



# Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Evidence Based Case Report

## Hubungan antara Perilaku Merokok dengan Kejadian Mukositis Berat pada Pasien Keganasan Kepala dan Leher yang Menjalani Radioterapi

Adhi M.P.P.<sup>1</sup>, A. Darmadi H.<sup>1</sup>, Candra A.N.<sup>1</sup>, Dede S.F.<sup>1</sup>, Franky S.<sup>1</sup>, Mahesa A.<sup>1</sup>, M. Yudistira<sup>1</sup>, N. Angela<sup>2</sup>, W. Djaali<sup>2</sup>, G. Ben P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departemen Radioterapi RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

<sup>2</sup>Departemen Akupuntur Medik RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Informasi Artikel:

Diterima Desember 2017

Disetujui Januari 2018

Alamat Korespondensi:

dr. A. Darmadi H dkk.

E-mail:

onkrad20@gmail.com

### Abstrak/Abstract

**Tujuan:** Mukositis akibat radiasi adalah reaksi yang paling mengganggu yang terjadi ketika pasien kanker kepala leher menjalani radiasi. Telah diketahui bahwa merokok dapat mengganggu aktivitas sitotoksik *Natural Killer cells* dengan meningkatkan produksi sitokin pro-inflamasi dan proliferasi sel T terhadap mitogen. Kasus berbasis bukti ini mengevaluasi dampak riwayat merokok sebelumnya terhadap kejadian mukositis pada pasien kanker kepala leher yang menjalani pengobatan radiasi.

**Metode:** Pencarian bukti-bukti dari literatur dilakukan di PubMed dan EBSCOhost. Seluruh penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dinilai aspek validitas, kepentingan dan aplikabilitasnya dengan menggunakan kuesioner penilaian kritis dari *Oxford Center of Evidence-Based Medicine*

**Hasil:** Dari 104 penelitian yang sudah ditemukan, 6 penelitian dipilih untuk ditelaah lebih lanjut. Hanya terdapat satu studi, Tao dkk., yang menunjukkan hubungan yang signifikan antara riwayat merokok dan reaksi mukosa oral akibat radiasi meskipun dengan Interval Kepercayaan yang rendah (1.258-58.23). Lima penelitian lainnya gagal menunjukkan hubungan yang signifikan.

**Kesimpulan:** Tidak ada penelitian yang menunjukkan dampak riwayat merokok sebelumnya dengan kejadian mukositis pada pasien kanker kepala leher yang menjalani radiasi. Namun, lima dari enam penelitian menunjukkan insiden mukositis yang lebih tinggi pada kelompok pasien yang memiliki riwayat merokok sebelumnya.

**Kata kunci:** mukositis akibat radiasi, radioterapi, EBCR, merokok

**Objective:** Radiation induced mucositis is the most troublesome reaction that occurs during radiation treatment for head and neck cancer patients. It is well known that smoking may interfere the cytotoxic activity of Natural Killer cells by increasing the production of pro-inflammatory cytokines and T cells proliferation against mitogen. This evidence-based case evaluates the impact of previous smoking history on mucositis in head and neck cancer patients who undergo radiation treatment.

**Methods:** Literature searching was conducted in PubMed and EBSCOhost to find the available evidence. All studies that met the inclusion and exclusion criterias are assessed for its validity, importance, and applicability aspect using critical appraisal questionnaire from Oxford Center of Evidence-Based Medicine.

**Results:** From 104 studies found, 6 studies were selected for further appraisal. There is only one study, Tao et al., showing a significant relation between smoking history and radiation-induced oral mucosal reaction although with low Confidence Interval (1.258 - 58.23). Five other studies failed to show a significant relation, respectively.

**Conclusions:** There are no studies showing the impact of previous smoking history on mucositis in head and neck cancer patients who undergo radiation treatment. However, five out of six studies showed a higher incidence of severe mucositis in group of patients who have previous smoking history.

