

Perbandingan Respon Terapi dan Toksisitas Regimen Kemoterapi Kombinasi antara Paclitaxel, Carboplatin, dan Ifosfamide (TIP) dengan Paclitaxel dan Carboplatin (TP) pada Kanker Serviks Stadium IIB

Nagusman Danil, Sharvianty Arifuddin, Eddy Hartono, Nur Rakhmah, Ajardiana, Syahrul Rauf, Andi Alfian Zainuddin

Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Indonesia
Korepondensi: Nagusman Danil, Email: danilnagusman@gmail.com

Abstrak

Tujuan: Mengetahui perbandingan respon terapi dan toksisitas regimen kemoterapi kombinasi Paclitaxel Carboplatin Ifosfamide dengan Paclitaxel Carboplatin pada kanker serviks stadium IIB.

Metode: Sebanyak 30 pasien yang baru terdiagnosis kanker serviks stadium IIB dibagi menjadi dua kelompok terapi kombinasi yaitu kelompok Paclitaxel-Carboplatin-Ifosfamide (TIP) dan Paclitaxel-Carboplatin (TP). Volume tumor dan respon terapi diukur sebelum dan sesudah tiga siklus kemoterapi.

Hasil: Tingkat penurunan rata-rata volume tumor pada kelompok Paclitaxel-Carboplatin-Ifosfamide dan Paclitaxel-Carboplatin sebesar (23,66% vs 39,08%). Tidak ada perbedaan secara bermakna angka respon parsial, angka respon progresif dan tidak ada respon antara kelompok dengan Paclitaxel-Carboplatin-Ifosfamide dengan kelompok Paclitaxel-Carboplatin dengan $p > 0,05$. Hasil antara Paclitaxel-Carboplatin-Ifosfamide dan Paclitaxel-Carboplatin pada respon parsial (46,7% vs 73,3%), respon progresif (13,3% vs 13,3%), dan tidak ada respon (40,0% vs 1,3%) dan toksisitas kelas 2 lebih dominan pada kelompok Paclitaxel-Carboplatin-Ifosfamide yaitu mual, kerontokan (53,3%) dan fatigue, muntah (46,7%).

Kesimpulan: Regimen kemoterapi kombinasi Paclitaxel-Carboplatin lebih efektif dalam menurunkan ukuran tumor kanker serviks stadium IIB dengan efek samping yang lebih minimal dibandingkan kombinasi Paclitaxel-Carboplatin-Ifosfamide.

Kata kunci: kanker serviks, kemoterapi, efek samping

Comparison of Therapy Response and Toxicity of Combination Chemotherapy Regimens between Paclitaxel, Carboplatin and Ifosfamide (PCI) with Paclitaxel and Carboplatin (PC) in Stadium IIB Cervical Cancer

Abstract

Objective: To compare the therapeutic response and toxicity of a combination chemotherapy regimen of Paclitaxel Carboplatin Ifosfamide with Paclitaxel Carboplatin in stage IIB cervical cancer.

Methods: A total of 30 patients newly diagnosed with stage IIB cervical cancer were divided into two combination therapy groups, namely the Paclitaxel-Carboplatin-Ifosfamide (PCI) and Paclitaxel-Carboplatin (PC) groups. Tumor volume and clinical response were measured before and after three cycles.

Result: The average reduction rate of tumor volume in the Paclitaxel-Carboplatin-Ifosfamide and Paclitaxel-Carboplatin groups was (23.66% vs 39.08%). There was no significant difference in the partial response rate, progressive response rate and no response between the Paclitaxel-Carboplatin-Ifosfamide group and the Paclitaxel-Carboplatin group with $p > 0.05$. Results between Paclitaxel-Carboplatin-Ifosfamide and Paclitaxel-Carboplatin on partial response (46.7% vs 73.3%), progressive response (13.3% vs 13.3%), and no response (40.0% vs 1.3%) and class 2 toxicity was more dominant in the Paclitaxel-Carboplatin-Ifosfamide group namely nausea, hair loss (53.3%) and fatigue, vomiting (46.7%).

Conclusion: The Paclitaxel-Carboplatin combination chemotherapy regimen is more effective in reducing the tumor size of stage IIB cervical cancer with lower side effects than the Paclitaxel-Carboplatin-Ifosfamide combination.

