

FAKTOR PREDIKTOR KEGAGALAN KEMOTERAPI BLEOMYCIN, ETOPOSIDE DAN CISPLATIN PADA PASIEN DENGAN SEMINOMA TESTIS PENELITIAN KOHORT RETROSPEKTIF

Ida Bagus Putra Pramana¹, Lukman Hakim², Wahjoe Djatisoesanto², Sunaryo Hardjowijoto²

¹ Departemen Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Rumah Sakit Universitas Udayana, Badung, Indonesia

² Departemen Urologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Rumah Sakit dr. Soetomo Surabaya, Indonesia
Putrapramana0607@gmail.com

ABSTRAK

Di Amerika Serikat sekitar 8400 orang mengalami kanker testis dan 280 orang meninggal karena penyakit ini. *Germ cell* tumor meningkat diseluruh dunia. Di Amerika angka prevalensinya pada pasien usia 15 – 49 tahun meningkat dari 2,9 per 100.000 pada tahun 1975 menjadi 5,1 per 100.000 pada tahun 2004. Prevalensinya meningkat dari 55 % pada tahun 1973 menjadi 73 % pada tahun 2001. Insiden kasus *seminoma* lebih tinggi dibandingkan dengan *non-seminoma*. Untuk mengetahui faktor – faktor prediktor kegagalan kemoterapi *bleomycin*, *etoposide* dan *cisplatin* (BEP) pada pasien dengan *seminoma* testis yang mendapat terapi di Rumah Sakit dr Soetomo Surabaya. Penelitian ini merupakan penelitian kohort retrospektif. Karakteristik pasien seperti umur, stadium, kadar serum tumor *marker*, *adjuvant* kemoterapi, efek samping dari kemoterapi dan respon kemoterapi didapatkan dari rekam medis pasien di RSUD dr Soetomo Surabaya pada Januari 2008 – Desember 2015. Data dianalisis dengan deskriptif analitik, faktor faktor yang mempengaruhi kegagalan kemoterapi seperti patologi staging tumor (pT), penyebaran *regional lymph node* (N), metastasis (M), dan level serum tumor *marker* preoperatif seperti *Lactic Dehydrogenase* (LDH), *human chorionic gonadotrophin* (hCG), dan *Alpha-Fetoprotein* (AFP) dianalisis dengan menggunakan *Binary Logistic Regression*. Terdapat 55 pasien dengan *seminoma* testis dengan rata rata umur 32,43±13,3 tahun. Dari 55 pasien hanya 41 pasien yang hanya mendapat *adjuvant* kemoterapi BEP. Faktor faktor seperti pT, N dan M yang signifikan secara statistik sebagai faktor prediktor kegagalan kemoterapi. Pasien dengan staging pT3 dan pT4 memiliki 8,25 kali faktor resiko yang lebih besar dibandingkan pT1 dan pT2 untuk terjadinya kegagalan kemoterapi (OR=8,250, p=0,005 dan IK95%=1,87 – 36,38). Pasien dengan N2 dan N3 memiliki resiko 4,812 kali lebih besar untuk mengalami kegagalan kemoterapi dibandingkan N0 dan N1 (OR = 4,812, p=0,036, IK95% = 1,105 – 20,95). Pasien dengan M1 (M1a atau M1b) memiliki resiko 6,4 kali lebih besar mengalami kegagalan kemoterapi jika dibandingkan dengan M0 (OR = 6,40, p = 0,015, CI = 1,44 – 28,443). *Seminoma* testis merupakan tumor yang kemo-sensitif. Staging tumor primer (pT), *regional lymph nodes* (N) dan Metastasis (M) dapat digunakan sebagai faktor prediktor kegagalan kemoterapi pada pasien dengan *seminoma* testis.

Keywords : *Germ Cell Tumors*, *Testicular Seminoma*, Kemoterapi BEP.

