs 22% without operative surgery • OS 5 tahun adalah 50% (dengan pembedahan reseksi total) vs 19%, (dengan tumor 	<p>efektif dalam mengendalkan kekambuhan kanker ovarium lokal (89% : kontrol lokal jangka panjang)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Komplikasi akut RT ringan, setengah memiliki toksisitas gastrointestinal (GI) grade 1-2, tiga pasien memiliki efek GI akhir grade 3-4.
---------------------------------	--	------------------	--	--	---	--	--	---

							residual dan tanpa pembedahan) Faktor termasuk , usia, stadium, interval bebas platinum (yang didefinisikan sebagai jumlah bulan bebas kekambuhan setelah menyelesaikan rejimen platinum), status resektabilitas, dan dosis setara biologis untuk efek tumor.	
<i>Involved-field radiation therapy for selected cases of recurrent ovarian cancer</i>								
Kim N, dkk. (2019), Korea Selatan. ¹³⁷	Studi kohort	61 pts ; 54 (49–61) tahun	4	IFRT	<i>Consolidative + chemo : EQD2 47.5 (range : 44.0–</i>	19.0 (IQR, 8.6–34.9) bulan	<ul style="list-style-type: none"> • PFS 2-tahun : 24.2% • LRFS Tidak dicantumkan 	<ul style="list-style-type: none"> • Dalam analisis multivariat, dosis yang diresepkan lebih tinggi

					<p>54.0) Gy dan dosis median per fraksi 2.1 (IQR, 2.0–3.0) Gy</p> <p><i>Salvage + chemo</i> : EQD2 54 (IQR, 50.0–56.2) Gy</p> <p><i>Only salvage:</i> EQD2 50.0 (IQR, 45–54 Gy)</p>	<ul style="list-style-type: none"> OS 2-tahun OS : 78.9%. Kadar <i>cancer antigen-125</i> yang lebih tinggi (CA-125) berkorelasi dengan OS 2- tahun yang lebih buruk (69,2% vs. 91,0%; p=0,001). 	<p>(EQD2 ≥ 50 Gy). berkaitan dengan kontrol lapangan yang lebih baik (p=0,002). tidak ada korelasi antara kontrol lokal di lapangan dan lokasi atau ukuran tumor dan juga tidak ditemukan perbedaan dalam kontrol lokal sehubungan dengan keterlibatan nodal vs ekstranodal (IFCR 2 tahun, 41,0% vs 45,9%,</p>
--	--	--	--	--	---	---	--

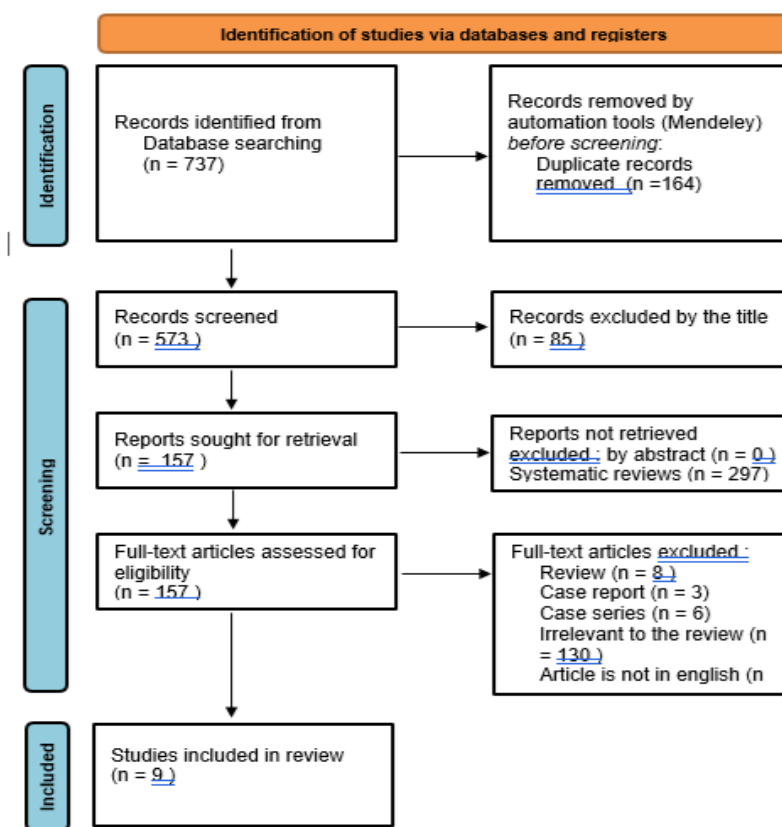
								<p>p=0,896)</p> <ul style="list-style-type: none"> Sebagian besar pasien (39 pasien, 43,3%) mengalami mual tingkat 1 atau 2. Selain itu, 24 pasien (26,7%) mengalami anoreksia tingkat 1 atau 2 dan lemah letih 13 pasien (14.4%), dan tidak ada peristiwa toksisitas tingkat 3 atau lebih yang dilaporkan.
<p><i>Involved-field radiation therapy for recurrent ovarian cancer: Results of a multi-institutional prospective phase II trial</i></p>								
J S Chang, dkk.	Studi kohort	30 pts	9	IFRT dengan teknik:	54 (45–66) Gy dengan 2.0 (1.8–	28 (17–42)	<ul style="list-style-type: none"> PFS 2-tahun : 39.3% 3-tahun PFS: 	<ul style="list-style-type: none"> Lokal kontrol 3-tahun : 84,4%.