Key words: cervical cancer, chemotherapy, side effects

Pendahuluan

Kanker serviks merupakan masalah kesehatan masyarakat terutama di negara-negara berkembang dan kanker serviks menduduki urutan kedua dari 10 kanker terbanyak. Secara global diperkirakan terdapat 18,1 juta kasus baru dengan angka kematian sebesar 9,6 juta.¹ Di Indonesia, ada sekitar 90-100 kanker serviks baru per 100.000 penduduk dan setiap tahun terjadi 40 ribu kasus kanker serviks.²

Pada kanker serviks stadium IIB – IVA, FIGO merekomendasikan terapi baku yaitu radiasi eksterna dan brakhyterapy, konkomitan dengan kemoterapi.³ Di Indonesia memiliki kendala terbatasnya alat sehingga terapi kanker serviks stadium lanjut tidak sesuai standar. Divisi Onkologi Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar menetapkan terapi kanker serviks IIB meliputi pemberian kemoterapi neoadjuvan dilanjutkan histerektomi radikal. Sampai saat ini, kemoterapi kombinasi masih digunakan dalam kemoterapi neoadjuvan.

Kombinasi paclitaxel dan carboplatin (TP) menjadi regimen kemoterapi kombinasi standar untuk kanker serviks yang dapat menurunkan ukuran tumor. Penelitian pada 19 pasien kanker serviks stadium IB2 hingga IIB2 di Cina, kemoterapi kombinasi Paclitaxel-Carboplatin (TP) mampu menurunkan diameter tumor sebesar 2,46 cm. Regimen tersebut menimbulkan toksisitas hematologi dengan tingkat toksisitas 3-4 hanya 11,1%.⁴ Paclitaxel-Carboplatin dinyatakan sebagai obat kemoterapi pada pasien kanker serviks yang sangat direkomendasikan jika dilihat dari efek mengecilnya ukuran tumor, dan memiliki efek samping anemia yang rendah (anemia grade 1).⁵

Ifosfamide termasuk dalam kelas agen alkilasi oksazafosforin juga mempunyai aktivitas anti-tumor. Ifosfamide dapat menyebabkan kerusakan sel dengan

membentuk ikatan silang interstrand atau intrastrand selanjutnya, menyebabkan apoptosis sel.^{6,7} Ifosfamide juga meningkatkan pengaturan oksigen reaktif (ROS), sehingga terjadi kerusakan DNA yang tidak dapat diperbaikidkan pembentukan protein terhenti.⁷ Kombinasi regimen Paclitaxel, ifosfamide, dan carboplatin (TIP) dianggap layak sebagai neoadjuvan dalam mengurangi ukuran tumor.⁸ Kombinasi Paclitaxel-Ifosfamide-Carboplatin dinyatakan dapat memberikan tingkat respon yang lebih baik dibandingkan kombinasi Paclitaxel-Carboplatin.⁹ Namun, penelitian kombinasi Paclitaxel-Ifosfamide-Carboplatin pada kanker serviks masih terbatas.

Hingga saat ini di Makassar belum pernah ada penelitian yang dapat menguatkan klinisi dalam melakukan pemberian alternatif terapi pada kanker serviks stadium IIB terkait dengan respon terapi dan toksisitasnya, terutama penggunaan kombinasi Paclitaxel-Ifosfamide-Carboplatin(TIP).¹⁰ Dengan ditemukannya kombinasi regimen kemoterapi dengan tingkat respon yang lebih baik dan dengan efek samping yang rendah dapat berguna dalam meningkatkan efektivitas pengobatan pasien kanker serviks. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk membandingkan respons terapi dan toksisitas regimen kemoterapi kombinasi antara Paclitaxel-Ifosfamide-Carboplatine (TIP) dengan Paclitaxel-Carboplatine (TP) pada penderita kanker serviks stadium IIB.

Metode

Penelitian ini merupakan uji eksperimental pre-test, post-test control dan post-test only.. Pre-test dan post test control digunakan untuk melihat volume tumor atau respon kemoterapi antara 2 regimen kombinasi, sedangkan post-test only untuk melihat efek toksik kemoterapi. Sampel penelitian adalah wanita penderita kanker serviks stadium

IIB yang belum dilakukan pengobatan sebelumnya di rumah sakit pendidikan Dr. Wahidin Sudirohusodo pada Juli–Desember 2021. Sampel dibagi dua kelompok yaitu kelompok yang diberikan kombinasi regimen Paclitaxel 175 mg/m², Carboplatin 300 mg/m², Ifosfamide 5000mg/m² sebanyak 3 siklus (TIP), dan kelompok yang diberikan kombinasi regimen paclitaxel 175 mg/m², carboplatin 300 mg/m² dilanjutkan sebanyak 3 siklus.