Abstract

In United States of America about 8400 people had Testicular Cancer and 380 people died because of it. Germ Cell Tumor incidence is increasing around the world. In United States of America, its prevalence rate among patient with age 15 until 49 years old increased from 2,9 per 100.000 in 1975 became 5,1 per 100.000 in 2004. Prevalence rate of Testicular Tumor tend to increase, 55% in 1973 became 73% in 2001. The incidence rate of seminoma is higher than nonseminoma. The aim of this study was to determine predictor factors in chemotherapy failure with Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin (BEP) in patients with testicular seminoma that were managed in department of urology dr Soetomo General Hospital. This is a cohort retrospective study. The characteristic of patients such as age, stage, serum level of tumor markers, adjuvant therapy, side effect of chemotherapy, and patient's response to chemotherapy was obtained from medical records of Dr. Soetomo General Hospital in January 2008 to December 2015.

The data were analyzed with analytic descriptive, the chemotherapy failure predictors such as pathology primary tumor staging (pT), regional lymph nodes (N), metastasis (M), preoperative serum level of tumor markers such as Lactic Dehydrogenase (LDH), human chorionic gonadotrophin (hCG), and Alpha-Fetoprotein (AFP) were analyzed using Binary Logistic Regression. There were 55 patients with Testicular Seminoma with mean age $32,43 \pm 13,3$ years. From the 55 patients only 41 patients who received adjuvant BEP chemotherapy alone. Only 41 patients were analyzed using binary logistic regression. Staging pT, N and M were statistically significant BEP chemotherapy failure predictor factors. Patients with pT3 and pT4 had a 8,25 times higher risk factor compared to pT1 and pT2 in giving failure chemotherapy response (OR=8,250, $p=0,005$, dan 95% CI=1,87 – 36,38). Patients with N2 and N3 had a 4,81 times higher risk factor compared to N0 and N1 in giving failure chemotherapy response (OR = 4,812, $p=0,036$, 95% CI = 1,105 – 20,95). Metastasis (M) can be used as BEP chemotherapy failure predictor factor in patients with testicular seminoma. Patients with M1 (M1a or M1b) had a 6,40 times higher risk factor compared to M0 in giving failure chemotherapy response (OR = 6,40, $p = 0,015$, CI = 1,44 – 28,443). Testicular Seminoma is a chemosensitive tumor to BEP chemotherapy regimens. Staging primary tumor (pT), regional lymph nodes (N) and Metastasis (M) can be used as BEP chemotherapy failure predictor factors in patients with testicular seminoma.

Keywords: Germ Cell Tumors, Testicular Seminoma, BEP Chemotherapy.

PENDAHULUAN

Kasus malignansi atau keganasan pada testis dapat dibagi menjadi beberapa grup, 95 % kasus adalah *germ cell tumors* (GCTs). GCTs dibagi menjadi dua yaitu *seminoma* dan *non-seminoma* (NSGCT) yang memiliki perbedaan fisiologi penyakit dan pengobatan. Di Amerika Serikat, kanker testis merupakan salah satu penyakit kanker yang paling sering pada laki laki usia 20 – 40 tahun dan merupakan kanker tersering kedua pada laki laki usia 15 – 19 tahun setelah leukemia.^{1,4}

Dua pembagian utama dari kanker testis yaitu *seminoma* dan *non-seminoma germ cell tumors* (NSGCT) diantaranya *embryonal*, *teratoma*, *choriocarcinoma*, dan *mixed tumors*. Kanker testis lebih sering terjadi pada sisi kanan dibandingkan pada sisi kiri yang sesuai dengan peningkatan insiden *undescensus* testis pada sisi kanan. *Seminoma* klasik terdapat pada 85 % kasus pada pasien dengan *seminoma* dan paling sering terjadi pada dekade ke 4 dan 5 kehidupan.¹ Sebelum terapi kemoterapi dengan *cisplatin* ditemukan, angka kesembuhan pasien dengan GCTs adalah sebesar 5 -10%.