<p>(2018), South Korea. <small>136</small></p>				<p>3D- CRT : 17 pts</p> <p>IMRT : 13 pts</p>	<p>3.0) Gy per fraksi</p>		<p>32,7% Analisis univariat : Kadar normal CA-125 sebelum dan sesudah IFRT berhubu ngan signifika n dengan PFS yang lebih baik (P b 0.05). Namun pada analisis multivari at, kadar normal CA-125 setelah IFRT dan sitoreduk si sebelum IFRT secara independ en terkait dengan PFS yang lebih panjang (P b</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Toksisita s akut \geq kelas 2 : tidak ada. Toksis itas kelas 3 (nyeri perut) 10 bulan setelah IFRT : 3 pts
--	--	--	--	--	-----------------------------------	--	---	---

							0.05). <ul style="list-style-type: none"> • LRFS tidak dicantumkan • OS 3-tahun : 55,8% 	
--	--	--	--	--	--	--	--	--

Keterangan:

BRT : Brachytherapy, CA-125 : Cancer Antigen 125, CCC : Clear-cell carcinoma, EBRT : External Beam Radiation therapy, EQD2 : equivalent dose, IFRT : Involved-Field Radiation Therapy, IMRT : Intensity-modulated radiation therapy, LRFS : Local Progression Free Survival, PFS : Progression Free Survival, OS : Overall Survival, Pts : Pasien, RT : Radiotherapy, 3D-CRT : Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy.



Gambar 1 PRISMA Flow Diagram Literatur Terseleksi

Pembahasan

Faktor-faktor yang mempengaruhi tingkat survival rate pada pasien yang mendapatkan radioterapi pada kanker ovarium

Radioterapi sebagian besar telah ditinggalkan dalam pengelolaan kanker ovarium karena pada tahun 1980-an ditemukan bahwa cisplatin merupakan agen kemoterapi

sistemik yang sangat aktif pada kanker ovarium dibandingkan dengan agen sebelumnya, seperti terapi radiasi yang dinilai banyak komplikasi dan efek toksisitas yang tidak diinginkan dengan teknik lama radioterapi yaitu whole abdominal radiation therapy. Namun, pengobatan kanker ovarium rekuren terus menjadi tantangan yang signifikan hingga saat ini dengan tingkat kelangsungan hidup (survival rates) jangka panjang yang rendah meskipun terdapat beberapa pilihan rejimen terapi. Sehingga ada banyak alasan untuk mengkaji ulang penggunaan teknik radioterapi pada kanker ovarium.

Data dan penelitian yang relatif baru muncul mendukung efek terapi radiasi yang lebih baik pada kanker ovarium dengan faktor faktor tertentu. Faktor-faktor tersebut yang menjadi parameter untuk tingkat kelangsungan hidup (survival rate) pasien, terutama pada pasien kanker ovarium dengan morfologi langka seperti subtype clear cell, endometrioid, dan mucinous yang pada tahap lanjut menjadi kemoresistens. Hal ini sesuai dengan penelitian Brown AP, dkk pada 102 pasien yang menerima radioterapi untuk kanker nodal dan ovarium ektranodal berulang. Dalam penelitian ini, pasien tidak menerima IFRT sampai rata-rata 3 tahun setelah diagnosis, setelah rata-rata tiga tahun mendapatkan kemoterapi.

Respons radioterapi pada kanker ovarium dari 35 pasien, tidak ditemukan adanya bukti penyakit pada median 35 bulan setelah IFRT (kisaran 7-122) dan pada pasien CCC (clear-cell carcinoma) memiliki OS 5-tahun (88 vs. 37%) dan PFS (75 vs. 20%) rates yang lebih baik daripada pasien dengan subtype histologi lain. PFS didefinisikan sebagai lamanya waktu dari pembedahan awal ke kekambuhan penyakit pertama atau kematian dari penyebab apa pun dan OS didefinisikan sebagai lamanya waktu dari awal pengobatan hingga kematian, terlepas dari kekambuhan penyakit.