**Keywords:** radiation induced mucositis, radiotherapy, EBCR, smoking

Hak Cipta ©2018 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

## PENDAHULUAN

Keganasan kepala dan leher mencakup 3–4 % dari keseluruhan insidens keganasan di dunia, dengan angka kematian sekitar 60% dari keseluruhan kasus.<sup>1</sup> Radioterapi merupakan salah satu modalitas yang dapat digunakan pada pengobatan keganasan kepala dan leher. Dampak dari radioterapi tidak hanya merusak sel kanker, namun juga merusak sel sehat, termasuk sel yang melapisi sistem pencernaan dan mukosa. Efek samping yang paling sering terjadi dan sangat mengganggu pasien yang menjalani radiasi kepala dan leher adalah mukositis, dengan angka kejadian mendekati 100%.<sup>2</sup>

Mukositis terjadi akibat hilangnya sel epitel skuamosa karena cedera sel induk mukosa dan penghambatan proliferasi sel transit yang berakibat kepada penurunan jumlah sel epitel secara bertahap.<sup>3</sup> Mukositis dapat mengakibatkan nyeri menelan yang berdampak buruk pada status nutrisi pasien dan akhirnya menurunkan kualitas hidup pasien. Tingkat keparahan mukositis dipengaruhi oleh dosis harian dan kumulatif terapi radiasi, volume jaringan yang diradiasi, radiasi konkuren, kemoterapi dan rokok.

Merokok diketahui memiliki efek penekanan sistem imun pada jaringan lokal dengan menginduksi sitokin pro-inflamasi dan senyawa kimia yang mensupresi pengenalan antigen asing, khususnya antigen asing di mukosa sistem gastrointestinal dan sistem pernapasan.<sup>4</sup> Paparan jangka panjang terhadap nikotin dan tembakau menyebabkan sel T tidak responsif akibat efek immunosupresif terhadap limfosit.<sup>5</sup> Rokok dapat mengganggu aktivitas sitotoksik dari sel *natural killer*, meningkatkan produksi sitokin pro-inflamasi, dan proliferasi sel T terhadap mitogen.<sup>6,7</sup> Selama ini belum banyak penelitian mengenai efek merokok terhadap kejadian mukositis berat pada pasien yang menjalani radiasi. Oleh karena itu, melalui studi ini penulis mencoba menjawab apakah merokok berhubungan dengan kejadian mukositis berat pada pasien keganasan kepala dan leher yang menjalani radioterapi.

## SKENARIO KLINIS

Tuan M, usia 50 tahun, seorang perokok berat selama kurang lebih 35 tahun, didiagnosa kanker nasofaring stadium III. Saat ini tuan M sedang menjalani pengobatan radiasi di Departemen Radioterapi RSCM, fraksi ke-8 dari 35 kali radiasi. Ketika kontrol di poliklinik, tuan M mengeluhkan bahwa terdapat beberapa sariawan di dalam rongga mulutnya, dan hal tersebut sangat mengganggu karena nyeri. Tuan M mengaku

masih merokok 1 bungkus rokok setiap hari. Dokter ingin mencari tahu apakah merokok selama radiasi dapat berhubungan dengan kejadian sariawan berat di mulutnya saat ini?

## METODE

Pada pencarian literatur penulis menggunakan dua database, yaitu: Pubmed dan EBSCOhost. Pencarian dilakukan menggunakan kata kunci “head and neck cancer” dan “radiotherapy” dan “smoking” dan “toxicity” atau “mucositis”. Kriteria inklusi terdiri dari: (1) studi dalam bahasa Inggris atau Indonesia, (2) penelitian pada manusia, (3) penelitian membahas rokok sebagai faktor risiko yang memengaruhi kejadian toksisitas, (4) desain studi meta-analisis, *systematic review*, kohort, uji klinis dan kasus kontrol. Kriteria eksklusi adalah studi yang tidak membahas mukositis sebagai toksisitas. Seluruh studi ditelaah oleh minimal dua orang untuk menilai aspek *validity*, *importance*, dan *applicability* untuk masing-masing studi.

## HASIL

Ditemukan 104 studi menggunakan kata kunci yang ditentukan. (lihat Tabel 1).