Saat ini pasien dengan GCTs memiliki *long term survival* sebanyak 80 – 90%.¹

Tujuan dari penelitian ini untuk menentukan faktor prediktor yang mempengaruhi kegagalan kemoterapi BEP pada pasien dengan seminoma testis.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian kohort retrospektif. Data berdasarkan umur, lokasi tumor, staging, kadar serum level tumor marker pre-operatif, *adjuvant* terapi dan respon kemoterapi didapat dari rekam medis di RSUD dr Soetomo Surabaya dari Januari 2008 – Desember 2015 dan dianalisis dengan SPSS 17.0. Pasien didiagnosis mengalami kanker testis berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi yang didapatkan dari tindakan pembedahan. Pasien mendapatkan kemoterapi BEP (*Bleomycin*, *Etoposide* dan *Cisplatin*) sebanyak 1 – 4 siklus, dengan dosis *bleomycin* 30 units IV perminggu pada hari ke 2,9 and 16, *etoposide* 100 mg / m² IV pada hari ke 1 - 5, and *cisplatin* 20 mg / m² IV pada hari ke 1-5 dengan interval 21 hari.

Respon kemoterapi dievaluasi berdasarkan kriteria *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours* (RECIST). Dikatakan *Complete Respon* (CR) hilangnya semua target *lesi*, semua pembesaran *lymph node*, yang berkurang menjadi < 10 mm. *Partial respon* (PR) paling sedikit terjadi penurunan ukuran paling sedikit 30 % dari diameter target *lesi*. *Progressive diseases* (PD) terjadi peningkatan 20 % dari diameter target *lesi* atau peningkatan 5 mm dari total diameter, dan adanya 1 atau lebih *lesi* baru. *Stable Disease* (SD) atau *no response* jika mengalami penurunan ukuran tapi tidak memenuhi kriteria PR atau peningkatan ukuran yang tidak memenuhi PD.

Berdasarkan klasifikasi 2009 TNM, staging dibagi menjadi 3 kategori, stage I, II dan III. Variable respon kemoterapi dibagi menjadi 2 kategori, dikatakan berhasil jika memenuhi kriteria *Complete response*, dianggap gagal jika *partial response*, *no response* atau *progressive response*. Staging primary tumor (pT) dibagi menjadi 2 grup, grup pertama pasien dengan pT3 dan pT4 dan grup kedua pasien dengan pT2 dan pT1. Staging *regional lymph node* (N) dibagi menjadi dua grup, grup pertama N3 dan N2 dan grup kedua N1 dan N0. Staging metastasis (M) dibagi menjadi dua grup M1 dan M0. Kadar AFP, β -hCG dan LDH dibagi menjadi 2 grup meningkat dan normal. Data dianalisis dengan deskriptif analisis, faktor prediktor kegagalan kemoterapi seperti *primary*

tumor staging (pT), *regional lymph nodes* (N), metastasis (M), preoperative serum level of tumor *markers* seperti *Lactic Dehydrogenase* (LDH), *human chorionic gonadotrophin* (hCG), dan *Alpha-Fetoprotein* (AFP) dianalisis dengan *Binary Logistic Regression* dan kami mendapatkan *odds ratio* (OR), *p value* dan 95 % *Confidence Interval* (CI), dikatakan bermakna secara statistik jika $p < 0,05$.

HASIL

Terdapat 55 pasien dengan *seminoma* testis dengan rata rata umur 32.43 ± 13.3 tahun. Lokasi dari tumor paling sering terjadi pada testis sebelah kanan yang terjadi pada 30 pasien (54,5 %). Sebanyak 14 pasien (25,5%) memiliki riwayat UDT. Berdasarkan staging TNM pasien dengan staging pT3 sebanyak 25 pasien (45,5%), pT4 sebanyak 13 pasien (23,6%), pT2 sebanyak 12 pasien (21,8 %) dan pT1 sebanyak 5 pasien (9,1%). Pada staging *regional lymph node* (N), N3 terjadi pada sebanyak 29 pasien (52,7%), N0 17 pasien (30,9%), N2 sebanyak 5 pasien (9,1%) dan N1 4 pasien (7,3%). Staging metastasis (M), didapatkan M0 sebanyak 33 pasien (60%) M1b pada 12 pasien (21,8%) dan M1a pada 10 pasien (18,2%). Berdasarkan parameter serum tumor *marker* (S), pasien dengan S2 sebanyak 28 pasien (50,9%) diikuti S1 sebanyak 10 pasien (18,2 %) dan S0 sebanyak 12 pasien (21,8%) dan S3 sebanyak 5 pasien (9,1%). (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik pasien dengan *seminoma* testis.