Hasil ini menunjukkan bahwa IFRT dapat sangat dipertimbangkan untuk pasien dengan kekambuhan karsinoma ovarium jenis clear-cell carcinoma yang terbatas secara lokal. Namun, subtype histologi kanker ovarium selain CCC seharusnya tidak menghalangi pemberian IFRT karena faktanya, dari 13 pasien bebas penyakit selama minimal 5 tahun setelah IFRT, 11 memiliki subtype histologi serosa atau campuran dan dua pasien subtype CCC. Hal ini juga didukung pada penelitian D. Ly, dkk tidak ditemukan adanya perbedaan peningkatan OS yang signifikan antara histologi clear cell dan papillary serous dibandingkan dengan grade 3 endometrioid ovarian adenocarcinoma.

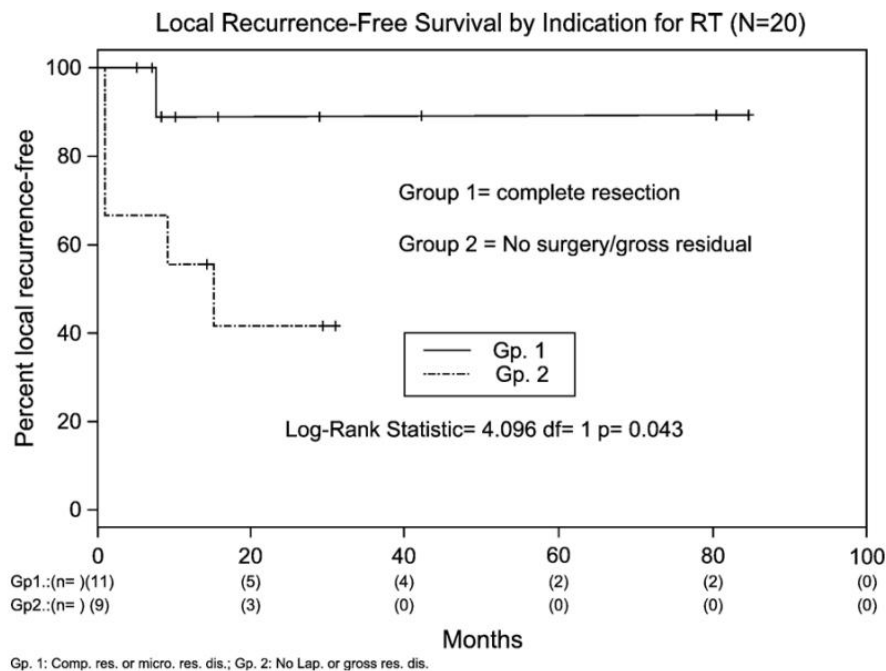
Sensitivitas platinum juga menjadi faktor yang dikaitkan dengan survival rates pada beberapa studi. 48,136 Pasien yang sensitif terhadap kemoterapi platinum awal, yang didefinisikan sebagai tidak adanya kekambuhan (relapse) dalam kurun waktu 6 bulan setelah penyelesaian awal kemoterapi berbasis platinum, memiliki OS 5-tahun yang lebih tinggi dibandingkan pasien yang resisten terhadap platinum (43% berbanding 27%, $p = 0,03$ setelah median follow-up selama 38 bulan (antara 7-122 bulan).

Sehubungan dengan peningkatan survival rates, pada penelitian D. Ly, dkk. pada kohort 5 tahun pasien kanker ovarium, overall survival rate kanker ovarium meningkat secara signifikan dengan penggunaan radioterapi dari 76% hingga 84,9% ($p = 0.0062$) dengan median waktu 175,9 bulan. OS dikaitkan secara signifikan dengan radioterapi yang diberikan, yaitu dengan faktor umur, dimensi terbesar tumor, dan volume tumor. Beberapa pasien menerima radioterapi panggul eksternal dan lainnya telah menerima LDR atau HDR ke manset vagina. Dalam beberapa tahun terakhir, radioterapi panggul eksternal sudah jarang diberikan dan brachytherapy vaginal cuff lebih disukai. Oleh karena itu, penggunaan

radiasi adjuvan dalam beberapa tahun terakhir telah meningkat, karena ada preferensi yang lebih tinggi untuk program pengobatan yang lebih singkat.