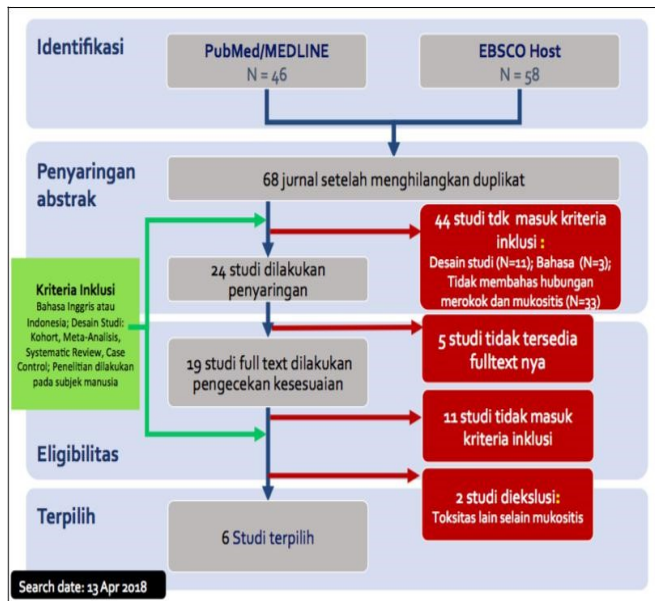
**Tabel 1.** Hasil Pencarian dari PubMed dan EBSCOhost

Database	Strategi Pencarian	Hasil Pencarian Terpilih	Studi
PubMed	((("mucositis"[MeSH Terms] OR ("stomatitis"[MeSH Terms] OR "stomatitis"[All Fields] OR "Mucosal reaction"[All Fields] OR "Mucosal inflammation"[All Fields] OR "Oral Mucositis"[All Fields] OR "Toxicity"[All Fields] AND ("smoking"[MeSH Terms] OR "Cigarette"[All Fields] OR "Tobacco"[All Fields])) AND ("radiotherapy"[Subheading] OR "radiotherapy"[All Fields] OR "radiotherapy"[MeSH Terms]) OR "radiation therapy"[All Fields] OR "external beam radiotherapy"[All Fields] OR "external radiation"[All Fields] OR "radiotherapy"[MeSH Terms]) AND ("Head and neck cancer"[All Fields] OR "Head and Neck Neoplasms"[Mesh] OR ("neoplasms"[MeSH] OR "neoplasms"[All Fields] OR "malignant"[All Fields] AND "neoplasm"[All Fields]) OR "malignant neoplasm"[All Fields]) AND ("Paranasal Sinuses"[MeSH] OR "Pharynx"[MeSH] OR "Oropharynx"[MeSH] OR "Nasopharynx"[MeSH] OR "Hypopharynx"[MeSH] OR "Larynx"[MeSH]))))	46	4
EBSCOhost	(Mucositis OR Stomatitis OR "Mucosal reaction" OR "Mucosal inflammation" OR "Oral Mucositis" OR "Toxicity" ) AND ( "Smoking" OR "Cigarette" OR "Tobacco" ) AND ( "Radiotherapy" OR "radiation therapy" OR "external beam radiotherapy" OR "external radiation" ) AND ( ( "Head and neck cancer" ) OR ( ( "neoplasms" OR "malignant" AND "neoplasm" ) OR "malignant neoplasm" ) AND ( "tongue" OR "gingiva" OR "mouth floor" OR "Palate" OR "Palatine Tonsil" OR "Lip" OR "Pyrimiform Sinus" OR "Nasal Cavity" OR "Salivary Gland" OR "Paranasal Sinuses" OR "Pharynx" OR "Oropharynx" OR "Nasopharynx" OR "Hypopharynx" OR "Larynx" ) ) )	58	2

Berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, didapatkan enam studi terpilih untuk menjawab pertanyaan penelitian (lihat Gambar 1). Pada Tabel 2. dapat dilihat bahwa seluruh studi memenuhi aspek *validity* ketika dilakukan telaah kritis. Kemudian studi-studi tersebut dinilai aspek *importance* dan *applicability*-nya.

Tao dkk.<sup>8</sup> menggunakan desain studi kohort retrospektif, melakukan analisis univariat dan multivariat. Kedua analisis tersebut mendapatkan hasil yang signifikan (nilai p = 0,024 dan 0,028). Pada analisis multivariat,

riwayat merokok memiliki dampak yang cukup besar terhadap tingkat keparahan mukositis (OR multivariat 8,652, IK 95%, 1,258 sampai dengan 58,23). Tingkat keparahan mukositis dinilai menggunakan kriteria *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG). Meskipun studi ini memiliki jumlah sampel yang sedikit, karakteristik dasar kedua kelompok studi sama.