Kriteria inklusi: pasien kanker serviks stadium IIB, bersedia diberikan kemoterapi kombinasi, berusia ≤ 60 tahun, dan kriteria Karnofsky ≥ 80. Kriteria eksklusi: sudah pernah mendapatkan kemoterapi atau radiasi sebelumnya, memiliki penyakit keganasan lain, hamil, memiliki riwayat alergi obat, meninggal dunia atau tidak melanjutkan pengobatan. Data dianalisis dengan *paired sample test* dan *independent sample test* dan analisis regresi pada taraf signifikansi 5%.

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar dengan kode etik no. 13087/UN4.6.7/PT.01.04/2021

Hasil

Hasil penelitian ini didapatkan 30 subyek penelitian yang terdiri dari 15 pasien pada kelompok yang diberikan paclitaxel-carboplatin-ifosfamide (TIP) dan 15 pasien pada kelompok yang diberikan paclitaxel-carboplatin (TP). Kedua kelompok sebagian besar berumur 46-55 tahun, IMT antara ≥18,5 dan <25, multiparitas untuk kelompok TP dan primipara dan nulipara untuk kelompok TIP, dengan histologi SCCNK yaitu kedua kelompok tersebut tidak berbeda signifikan berdasarkan umur (p=1,000), IMT (p=0,879), paritas (p=0,465) dan histologis (p=0,478) (Tabel 1).

Kemoterapi TP dapat menurunkan

Tabel 1 Karakteristik Subjek Penelitian pada Kelompok TP dan TIP

Karakteristik	TP (n=15)		TIP (n=15)		p
	No	%	No	%	
Umur (tahun)					
35-55	5	33,3	5	33,3	
46-55	8	53,3	8	53,3	1,000***
>55	2	13,3	2	13,3	
Karnofsky 90%	15	100	15	100	
Status Gizi (IMT)					
<18,5	4	26,7	4	26,7	
≥18,5 dan <25	8	53,3	9	60,0	0,879***
≥25	3	20,0	2	13,3	
Paritas					
Primi & nullipara	6	40	9	60	0,465**
Multiparitas	9	60	6	40	
Histologi					
SCCK	0	0,0	3	20,0	
SCCNK	13	86,7	11	73,3	0,478***
ADC	2	13,3	1	6,7	

Keterangan : SCCK= keratinizing squamous cell carcinoma, SCCNK= non- keratinizing squamous cell carcinoma, ADC= Adenocarcinoma, *Independent Samples Test, ** Continuity Correction, *** Pearson Chi Square

Tabel 2 Perubahan Volume Tumor

	Sebelum Kemoterapi (cm ³) ±SD	p	Sesudah Kemoterapi (cm ³) ±SD	p	Volume Reduksi (%)	p	p
TP	82,61±31,94	0,549**	50,32±38,77	0,512**	39,08	0,512**	0,001*
TIP	76,74±19,50		58,58±28,53		23,66		0,009*

Keterangan: *Paired Samples Test, ** Independent Samples Test

Tabel 3 Respon Terapi

Respon	n (%)		p
	TP (n=15)	TIP (n=15)	
Parsial	11 (73,3)	7 (46,7)	0,236*
Progresif	2 (13,3)	2 (13,3)	
Tidak ada	2 (1,3)	6 (40,0)	

Keterangan : * Chi Square Test **Fisher Exact Test

Tabel 4 Efek Samping Kemoterapi Berdasarkan Kelompok Terapi

Efek samping	TP (N=15)%					TIP (N=15)%				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Fatigue	0	86,7	13,3	0	0	0	53,3	46,7	0	0
Anemia	0	73,3	26,7	0	0	0	66,7	33,3	0	0
Leukopenia	0	80	20	0	0	0	73,3	26,7	0	0
Trombositopenia	0	60	40	0	0	0	66,7	33,3	0	0
Mual	0	60	40	0	0	0	46,7	53,3	0	0
Muntah	0	66,7	33,3	0	0	0	53,3	46,7	0	0
Kerontokan	0	53,3	46,7	0	0	0	46,7	53,3	0	0
Neuropati sensorik	0	73,3	26,7	0	0	0	66,7	33,3	0	0

volume tumor secara signifikan sebesar 39,08% dengan p 0,001 (<0,05). Kemoterapi TIP dapat menurunkan volume tumor secara bermakna sebesar 23,66% dengan p=0,009 (<0,05). Dengan demikian, kemoterapi kombinasi TP dapat menurunkan volume tumor lebih besar daripada kemoterapi dengan kombinasi TIP.

Berdasarkan jenis respon terapi, tidak ada perbedaan signifikan jenis respon terapi pada kedua kelompok pasien dengan nilai p 0,236 (> 0,05) (Tabel 3).