Karakteristik		Jumlah	(%)
Jumlah Total		55 pasien	
Umur (rata rata) Tahun		$32,43 \pm 13,3$	
Lokasi Tumor	Testis kanan	30	54,5
	Testis Kiri	21	38,2
	<i>Intraabdominal</i>	4	7,3

Faktor Resiko	UDT	14	25,5
	Tidak diketahui	41	74,5
Staging <i>primary</i> tumor (pT)	pT 1	5	9,1
	pT 2	12	21,8
	pT 3	25	45,5
	pT 4	13	23,6
Staging <i>regional lymph node</i> (N)	N0	17	30,9
	N1	4	7,3
	N2	5	9,1
	N3	29	52,7
Staging Matastasis (M)	0	33	60
	1a	10	18,2
	1b	12	21,8
Serum Tumor Marker (S)	S0	12	21,8
	S1	10	18,2
	S2	28	50,9
	S3	5	9,1

UDT : *Undensensus Testis*

Pada kategori staging grup, 16 pasien (29,1%) dengan stage I, 6 pasien (10,9%) dengan stage II dan 33 pasien (60,0%) dengan stage III. *Adjuvant* terapi yang paling banyak diberikan adalah kemoterapi BEP pada 41 pasien (74,5%), BEP dan *radioterapi* pada 8 pasien (14,5%) dan pasien yang hanya mendapat *radioterapi* 1 pasien (1,8%). (Tabel 2)

Dari penelitian ini, terdapat 20 pasien (36,4%) pasien dengan *complete response* setelah pemberian kemoterapi, 19 pasien (34,5%) dengan *partial response*, 6 pasien (10,9%) dengan *no response* atau *stable diseases*, dan 2 pasien (3,6%) dengan *progressive response*. (Tabel 2).

Tabel 2. Karakteristik pasien dengan *seminoma* testis.

Karakteristik		(N)	(%)
Stage	Stage I	16	29,1
	Stage II	6	10,9
	Stage III	33	60,0
<i>Adjuvant therapy</i>	BEP	41	74,5
	BEP + <i>Radioterapi</i>	8	14,5
	<i>Carboplatin</i>	1	1,8
	<i>Lost to follow up</i>	4	7,2
	<i>Radioterapi</i>	1	1,8
Respon Kemoterapi	<i>Complete Response</i>	22	40,0
	<i>Partial Response</i>	19	34,5
	<i>No Response</i>	6	10,9
	<i>Progressive</i>	2	3,6
	<i>Lost to follow up</i>	6	10,9

Dari 55 pasien hanya 41 pasien yang mendapat *adjuvant* kemoterapi BEP sebagai modalitas utama terapi,

sehingga hanya 41 pasien yang dianalisis dengan menggunakan *binary logistic regression*. (Tabel 3)

Tabel 3. Karakteristik pasien dengan *seminoma* testis yang hanya mendapat *adjuvant* kemoterapi BEP.

Karakteristik		Jumlah	(%)
		41 pasien	100%
Umur (rata rata) Tahun		31,62±13,5	
Lokasi Tumor	Testis Kanan	24	58,5
	Testis Kiri	14	34,1
	<i>Intraabdominal</i>	3	7,3
Faktor Resiko	UDT	12	29,3
	Tidak diketahui	29	70,7
Staging <i>primary</i> tumor (pT)	pT 1	4	9,8
	pT 2	9	22,0
	pT 3	19	46,2
	pT 4	9	22,0
Staging <i>regional lymph node</i> (N)	N0	9	22,0
	N1	2	4,9
	N2	5	12,1
	N3	25	61,0
Staging Matastasis (M)	0	22	53,7
	1a	9	22,0
	1b	10	24,3
Serum Tumor Marker (S)	S0	8	19,5
	S1	7	17,1
	S2	24	58,5
	S3	2	4,9