Terapi lini pertama berupa operasi debulking total dari lesi yang diobati sebelum RT sebagai faktor yang mempengaruhi secara signifikan untuk survival rates. pada 27 pasien yang mendapatkan tatalaksana RT definitif untuk kekambuhan kanker ovarium epitel terbatas pada satu atau dua daerah, menyimpulkan peningkatan survival rates dicapai dengan terapi lini pertama yang agresif hingga reseksi komplit. Tatalaksana pembedahan untuk remisi total yang dilakukan adalah Total Abdominal Hysterectomy (TAH), Bilateral Salpingo Oophorectomy (BSO) dan omentektomi, salah satu atau semua terapi tersebut. OS dan PFS rates untuk 3 tahun secara berurutan adalah 46% dan 39% sedangkan untuk 2 tahun secara berurutan adalah 53% dan 39%.

Ukuran tumor (< 3 cm), periode antara front-line therapy dan radioterapi (≥ 2 tahun), objective tumor response (CR) dan respons dari kemoterapi langsung sebelum RT (PR) menjadi faktor prognostik yang signifikan untuk overall survival rate. Radioterapi definitif dapat menjadi alternatif yang menjanjikan dari pembedahan sitoreduktif sekunder pada pasien kanker ovarium berulang dengan faktor kriteria di atas.



Gambar 2 LRFS diikuti hubungan IFRT dengan tingkat reseksi bedah¹³²

LRFS aktuarial 3 tahun pada penelitian Albuquerque, dkk. adalah 89% untuk pasien yang telah reseksi optimal dengan pembedahan vs 42% untuk mereka yang memiliki tumor residual/tidak dapat direseksi kotor, yang secara statistik signifikan ($p = 0,04$) (Gambar 5.2). Begitu juga dengan DFS (Disease Free Survival) rate 3 tahun yang sesuai adalah 72% vs 22% dan OS 5 tahun adalah 50% vs 19%, masing-masing. Pada penelitian Chundury, dkk didapatkan bahwa operasi debulking total dari lesi yang diobati sebelum RT, tetap

berhubungan secara signifikan dengan RFS ($p = 0,004$). Hasil ini serupa dengan penelitian IFRT yang dilaporkan sebelumnya untuk kanker ovarium rekuren.

Faktor lain yang mempengaruhi survival rates yaitu dari analisis multivariat OS aktuarial 2-tahun sebesar 63%, yaitu hanya respon ukuran tumor parsial pada pencitraan berulang memiliki asosiasi positif sedangkan kadar CA-125 yang meningkat memiliki asosiasi negatif yang signifikan ($p = 0,008$ dan $p = 0,001$) masing-masing. Juga menemukan bahwa tingkat penanda tumor serum yaitu CA-125 yang berubah abnormal dari sebelum dan langsung setelah IFRT secara signifikan terkait dengan PFS yang lebih buruk. PFS 2-tahun sebesar 39,3% dan 3-tahun: sebesar 32,7% selanjutnya didapatkan dengan analisis univariat untuk faktor yang cukup berpengaruh, kadar CA-125 sebelum dan sesudah IFRT yang tetap normal berhubungan signifikan dengan PFS yang lebih baik ($P < 0,05$).

Namun pada analisis multivariat, selain kadar normal CA-125 setelah IFRT dan sitoreduksi sebelum IFRT secara independen terkait dengan PFS yang lebih baik ($P < 0,05$). Sehingga meningkatnya kadar CA-125 akan mengurangi survival rates pasien. 136,137 Faktor tambahan dapat memengaruhi RFS dan OS rates termasuk terapi pasca IMRT seperti post-treatment FDG-PET/CT 6 bulan setelah IMRT namun perlu dikaji ulang karena RFS dan OS rates nya hampir sama dengan populasi studi seluruhnya.

Hogen, dkk. meneliti secara khusus pada pasien kanker ovarium tipe histologi dan pada survival rates PFS 5-tahun didapatkan 70% dan 10-tahun didapatkan 65%. Stadium (IIC/II dibandingkan dengan IA/IB), sitologi positif, dan kemoterapi adjuvant merupakan faktor yang signifikan memperpanjang PFS dianalisis univariat dan pada analisis multivariat hanya stadium dan adjuvant CT saja yang mempengaruhi PFS. LRFS juga lebih tinggi pada pasien dalam kelompok RT yang diberikan kemoterapi adjuvan (84% vs 70%), dan CT terbukti memiliki efek menguntungkan pada survival rate.

Dapat disimpulkan pada penelitian ini, terapi lini pertama seperti sitoreduksi total atau CT hingga remisi lengkap sebelum radioterapi, sensitif terhadap platinum kemoterapi dan mendapatkan kemoterapi adjuvant, kekambuhan karsinoma ovarium jenis histologi clear cell yang terbatas secara lokal, dan kadar CA-125 sebelum dan sesudah radioterapi tetap normal menjadi faktor-faktor yang menguntungkan untuk survival rates yang ditinjau dengan OS dan PFS pasien kanker ovarium yang mendapatkan terapi radiasi.