**Gambar 1.** Skema strategi pencarian

Vatca dkk.<sup>9</sup> menggunakan desain kohort restrospektif. Pada studi ini peneliti menilai dampak perilaku merokok dan *Human papillomavirus* (HPV) terhadap tingkat keparahan mukositis. Penilaian mukositis menggunakan kriteria *Common Terminology Criteria for Adverse Event* (CTCAE). Pada hasil didapatkan OR sebesar 2,7 (IK 95%, 1,03 sampai dengan 7,09, nilai  $p = 0,044$ ) pada pasien yang tidak merokok.

Pryor dkk.<sup>10</sup> menggunakan desain studi kohort retrospektif. Didapatkan hasil bahwa tidak terdapat hubungan antara subjek perokok lebih dari 60 *pack-years* dengan perokok kurang dari 60 *pack-years* terhadap kejadian cheilitis (OR 2,93, IK 95%, 0,71 sampai dengan 12,11) dan anterior stomatitis > grade 3 (OR 2,71, IK 95%, 0,73 sampai dengan 10,04).

Zevallos dkk.<sup>11</sup> menggunakan penelitian kohort prospektif. Studi ini membandingkan subjek yang berhenti merokok tepat sebelum menjalankan radioterapi dengan yang terus merokok terhadap terjadinya mukositis berat. Dari penelitian ini didapatkan bahwa kejadian mukositis lebih parah pada kelompok yang masih merokok (RR 1,9), namun hasil yang didapatkan tidak signifikan secara statistik (IK 95%, 0,81 sampai dengan 4,63, nilai  $p = 0,13$ ).

Szeszko dkk.<sup>12</sup> menggunakan desain kohort prospektif. Studi ini membandingkan kejadian mukositis berat berdasarkan kriteria RTOG pada kelompok yang berhenti merokok tepat sebelum memulai terapi radiasi (42%) dan yang tetap merokok (46%). Tidak ada perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok dengan nilai  $p = 0,71$ . Variabel yang signifikan terhadap kejadian mukositis berat antara lain lokasi kanker, kombinasi dengan kemoterapi, teknik radiasi, serta riwayat operasi.

Chen dkk.<sup>13</sup> menggunakan desain penelitian kohort retrospektif. Tingkat keparahan mukositis dinilai menggunakan kriteria RTOG. Dari penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara yang masih merokok (55%) dengan yang sudah berhenti merokok (60%) terhadap kejadian mukositis akut ( $p = 0,074$ ). Akan tetapi bermakna terhadap kejadian toksisitas lambat (nilai  $p = 0,01$ ). Dalam hal ini, toksisitas lambat yang ditemukan antara lain fibrosis berat, edema laring, disfagia, trismus, osteoradionekrosis, brachial pleksopati dan fistula.

Setelah melakukan telaah terhadap enam studi di atas, penulis tidak menemukan adanya perbedaan karakteristik yang diketahui dapat memengaruhi kejadian mukositis antara pasien penelitian dan pasien dalam praktek sehari-hari.

## DISKUSI

Dari hasil di atas didapatkan bahwa hanya ada satu studi yang bisa menggambarkan hubungan bermakna antara perilaku merokok dengan terjadinya mukositis berat yaitu Tao dkk., namun dengan interval kepercayaan (IK) yang rendah. Sedangkan pada studi lainnya tidak didapatkan hubungan yang bermakna, terlihat dari IK yang melewati *line of no effect*. Hal ini mungkin terjadi karena beberapa hal antara lain: (1) terdapat perbedaan definisi operasional dalam hal merokok dan kriteria penilaian mukositis; (2) terdapat faktor risiko lain (teknik radiasi, dosis radiasi, lama merokok, stadium kanker, lokasi tumor primer, agen kemoterapi/*sensitizer*, dan infeksi) yang berhubungan dengan kejadian mukositis pada tiap penelitian; (3) jumlah sampel yang kurang, terlihat dari studi Tao dkk. yang memiliki IK yang lebar.