Hasil pemeriksaan CTC diperoleh hasil efek samping berupa kelelahan, anemia, leukopenia, trombositopenia, mual, muntah, kerontokan, dan neuropati sensori pada

grade 1 dan 2 untuk kedua kelompok. Pasien TP paling banyak mengalami efek samping berupa kelelahan pada grade 1 (86,7%) dan kerontokan pada grade 2 (46,7%). Pasien TIP paling banyak mengalami efek samping berupa leukopenia pada grade 1 (73,3%) dan kerontokan dan mual pada grade 2 masing-masing sebesar 53,3%.

Pembahasan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kemoterapi paclitaxel-carboplatin 300mg/m² (TP) memberikan respons baik dengan menurunkan volume tumor sebesar 39,08%, tingkat respon 86,7% dan level toksisitas

yang terjadi secara ringan (grade 1 & 2). Hasil sejalan pada penelitian di Jepang bahwa kemoterapi carboplatin-paclitaxel ditoleransi dengan baik dengan tingkat respons 67,9% pada pasien dengan kanker serviks berulang setelah radioterapi definitif.¹¹ 22 patients (73.3%) Penelitian di Cina kemoterapi kombinasi carboplatin-paclitaxel mampu menurunkan diameter tumor sebesar 2,46 cm.⁴ Paclitaxel carboplatin menjadi standar obat kemoterapi kanker serviks di RS di Bali karena mampu mengecilkan ukuran tumor, dan memiliki efek samping anemia yang rendah (anemia grade 1).⁵ Paclitaxel telah diakui sebagai salah satu agen sitotoksik paling aktif dengan efek samping yang paling umum yang dihasilkan oleh paclitaxel dan carboplatin adalah toksisitas hematologi.⁸

Hasil perbandingan dengan kombinasi regimen yang ditambahkan dengan ifosfamide dapat menurunkan volume tumor sebesar 23,66% dan tingkat respon 60%. Respon kedua kelompok tidak signifikan. Berbeda dengan penelitian ini, kombinasi paclitaxel, ifosfamide dan cisplatin mempunyai respon yang baik berkisar 78% setelah 6 siklus kemoterapi dalam lama perawatan 5 hari dibandingkan paclitaxel-cisplatin.⁸ Kombinasi kemoterapi dengan TIP juga dilaporkan menghasilkan tingkat respons yang tinggi dengan toksisitas yang dapat diterima untuk pasien dengan karsinoma serviks rekuren.⁹ Perbedaan hasil penelitian disebabkan karena pada penelitian ini hanya memakai siklus kemoterapi 3 hari bukan 5 hari dengan pertimbangan sesuai dengan protokol kemoterapi TIP di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo, mempersingkat masa perawatan, unit cost, infeksi nasokomial, paparan covid-19 dan drop out pada pasien.

Ifosfamid sebagian besar larut dalam cairan plasma, dan hanya sedikit yang terikat pada protein pembawa. Setelah injeksi intravena tunggal, waktu paruh eliminasi serum sekitar 4-8 jam. Ifosfamid dan siklofosfamid mengalami bioaktivasi oleh

sistem sitokrom P450, dan dimetabolisme melalui N-dechloroethylation menjadi chloroacetaldehyde (CAA).

Produk metabolisme tersebut memiliki efek neurotoksik dan nefrotoksik. Namun, ifosfamid diubah dalam jumlah yang lebih besar daripada siklofosfamid (45% vs 10%), sehingga lebih sering dikaitkan dengan efek neurotoksik. Efek samping ifosfamid disebabkan oleh metabolitnya di dalam tubuh. Toksisitas saluran urologi dan ginjal disebabkan oleh metabolit akrolein sedangkan neurotoksisitas disebabkan oleh CAA.¹²

Secara umum hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kemoterapi kombinasi paclitaxel-carboplatin dan kombinasi paclitaxel-carboplatin-ifosfamide mempunyai toleransi yang baik pada pasien dengan memberikan level toksisitas yang terjadi secara ringan (grade 1 dan 2). Kedua kelompok pasien mengalami efek samping berupa kelelahan, anemia, leukopenia, trombositopenia, mual, muntah, kerontokan, dan neuropati sensoris. Meskipun demikian, kombinasi paclitaxel-carboplatin menunjukkan toksisitas yang lebih rendah daripada kombinasi paclitaxel-carboplatin-ifosfamide dengan efek samping yang lebih rendah pada hasil CTC grade 2 sebesar 30,8% untuk kombinasi paclitaxel-carboplatin dan 40,8% untuk paclitaxel-carboplatin-ifosfamide.

Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa kombinasi paclitaxel dan carboplatin memiliki respon yang tidak jauh berbeda dengan kombinasi paclitaxel, carboplatin dan ifosfamid. Regimen tersebut masih dinyatakan sebagai regimen yang aman untuk pengobatan kemoterapi dengan kanker serviks stadium lanjut atau rekuren. Hal-hal yang dapat mengakibatkan perbedaan dengan penelitian lainnya disebabkan oleh beberapa faktor, yaitu: lamanya siklus kemoterapi, besar sampel, usia, status gizi, dan lama perawatan kemoterapi. Penelitian

berkaitan dengan efikasi dan tolerabilitas kemoterapi pada pasien dengan karsinoma serviks stadium lanjut dianggap layak dan efektif dalam pengobatan pasien karsinoma serviks stadium lanjut untuk meningkatkan angka survival. Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yaitu jumlah sampel yang terbatas, siklus kemoterapi 3 siklus, susah mencari sampel penelitian karena pandemi covid 19, harus dilakukannya follow up secara berkala dan berkesinambungan, guna mencegah terjadi pasien drop out.

Simpulan kemoterapi kombinasi paclitaxel-carboplatin dan kombinasi paclitaxel-carboplatin-ifosfamide mempunyai toleransi yang baik pada pasien dengan memberikan level toksisitas yang terjadi secara ringan (grade 1 dan 2). Kedua kelompok pasien mengalami efek samping berupa kelelahan, anemia, leukopenia, trombositopenia, mual, muntah, kerontokan, dan neuropati sensoris. Meskipun demikian, kombinasi paclitaxel-carboplatin menunjukkan toksisitas yang lebih rendah daripada kombinasi paclitaxel-carboplatin-ifosfamide pada hasil CTC grade 2.

Perlu adanya penelitian lanjutan dengan penambahan 3 siklus kemoterapi lagi untuk melihat respon kemoterapi secara maksimal.

Daftar Pustaka

1. GLOBOCAN. Global Cancer Data: GLOBOCAN 2018 [Internet]. 2018. Tersedia pada: <https://www.uicc.org/news/global-cancer-data-globocan-2018>
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Kanker Serviks. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran. Jakarta: Kementerian kesehatan Republik Indonesia; 2018.
3. Bermudez A, Bhatla N, Leung E. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. 2015;131:S88–95. Tersedia pada: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.06.004>
4. Shen Y, Yang L, Wang Z. Treatment of early bulky cervical cancer with neoadjuvant paclitaxel, carboplatin and cisplatin prior to laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *Oncol Lett*. 2012;3(3):641–5.
5. Noviyani R, Suwiyoga K, Lesmana I, Niruri R, Tunas K, Budiana AING. Differences of Tumor Masses and Hemoglobin Levels in Cervical Cancer Squamous Cell Type Patients Treated With Combination of Paclitaxel and Carboplatin Chemotherapy. *Bali Med J*. 2014;3(1):15.
6. Sannu A, Radha R, Voelcker G. Ifosfamide-Induced Malignancy of Ureter and Bladder. *Cureus*. 2017;9(8).
7. Voelcker G. Influence of the alkylating function of aldo-Ifosfamide on the anti-tumor activity. *Anticancer Drugs*. 2018;29(1):75–9.
8. Yang L, Guo J, Shen Y, Cai J, Xiong Z, Dong W, et al. Clinical efficacy and safety of paclitaxel plus carboplatin as neoadjuvant chemotherapy prior to radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for stage IB2-IIB cervical cancer. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(8):13690–8.
9. Choi HJ, Paik ES, Choi CH, Kim TJ, Lee YY, Lee JW, et al. Response to Combination Chemotherapy with Paclitaxel/Ifosfamide/Platinum Versus Paclitaxel/Platinum for Patients with Metastatic, Recurrent, or Persistent Carcinoma of the Uterine Cervix: A Retrospective Analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(7):1333–41.
10. Lapresa M, Parma G, Portuesi R, Colombo N. Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer: An update. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2015;15(10):1171–81.
11. Mabuchi S, Isohashi F, Okazawa M, Kitada F, Maruoka S, Ogawa K, et al. Chemoradiotherapy followed by consolidation chemotherapy involving

- paclitaxel and carboplatin and in FIGO stage IIIB/IVA cervical cancer patients. *J Gynecol Oncol.* 2017;28(1):1–13.
12. Budiana ING, Febiani M, Prayudi PKA. Drug-induced encephalopathy in cervical cancers with ifosfamide. *Neurol Spinale Med Chir.* 2020;3(1):16–20.