Jumlah pasien yang mengalami peningkatan LDH sebanyak 26 pasien (63,4%). Rata rata peningkatan konsentrasi LDH adalah $1039,1 \pm 609,5$ U/l. Peningkatan AFP terjadi pada 11 pasien (26,8%) dan normal pada 30 pasien (73,2%). Rata rata peningkatan AFP adalah sebesar $553,1 \pm 303,7$ mIU/mL. Kadar hCG

meningkat pada 16 pasien (39,1%) dan kadar normal terdapat pada 25 pasien (60,9%). Rata rata peningkatan hCG $384,06 \pm 321,6$ ng/mL (Tabel 4).

Keluhan yang dominan selama pemberian kemoterapi adalah mual muntah dan *alopecia*. Total 37 pasien (90,2%) mengeluh mual dan muntah selama pemberian kemoterapi, 41 pasien (100%) mengeluhkan *alopecia* (Tabel 5).

Dengan menggunakan *paired T Test* membandingkan hasil laboratorium darah pre dan post kemoterapi terjadi penurunan yang signifikan dari *leukosit, neutrophils, trombosit* dan *hemoglobin* ($p = 0,001$ and $p = 0,032$). (Tabel 6)

Staging pT, N dan M bermakna secara statistik sebagai faktor prediktor kegagalan kemoterapi BEP. Pasien dengan pT3 dan pT4 memiliki resiko 8,25 kali lebih besar untuk mengalami kegagalan kemoterapi dibandingkan pT1 dan pT2 (OR=8,250, $p=0,005$, dan 95%CI=1,87 – 36,38). Pasien dengan N2 dan N3 memiliki resiko 4,81 kali lebih besar untuk mengalami kegagalan kemoterapi dibandingkan dengan N0

dan N1 (OR = 4,812, $p=0,036$, 95%CI = 1,105 – 20,95). Metastasis (M) dapat digunakan sebagai faktor prediktor kegagalan kemoterapi BEP, pasien dengan M1 (M1a atau M1b) memiliki resiko 6,4 kali lebih besar untuk mengalami kegagalan kemoterapi BEP dibandingkan pasien dengan M0 (OR = 6,40, $p = 0,015$, CI = 1,44 – 28,443). Sedangkan kadar tumor *marker preoperative* seperti LDH (OR=0,79, $p = 0,73$ 95%CI = 0,21 – 2,94), hCG (0,682. $p= 0,571$ 95%CI = 0,181 – 2,567), and AFP (OR= 0,29, $p= 0,153$ 95%CI=0,053 – 1,58) secara statistik tidak bermakna sebagai fakto prediktor kegagalan kemoterapi BEP. (Tabel 7)

Tabel 4. Kadar Serum Tumor *Marker* Pasien Dengan *Adjuvant* Kemoterapi BEP

Serum Tumor <i>Marker</i>	Kategori	N	(%)	Rata Rata	SD
LDH	Normal	15	36,6		
	Meningkat	26	63,4	1039,1	±609,5
AFP	Normal	30	73,2		
	Meningkat	11	26,8	553,1	±303,7
hCG	Normal	25	60,9		
	Meningkat	16	39,1	384,06	±321,6

Tabel 5. Efek Samping Kemoterapi yang Dikeluhkan Pasien

No.	Efek samping	Jumlah (N)	(%)
1	Mual dan Muntah	37	90,2
2	<i>Alopecia</i>	41	100
3	<i>Tinitus</i>	4	9,7
4	<i>Utikaria</i>	1	2,4
5	Gangguan BAB	8	19,5

Tabel 6. Efek Samping Kemoterapi Berdasarkan Hasil Pemeriksaan Darah

No	Efek Samping	N	(%)	Rata rata	SD	p
1	<i>Leukopenia</i>	21	52,2	3057	±773,02	0,001
2	<i>Neutropenia</i>	21	52,5	1,019	±0,278	0,001
3	<i>Thrombocytopenia</i>	15	37,5	99600	±18699	0,001
4	<i>Anemia</i>	4	10	9,125	±0,236	0,032

Tabel 7. Analisis *Multivariate* dengan *Binary Logistic Regression*. Pasien yang mendapat adjuvant kemoterapi BEP.