Faktor-faktor lain seperti umur pasien yang lebih muda, stadium kanker saat diagnosis yang lebih tinggi, volume kanker yang lebih kecil ($<3\text{cm}$), dan dilakukannya post-treatment radioterapi juga cukup menguntungkan kelangsungan hidup pasien secara signifikan dari beberapa literatur. 130,131,132,133,134 Pada radioterapi SBRT dan kanker ovarium dengan lesi, faktor yang dinilai mempengaruhi survival rates secara signifikan adalah interval bebas platinum (yang didefinisikan sebagai jumlah bulan tanpa kekambuhan setelah menyelesaikan rejimen platinum), waktu dari rejimen terapi sistemik terakhir sebelum SBRT, jumlah lesi yang diobati dengan SBRT, dan stadium lesi yang diobati dengan SBRT (LN vs M).

Faktor-faktor prognostik tersebut dapat membantu mengidentifikasi subkelompok pasien dengan prognosis yang sangat buruk dan mengingatkan kita pentingnya strategi pengobatan untuk pasien dan juga digunakan agar klinisi dapat memilih terapi yang paling tepat untuk memaksimalkan pengobatan pasien kanker terutama pasien kanker ovarium.

Kontrol lokal pasien yang mendapatkan radioterapi pada kanker ovarium

Studi sebelumnya yang telah mengeksplorasi IFRT untuk kanker ovarium rekuren lokoregional telah menunjukkan kontrol lokal yang juga menguntungkan. menunjukkan bahwa IFRT efektif dalam mengendalikan kontrol lokal, terutama pasien yang telah menjalani operasi debulking yang optimal (local control rate 89%).

Penelitian Brown dkk. menerbitkan data mereka tentang IFRT untuk kanker ovarium rekuren lokoregional dan menunjukkan tingkat pengendalian penyakit (kontrol lokal) selama 5 tahun sebesar 71%; namun, sekali lagi 29 (28%) dari 102 merupakan pasien yang menjalani reseksi total atau mencapai respons lengkap dari lesi yang dirawat terhadap kemoterapi sebelum RT adjuvan. Kontrol lokal 5-tahun : 71% (kecenderungan lebih tinggi pada kontrol lokal lapangan untuk tumor dengan ukuran yang lebih kecil dan tidak ada hubungannya dengan lokasi penyakit dan hasilnya.

Yahara dkk. menganalisis secara retrospektif efektivitas RT definitif untuk 27 pasien dengan kekambuhan kanker ovarium terbatas (n = 1 atau 2) setelah remisi lengkap dengan kemoterapi lini pertama; pasien dengan operasi sitoreduktif sekunder tidak dimasukkan dalam penelitian ini. Mereka menunjukkan tingkat kontrol lokal 3 tahun sebesar 96% tanpa toksisitas tingkat 4 atau 5 yang dikaitkan dengan radioterapi yang diterima pasien kanker ovarium. Lazzari et al. menunjukkan kemungkinan bahwa SBRT dengan dosis median 24 Gy / 3 fraksi juga akan memberikan kontrol lokal yang baik pada pasien dengan kanker ovarium oligometastatik dengan interval waktu dari kemoterapi terakhir lebih dari 7 bulan juga dikaitkan dengan kontrol lokal yang lebih baik (p=0,02)

Faktor yang mempengaruhi kontrol lokal lapangan yang menguntungkan pada pasien kanker ovarium yang menerima radioterapi dijelaskan pada penelitian Kim N, dkk.. Dalam analisis multivariat, dosis yang diresepkan lebih tinggi (EQD2 \geq 50 Gy). berkaitan dengan kontrol lapangan yang lebih baik (p=0,002). Tidak ada korelasi antara kontrol lokal di lapangan dan lokasi atau ukuran tumor dan juga tidak ditemukan perbedaan dalam kontrol lokal sehubungan dengan keterlibatan nodal vs ekstranodal (IFCR 2 tahun, 41,0% vs 45,9%, p=0,896).

Faktor lain yang juga dikaitkan dengan kontrol lokal yang lebih baik dimana kontrol lokal-regional 5-tahun meningkat secara signifikan dari 80.1% menjadi 97.8% dengan radioterapi adjuvan, pasien dengan stadium awal (FIGO IA) kanker endometrial ovarium, dan pasien kanker ovarium yang memiliki tipe histologis grade 3 endometrioid adenocarcinoma, clear cell atau papillary serous carcinoma.