## KESIMPULAN

Dengan melihat studi-studi di atas, belum dapat disimpulkan adanya hubungan antara perilaku merokok dengan terjadinya mukositis berat pada pasien dengan

Tabel 2. Hasil telaah kritis

AUTHOR	STUDY DESIGN	Case / Control	VALIDITY						IMPORTANCE		APPLICABILITY			
			Clear focus questions	similar defined groups of patients	treatments/exposures and clinical outcomes measured in the same way	assessment of outcomes either objective or blinded to exposure	follow-up of study patients sufficiently long	harm study fulfil some of the diagnostic tests for causation	association between exposure and outcome	precise is the estimate of risk	Result can be apply	patient's risk of the adverse event/potential benefit from therapy	patient's preferences, concerns and expectations from this treatment	alternative treatments are available
Tao, 2017	Cohort Retrospektif	27/53	✓	✓	✓	?	✓	✓	OR 8,56	1,258 to 58,23	✓	✓	✓	✓
Vatca, 2014	Cohort Retrospektif	30/42	✓	✓	✓	?	✓	✓	OR 0,37	?	✓	✓	✓	✓
Pryor, 2011	Cohort Retrospektif	62/16	✓	✓	✓	?	✓	×	OR 2,71	0,73 to 10,04	✓	✓	✓	✓
Zevallos, 2009	Cohort Prospektif	33/17	✓	✓	✓	?	?	✓	RR 1,9	0,81 to 4,63	✓	✓	✓	✓
Szeszko, 2015	Cohort Prospektif	37/99	✓	✓	✓	×	✓	×	×	?	✓	✓	✓	✓
Chen, 2011	Cohort Retrospektif	101/101	✓	✓	✓	✓	✓	✓	×	?	✓	✓	✓	✓

Ket: ✓ = Ya. × = Tidak. ? = Tidak Jelas.

keganasan kepala dan leher yang menjalani terapi radiasi.

Penulis menyarankan untuk dilakukan lebih banyak penelitian yang secara langsung mencari hubungan antara merokok pada pasien yang menjalani radiasi dengan terjadinya mukositis berat sehingga pengaruh faktor risiko lain dapat diminimalisasi.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Syrigos KN, Karachalios D, Karapanagiotou EM, Nutting CM, Manolopoulos L, Harrington KJ. Head and neck cancer in the elderly: an overview on the treatment modalities. *Cancer treatment reviews*. 2009;35(3):237-45.
2. Elting LS, Cooksley CD, Chambers MS, Garden AS. Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. *Int J of Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(4):1110-20.
3. Cawley MM, Benson LM. Current trends in managing oral mucositis. *CJON*. 2005;9(5).
4. Holt P. Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax*. 1987;42(4):241.
5. Sopori ML, Kozak W. Immunomodulatory effects of cigarette smoke. *J Neuroimmunol*. 1998;83(1):148-56.
6. Zeidel A, Beilin B, Yardeni I, Mayburd E, Smirnov G, Bessler H. Immune response in asymptomatic smokers. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2002;46(8):959-64.
7. Tollerud DJ, Clark JW, Brown LM, Neuland CY, Mann DL, Pankiw-Trost LK, et al. The effects of cigarette smoking on T cell subsets. *Am Rev Respir Dis*. 1989;139(6):1446-51.
8. Tao Z, Gao J, Qian L, Huang Y, Zhou Y, Yang L, et al. Factors associated with acute oral mucosal reaction induced by radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: A retrospective single-center experience. *Medicine*. 2017;96(50):e8446.
9. Vatca M, Lucas J, Laudadio J, D'Agostino R, Waltonen J, Sullivan C, et al. Retrospective analysis of the impact of HPV status and smoking on mucositis in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with concurrent chemotherapy and radiotherapy. *Oral oncology*. 2014;50(9):869-76.
10. Pryor D, Burmeister E, Burmeister B, Poulsen M, Porceddu S. Distinct patterns of stomatitis with concurrent cetuximab and radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Oral oncology*. 2011;47(10):984-7.
11. Zevallos JP, Mallen MJ, Lam CY, Karam-Hage M, Blalock J, Wetter DW, et al. Complications of radiotherapy in laryngopharyngeal cancer. *Cancer*. 2009;115(19):4636-44.
12. Szeszko B, Osowiecka K, Rucińska M, Wasilewska-Teśluk E, Gliński K, Kęпка L. Smoking during radiotherapy for head and neck cancer and acute mucosal reaction. *Rep Prac Oncol Radiother*. 2015;20(4):299-304.
13. Chen AM, Chen LM, Vaughan A, Sreeraman R, Farwell DG, Luu Q, et al. Tobacco smoking during radiation therapy for head-and-neck cancer is associated with unfavorable outcome. *Int J of Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(2):414-9.