No	Faktor Prediktor		Respon Kemoterapi		OR	p	95% CI
			<i>Partial/No Respon/ Progressive</i>	<i>Complete Respon</i>			
1	pT	T3 dan T4	22	6	8,250	0,005*	1,87 – 36,38
		T1 dan T2	4	9			
2	N	N2 dan N3	22	8	4,812	0,036*	1,105 – 20,95
		N0 dan N1	4	7			
3	M	M1	16	3	6,40	0,015*	1,44 – 28,44
		M0	10	12			
4	hCG	meningkat	11	5	0,682	0,571	0,181 – 2,567
		Normal	15	10			
5	AFP	Meningkat	19	2	0,29	0,153	0,053 – 1,58
		Normal	17	13			
6	LDH	Meningkat	17	9	0,79	0,73	0,21 – 2,94
		Normal	18	6			

CI = *Confidence Interval*, * signifikan jika $p < 0,05$

Diskusi

Kanker Testis sering dijumpai pada laki laki usia 15 – 35 tahun¹. *Seminoma* testis paling sering terjadi pada dekade ke 4 kehidupan, sedangkan *non-seminoma* sering terjadi pada dekade ke 3 kehidupan². Insidennya jarang terjadi pada laki laki usia dibawah 15 tahun atau usia lebih dari 60 tahun. Angka prevalensinya pada anak anak adalah 0,5 – 2,0 per 100.000 populasi⁴. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian dimana didapatkan rata rata umur dari 55 pasien dengan *seminoma* testis adalah 32.43 ± 13.3 tahun.

Kanker testis sering terjadi pada sisi sebelah kanan dibandingkan kiri, hal ini sesuai dengan angka kejadian *undensensus* testis (UDT) lebih sering terjadi pada sisi sebelah kanan. Sebanyak 7 – 10 % kasus kanker testis memiliki riwayat UDT, *seminoma* testis merupakan jenis yang paling sering muncul. Pasien dengan UDT memiliki resiko 4 – 6 kali lebih tinggi untuk terjadinya kanker testis. Resikonya semakin meningkat jika testis berada di *intraabdomen* (1 dari 20 kasus) dan resikonya semakin rendah jika testis terletak di *inguinal* (1 dari 80 kasus)⁴.

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan 30 pasien (54,5%) dengan *seminoma* testis sebelah kanan. Dan 14 pasien (25,5%) dengan riwayat UDT sedangkan 4 pasien (7,3 %) dengan riwayat testis *intraabdominal*.

Walaupun AFP pada masa fetus meningkat tinggi, tetapi setelah usia 1 tahun kadar AFP akan menurun⁴. AFP tidak akan meningkat pada *pure seminoma* atau *choriocarcinoma*¹. Peningkatan hCG tidak terjadi pada *pure embryonal cell carcinoma*, karena kanker ini tidak mengandung *syncytiotrophoblast*, peningkatan AFP pada *pure embryonal cell carcinoma* adalah jarang kecuali jika terdapat komponen *yolk sac tumor*². Banyak jenis tumor yang merupakan kombinasi dari berbagai tumor atau disebut *mixed tumor*, yang biasanya terdiri dari *embryonal cell carcinoma*, *seminoma*, *yolk sac*, *teratoma* atau *syncytiotrophoblast*. Berdasarkan tipe selnya AFP biasanya meningkat pada *yolk sac tumor* dan hCG meningkat jika ada komponen *syncytiotrophoblast*². AFP biasanya meningkat pada *yolk sac tumor*. Level serum tumor marker merupakan hal penting dalam menentukan diagnosis

(sebelum *orchidectomy*) dan prognosis. (setelah *orchidectomy*). hCG meningkat pada 7% kasus pasien dengan *seminoma* selama perkembangan dari penyakitnya. LDH merupakan tumor *marker nonspesifik* konsentrasinya meningkat sesuai dengan volume tumor².