Dalam penelitian D.Ly, dkk terhadap 125 pasien dengan stadium awal dengan histologi unfavorable endometrial carcinoma karena paling mematikan, agresif, dan juga kemoresisten, terapi radiasi adjuvan dikaitkan dengan peningkatan yang signifikan dalam kontrol lokal-regional (vagina dan panggul) di 5 tahun. Sejalan dengan hasil penelitian Chundury, dkk untuk kontrol lokal 2-tahun (actuarial) juga cukup menguntungkan secara signifikan dengan angka 83%. Pada univariat analisis, status BRCA1 dan usia yang lebih tua berkorelasi dengan kontrol lokal untuk semua lesi PET yang diobati, namun hanya status BRCA1 yang tetap signifikan pada analisis multivariat.

Tingkat toksisitas pada pasien yang mendapatkan raditoerapi pada kanker ovarium

Tingkat toksisitas mengacu pada keparahan dari adverse event atau efek samping yang didapatkan pasien selama menjalankan RT berdasarkan Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Toksisitas akut didefinisikan sebagai peristiwa yang terjadi 28

hari setelah menyelesaikan radioterapi sementara toksisitas terlambat didefinisikan sebagai peristiwa yang terjadi ≥ 28 hari setelah penyelesaian radioterapi.

Toksisitas hematologi dan non-hematologi yang diamati Yahara, dkk termasuk golongan ringan. Toksisitas akut hematologi \geq grade 2 terjadi pada enam pasien (22%), yaitu leukopenia / neutropenia grade 3 dalam satu kasus, anemia grade 2 dalam dua kasus, trombositopenia tingkat 2 dalam satu kasus. Kemudian untuk toksisitas non-hematologi terkhusus gastrointertinal yang terjadi adalah gastritis grade 2 dalam satu kasus dan diare grade 2 dalam satu kasus. Tidak ada toksisitas terlamar \geq grade 2 yang diamati.

Pada penelitian Chundury, dkk. ditemukan tingkat toksisitas tergolong rendah. Tingkat toksisitas gastrointerstisial (GI), nilai toksisitas akut 6% (2 pasien) untuk grade 3 – grade 4 dan toksisitas terlambat 36% (12 pasien). Selain itu, hanya 5 (42%) dari 12 toksisitas terlambat GI grade 3 – grade 4 yang semata-mata dikaitkan dengan terapi radiasi, karena 7 kasus (58%) lainnya merupakan efek sekunder dari perkembangan penyakit pasien. Pada grade 3, fungsi GI berubah signifikan disertai dengan keluhan simptomatis dan untuk tatalaksana yang bisa dilakukan adalah intervensi bedah non-emergensi atau dirawat di rumah sakit bila terjadi. Pada kasus dengan grade 4, konsekuensinya dapat mengancam jiwa sehingga intervensi operasi emergency sering dilakukan. Pada penelitian ini, semua pasien memiliki obstruksi usus kecil parsial tetapi hanya satu yang membutuhkan intervensi bedah.

Tingkat toksisitas akut hematologis grade 3 – grade 4 yang didapatkan adalah 15% (5 dari 33 pasien). Namun, tidak ada satu pun dari toksisitas ini yang semata-mata disebabkan oleh IMRT saja karena semua pasien ini menerima kemoterapi sebelumnya (n = 4) atau terkena hospital-acquired pneumonia dengan leukopenia terkait (n = 1). Tidak ditemukan adanya toksisitas grade 5.

SBRT juga dapat ditoleransi dengan baik dan tingkat toksisitas rendah. Pada 57 pasien (69,5%) yang diamati Lazzari, dkk. tidak ada toksisitas akut atau terlambat grade 3 – grade 4 yang ditemukan. Toksisitas akut yang diamati pada 22 pasien termasuk kejadian gastrointestinal grade 1 – grade 2 (17 pasien) dan kelelahan grade 1 (5 kasus). Toksisitas lanjut (23 kasus) termasuk kejadian gastrointestinal G1-G2 (16 pasien), genitourinari G1 (4 kejadian), kejadian G1 lainnya dalam 3 kasus.

Pada penelitian Albuquerque, dkk. toksisitas akut RT juga ditemukan ringan, setengah (10 pasien) memiliki toksisitas gastrointestinal (GI) grade 1 – grade 2. Toksisitas terlambat menjadi perhatian karena tiga pasien memiliki efek toksisitas GI akhir grade 3-4. Satu (5% dari total) pasien diperlukan intervensi bedah untuk obstruksi usus yang terjadi.

Sebagian besar pasien Kim, dkk. (39 pasien, 43,3%) mengalami mual grade 1 – grade 2. Selain itu, 24 pasien (26,7%) mengalami anoreksia grade 1 / grade 2 dan lemah letih 13 pasien (14,4%), dan tidak ada peristiwa toksisitas tingkat 3 atau lebih yang dilaporkan. Hasil ini sejalan dengan penelitian sebelumnya oleh Chang, dkk. IFRT ditoleransi dengan baik dan tidak ada toksisitas akut \geq grade 2 yang didokumentasikan. Namun, satu pasien mengalami toksisitas terlambat grade 3 (nyeri perut) 10 bulan setelah IFRT.