Seminoma testis merupakan kanker yang sensitif terhadap kemoterapi *platinum-based*. Data yang ada saat ini menunjukkan peningkatan serum hCG sering terjadi pada *seminoma* testis yang sudah mengalami metastasis. Massa *residual* sering terjadi setelah pengobatan kemoterapi pada stadium lanjut. *Seminoma* testis sangat *chemo-responsif* dimana massa tumor akan sangat berkurang dibandingkan dengan *non-seminoma* testis. Pada kasus *seminoma* testis, jika terdapat *residual mass* pada *regional lymph node* setelah dikemoterapi memiliki kemungkinan massa tersebut berupa jaringan *nekrotik*⁵.

Pada stadium IIA/B *seminoma* testis, radioterapi memberikan hasil yang baik, mayoritas akan sembuh dengan hanya pemberian radioterapi. Kemoterapi adalah terapi pilihan untuk *seminoma* testis stadium IIC⁷.

Ukuran tumor sangat berkorelasi dengan staging pT. Pada *advanced seminoma* yang telah mendapat kemoterapi memberikan *outcome* 3 tahun survival rate sebesar 96 % dan 5 tahun *overall survival rate* sebesar 92 %¹⁰.

Penyebab *neutropenia*, *leukopenia* dan *thrombocytopenia* adalah akibat dari *etoposide* dan *cisplatin* karena menyebabkan penekanan dari sumsum tulang untuk memproduksi *leukosit* dan *thrombosit*⁶. *Alopecia* adalah efek samping yang sering muncul akibat dari pemberian *bleomycin* dan *etoposide*, hal ini terjadi karena obat-obatan kemoterapi memblok *absorpsi selular* pada *folikel* rambut sehingga mengganggu pertumbuhan rambut⁸.

Pasien yang mengalami kegagalan kemoterapi dikarakteristikan dengan ukuran tumor dan serum tumor *marker*. Penelitian sebelumnya membandingkan kadar tumor *marker* AFP dan hCG pada pasien dengan *non-seminoma* testis, penelitian tersebut menunjukkan kadar tumor *marker* sebelum dimulainya kemoterapi dapat digunakan sebagai faktor prediktor dalam kegagalan kemoterapi ($p < .0001$)⁹.

Penurunan serum tumor *marker* selama kemoterapi dapat digunakan sebagai faktor prognosis pasien dengan kanker testis¹⁰. Pasien dengan *pure seminoma* testis tidak memerlukan reseksi dari *residual* tumor karena 97 % massa *residual* tersebut biasanya berupa jaringan *nekrotik*¹¹. Staging pT dan perluasan tumor ke *rate* testis merupakan salah satu faktor prognosis penting terjadinya *relapse* pada pasien dengan stage I *seminoma* testis yang mendapat pilihan terapi dengan *surveillance* (HR = 2, 95% CI = 1.3 to 3.2)¹². Pada penelitian lain pasien dengan usia kurang dari 34 tahun memiliki kemungkinan 26% untuk mengalami progresifitas penyakit dalam 5 tahun, dan berkurang 10 % pada pasien yang mengalami kanker testis diusia 34 tahun¹³.

Peningkatan kadar hCG dan LDH merupakan faktor prognosis untuk terjadinya *relaps* dan kematian pada pasien dengan *seminoma* testis stadium lanjut (RR = 1.8 $p = 0.04$) dan (RR = 2.6 $p = 0.05$)¹⁵.

SIMPULAN

Seminoma testis merupakan kemosensitif terhadap *regimen* kemoterapi BEP. Staging dari *primary* tumor (pT), *regional lymph node* (N) dan Metastasis (M) dapat digunakan sebagai faktor prediktor kegagalan kemoterapi pada pasien dengan *seminoma* testis. Pasien dengan pT3 dan pT4 memiliki resiko lebih besar mengalami kegagalan

kemoterapi dibandingkan dengan pT1 dan pT2. Pasien dengan N2 dan N3 memiliki resiko lebih besar mengalami kegagalan kemoterapi dibandingkan dengan N0 dan N1 dan pasien dengan M1 (M1a atau M1b) memiliki resiko kegagalan kemoterapi lebih besar jika dibandingkan M0. Sedangkan kadar tumor *marker preoperative* seperti LDH, hCG dan AFP tidak bermakna secara statistik sebagai faktor prediktor kegagalan kemoterapi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Andrew Cramer and Mike B Siroky : *Neoplasma of the Genitourinary Tract. Handbook of Urology. 3rd ed.* Lippincott williams & wilkins; Chap 15; 2004; 249 – 299.
2. Albers P, Alberth P, Algaba F et al. Guideline of Testicular Cancer. *Guideline of European Urology Association*; Chap 11; 2015; 50 – 86.
3. Ade IM, Hardjowijoto S. Profile of Testicular Cancer in Soetomo Hospital Surabaya. 2015
4. Jerome P Richie and Graeme S steele : *Neoplasma of the Testis. Campbell – Walsh Urology. 10th ed.* Elsevier; Chap. 31; 2012; 832-891
5. Peckhman M J, Horwich A, Hendry W F. Advanced seminoma : Treatment with cis-platinum-based combination chemotherapy or caboplatin (JM8). *Br. J. Cancer. United Kingdom.* 1995;52:7-3.
6. Li Xiong Y, Coucke P, Qian Tu N et al. *Clinical Characteristic, prognosis, and Treatment of Pelvic Cryptorchid Seminoma.* *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1997;(38):351-357.
7. Chung P, Gospodarowicz MK, Panzarella T et al. Stage II Testicular seminoma : Patterns of Recurrence and outcome of Treatment. *European Urology Journal.* June 2004;45(6):754-760.
8. J.A Christian et al. Intensive induction Chemotherapy with CROP/BEP in Patient with poor prognosis Germ Cell Tumor. *Journal of clinical Oncology.* 2003;(21):871-877.
9. Wit DR, Sylvester R, Tsitsa C et al. Tumor marker concentration at the start of chemotherapy is a stronger predictor of treatment failure than marker half-life: a study in patients with disseminated non-seminomatous testicular cancer randomized controlled trial. *Br J Cancer.* 1997;75(3):432-435.
10. Mazumdar M, Bajorin DF, Bacik J, et al. Predicting outcome to chemotherapy in patients with germ cell tumours : the value of the rate of decline of human chorionic Gonadotropin and alpha-Fetoprotein during therapy. *Journal of clinical oncology.* 2001;19(9):2534 – 2541.
11. Albers P, weissbach L, Krege S et al. Prediction of necrosis after chemotherapy of advanced germ cell tumors : results of a prospective multicenter trial of the german testicular cancer study group. *The Journal of Urology.* 2004;17(5):1835-1838.
12. Warde P, Specht L, Horwich A et al. Prognostic factor for relapse in stage I seminoma managed by surveillance : A Pooled Analysis. *Journal of clinical oncology.* 2002; 20(22): 4448-4452.
13. Warde P, Gospodarowicz M K, Panzarella T et al. Stage I testicular seminoma : results of adjuvant irradiation and surveillance. *Journal of clinical Oncology.* September. 1995; 13(9) : 2255-2262.
14. Hoskin P, Dilly S, Easton D et al. Prognostic factor in stage I non-seminomatous germ-cell testicular tumours managed by orchiectomy and surveillance: implication for adjuvant chemotherapy. *Journal of*

- clinical oncology. July 1996;4(7):
1031-1036.
15. Mencil PJ, Motzer RJ, Mazumdar M
ett all. Advanced Seminoma :
Treatment results, survival and
prognostic factor in 142 patients.
Journal of Clonical
Oncology. January 1994; 12(1): 120-
126.