Secara keseluruhan, RT dapat ditoleransi dengan baik tanpa efek samping yang signifikan. Tingkat toksisitas yang ditemukan pada beberapa penelitian terapi radiasi terbaru pada kanker ovarium secara signifikan jauh lebih rendah dari laporan sebelumnya yang

menggunakan terapi radiasi paliatif konvensional atau whole abdominal radiation therapy untuk kanker ovarium sehingga radioterapi dapat menjadi pertimbangan terapi kembali untuk kanker ovarium.

KESIMPULAN

Berdasarkan tinjauan yang telah dilakukan, simpulan yang dapat diambil adalah sebagai berikut :

1. Faktor-faktor yang mempengaruhi survival rates pasien pasien yang mendapatkan radioterapi pada kanker ovarium adalah terapi lini pertama yang agresif yang dilakukan hingga remisi lengkap sebelum radioterapi, sensitivitas pasien terhadap platinum kemoterapi dan mendapatkan kemoterapi adjuvant atau tidak, sub tipe histologi, kadar CA-125, umur, stadium kanker saat diagnosis, volume kanker, dan dilakukannya post-treatment atau tidak setelah RT.
2. Hasil kontrol lokal pasien yang menerima radioterapi pada kanker ovarium lebih baik daripada pasien yang tidak menerima radioterapi dengan dosis yang diresepkan lebih tinggi, interval waktu dari kemoterapi terakhir lebih dari 7 bulan, status BRCA1, dan usia yang lebih tua berkorelasi dengan kontrol lokal.
3. Hasil toksisitas radioterapi termasuk pada golongan tingkat yang rendah dan dapat ditoleransi dengan baik dengan beberapa catatan efek samping untuk gastrointestinal dan hematologi.

DAFTAR PUSTAKA

24. Schildkraut JM, Peres LC, Bethea TN, Camacho F, Chyn D, Cloyd EK, et al. Ovarian Cancer in Women of African Ancestry (OCWAA) consortium: a resource of harmonized data from eight epidemiologic studies of African American and white women. *Cancer Causes Control* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2022 Oct 3];30(9):967–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31236792/>
- Albuquerque K V, Singla R, Potkul RK, Smith DM, Creech S, Lo S, et al. Impact of tumor volume-directed involved field radiation therapy integrated in the management of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2005 Mar 1;96(3):701–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.11.008>
- Armstrong DK, Alvarez RD, Backes FJ, Bakkum-Gamez JN, Barroilhet L, Behbakht K, et al. NCCN Guidelines® Insights: Ovarian Cancer, Version 3.2022. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(9):972–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28632866/>
- Bast RC, Lu Z, Han CY, Lu KH, Anderson KS, Drescher CW, et al. Biomarkers and strategies for early detection of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Oct 4];29(12):2504–12. Available from: <https://aacrjournals.org/cebpa/article/29/12/2504/72126/Biomarkers-and-Strategies-for-Early-Detection-of>
- Baumann M, Ebert N, Kurth I, Bacchus C, Overgaard J. What will radiation oncology look like in 2050? A look at a changing professional landscape in Europe and beyond. *Mol Oncol*. 2020;14(7):1577–85.
- Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and

- peritoneum: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet*. 2021;155(S1):61–85
- Boyle P, Levin B. World CanCer report 2020 [Internet]. Vol. 199, Cancer Control. France: International Agency for Research on Cancer; 2020. 512
- Butala AA, Patel RR, Manjunath S, Latif NA, Haggerty AF, Jones JA, et al. Palliative Radiation Therapy for Metastatic, Persistent, or Recurrent Epithelial Ovarian Cancer: Efficacy in the Era of Modern Technology and Targeted Agents. *Adv Radiat Oncol*. 2021 Jan 1;6(1).
- Cannistra SA, Gershenson DM, Recht A. Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma, and peritoneal carcinoma. In 2015.
- Ebell MH, Culp MB, Radke TJ. A Systematic Review of Symptoms for the Diagnosis of Ovarian Cancer. *Am J Prev Med*. 2016 Mar;50(3):384–94.
- Erickson BK, Conner MG, Landen CN. The role of the fallopian tube in the origin of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 [cited 2022 Sep 22];209(5):409–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23583217/>
- Gajjar K, Ogden G, Mujahid MI, Razvi K. Symptoms and Risk Factors of Ovarian Cancer: A Survey in Primary Care. *ISRN Obstet Gynecol*. 2012;2012:1–6.
- Gaona-Luviano P, Adriana L, Medina-Gaona, Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer. *Chinese Clin Oncol*. 2020;9(4).
- Goff BA, Mandel LS, Melancon CH, Muntz HG. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *JAMA*. 2004 Jun;291(22):2705–12.
- Gong TT, Wu QJ, Vogtmann E, Lin B, Wang YL. Age at menarche and risk of ovarian cancer: a meta-analysis of epidemiological studies. *Int J cancer*. 2013 Jun;132(12):2894–900.
- Grimbizis GF, Tarlatzis BC. The use of hormonal contraception and its protective role against endometrial and ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2010 Feb;24(1):29–38.
- Guedea F. Perspectives of brachytherapy: patterns of care, new technologies, and “new biology”. *Cancer Radiother J la Soc Fr Radiother Oncol*. 2014 Oct;18(5–6):434–6.
- Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PC. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners“ Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2022 Oct 3];216(6):580.e1-580.e9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28188769/>
- Jasen P. From the “silent killer” to the “whispering disease”: Ovarian cancer and the uses of metaphor. *Med Hist*. 2009;53(4):489–512.
- KB K, JL H, DR B, KA P, TM M, MJ RB, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA* [Internet]. 2017 Jun 20 [cited 2022 Oct 3];317(23):2402–
- Kemenkes RI. Infodatin-cancer burden 2019. Jakarta Minist Heal RI. 2019;3–6.
- Kemenkes RI. Profil Kes Indo 2019 [Internet]. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2020. 487 p. Available from:<https://pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/pusdatin/profil-kesehatan-indonesia/Profil-Kesehatan-indonesia-2019.pdf>
- Koshiyama M, Matsumura N, Konishi I. Recent concepts of ovarian carcinogenesis: type I and type II. *Biomed Res Int*. 2014 [cited 2022 Sep 22];2014. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24868556/>
- Kurman RJ, Shih IM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying

- theory. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2010 Mar [cited 2022 Sep 22];34(3):433–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20154587/>
- Machida S, Takei Y, Yoshida C, Takahashi Y, Koyanagi T, Sato N, et al. Radiation Therapy for Chemotherapy-Resistant Recurrent Epithelial Ovarian Cancer. *Dep Med Oncol Dana-Farber Cancer Inst* [Internet]. 2014;86(4):232–8. Available from: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000357269>
- Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: Epidemiology and risk factors. Vol. 11, *International Journal of Women's Health*. Dove Medical Press Ltd; 2019. p. 287–99.
- Nersesian S, Glazebrook H, Toulany J, Grantham SR, Boudreau JE. Naturally Killing the Silent Killer: NK Cell-Based Immunotherapy for Ovarian Cancer. *Front Immunol*. 2019;10(August):1782. p. Available from: <http://publications.iarc.fr/586>
- Patel SC, Frandsen J, Bhatia S, Gaffney D. Impact on survival with adjuvant radiotherapy for clear cell, mucinous, and endometrioid ovarian cancer: The SEER experience from 2004 to 2011. *J Gynecol Oncol*. 2016;27(5):1–9.
- Paulsen F, Waschke J. *Sobotta Atlas of Anatomy, Vol. 2, 16th ed., English/Latin: Internal Organs*. Elsevier Health Sciences Germany; 2018. Available from: <https://books.google.co.id/books?id=SCWPDwAAQBAJ>
- Rai B, Bansal A, Patel FD, Sharma SC. Radiotherapy for ovarian cancers - redefining the role. Vol. 15, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014. p. 4759–63.
- Ravindran, F., Choudhary, B. . *Ovarian Cancer: Molecular Classification and Targeted Therapy*. In: Ho, G. , Webber, K. , editors. *Ovarian Cancer-Updates in Tumour Biology and Therapeutics* [Internet]. London: IntechOpen; 2021 [cited 2022 Dec 13]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/75017> doi: 10.5772/intechopen.95967
- Snell RS. *Clinical Anatomy by Regions* [Internet]. Lippincott Williams & Wilkins; 2011. Available from: <https://books.google.co.id/books?id=vb4AcUL4CE0C>
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49.
- Terry KL, Missmer SA. Epidemiology of Ovarian and Endometrial Cancers BT - *Pathology and Epidemiology of Cancer*. In: Loda M, Mucci LA, Mittelstadt ML, Van Hemelrijck M, Cotter MB, editors. *Pathology and Epidemiology of Cancer*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 233–46. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-35153-7_13
- Visvanathan K, Gross AL, Kurman RJ, Vang R, Shih IM. Precursor lesions of high-grade serous ovarian carcinoma: Morphological and molecular characteristics. *J Oncol*. 2010;