

616.0757
sul
E 9

LAPORAN PENELITIAN

**EVALUASI RESPON RADIASI KLINIK PADA
PENDERITA KARSINOMA EPIDERMOID
DIBANDINGKAN DENGAN ADENOKARSINOMA
SERVIKS UTERI STADIUM III 4 BULAN PASCA
RADIASI LENGKAP**



Oleh :dr. Broto Sulistyono

Pembimbing : dr. Eko Kuntjoro, SpRad

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I RADIOLOGI FAKULTAS
KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO RSUP.DR.KARIADI SEMARANG

2004

UPT-PUSTAK-HIMPUNAN

Kepada Yth :

Diajukan : hari Selasa, 16 maret 2004, jam :11.00 WIB

Laporan Penelitian

**EVALUASI RESPON RADIASI KLINIK PADA PENDERITA KARSINOMA
EPIDERMOID DIBANDINGKAN DENGAN ADENOKARSINOMA SERVIKS
UTERI STADIUM III 4 BULAN PASCA RADIASI LENGKAP**



Oleh :dr. Broto Sulistyono

Pembimbing : dr. Eko Kuntjoro, SpRad

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I RADIOLOGI FAKULTAS
KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO RSUP.DR.KARIADI SEMARANG

2004

HALAMAN PENGESAHAN

Judul Penelitian : Evaluasi Respon radiasi klinik pada penderita karsinoma epidermoid dibandingkan dengan adenokarsinoma serviks uteri stadium III 4 bulan pasca radiasi lengkap.

Oleh : dr. Broto Sulistyo

NIP : -

NIM : G3E 000055

Bagian : Radiologi FK UNDIP Semarang.

Pembimbing : dr. Eko Kuntjoro, SpRad.

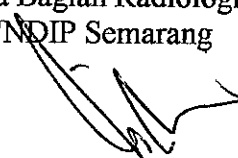
Semarang, 16 maret 2004

Telah diteliti dan disetujui oleh :

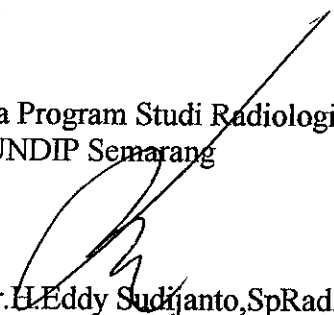
Pembimbing,

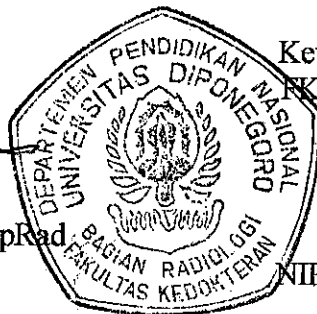

Dr. Eko Kuntjoro, SpRad
NIR : 140 068 865

Ketua Bagian Radiologi
FK UNDIP Semarang


dr.H. Djoko Untung T, SpRad
NIP : 130 354 863

Ketua Program Studi Radiologi
FK UNDIP Semarang


dr.H. Eddy Sudjanto, SpRad.
NIP : 140 151 550



KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena berkat rahmat dan perkenaanNya laporan penelitian ini yang berjudul : “Evaluasi respon radiasi klinik pada penderita karsinoma epidermoid dibandingkan dengan adenokarsinoma serviks uteri stadium III 4 bulan pasca radiasi lengkap” ini berhasil saya susun. Penelitian ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I bidang Radiologi pada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Untuk itu atas segala bantuan dan bimbingan selama mengikuti pendidikan ini, dengan segenap ketulusan hati dan disertai dengan penuh rasa hormat, saya ucapkan terimakasih yang tak terhingga khususnya kepada:

1. dr. H. Djoko Untung Trihadi, SpRad, Kepala Bagian/ Ketua SMF Radiologi FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang.
2. dr. Eko Kuntjoro, SpRad, sebagai pembimbing yang telah banyak membantu dan membimbing dalam penyusunan laporan penelitian ini.
3. dr. H.Eddy Sudijanto, SpRad, Ketua Program Studi Bagian Radiologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberi masukan baik teknis maupun non-teknis.
4. Seluruh Staf Pengajar FK Undip/ Dokter Bagian SMF Radiologi Dr. Kariadi Semarang yang telah banyak memberikan masukan didalam penyusunan laporan penelitian ini.
5. Sejawat Residen khususnya yang stase dibagian radioterapi yang telah banyak membantu mengumpulkan data sehingga penelitian ini dapat terlaksana.
6. Seluruh penderita beserta keluarganya.

Menyadari jauh dari sempurna, penyusunan laporan ini maka dengan lapang hati akan saya terima segala bentuk saran yang diberikan. Harapan saya semoga laporan penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi kemajuan ilmu pengetahuan serta peningkatan pelayanan terhadap kemanusiaan.

Semarang, 16 maret 2004

Penulis

**EVALUATION OF CLINICAL RADIATION RESPONSE BETWEEN
EPIDERMOID CARCINOMA AND ADENOCARCINOMA OF UTERINE
CERVIX STAGE III FOUR MONTH AFTER COMPLETE IRRADIATION
THERAPY**

Broto Sulisty* , Eko Kuntjoro*

ABSTRACT

Background: The uterine cervix carcinoma is the most common malignant disease in the female organ. Pap smear is a cheap method for screening and detecting precancerous status, also to evaluate radiation response after treatment.

Subject and method: observational cross sectional. The objective of this study is to evaluate the clinical radiation response of sixty patient with epidermoid carcinoma and adenocarcinoma of uterine cervix stage III, four months after complete irradiation therapy. We divided the object into two groups.

Result: The first group is thirty patient with epidermoid carcinoma have external irradiation with total dose 5000 cGy and two dose of 850 cGy brachytherapy with one week interval. The second group is thirty patient with adenocarcinoma have external irradiation with total dose 5000 cGy and two dose of 850 cGy brachytherapy with one week interval. In this study, we found the most of subject had good clinical radiation response significantly in both type, and only a little part with poor clinical radiation response. In the statistic study, we found no difference of clinical radiation response on both type (value $p=0,5$).

Conclusion : No difference of clinical radiation response between epidermoid carcinoma and adenocarcinoma of uterine cervix stage III four month after complete irradiation therapy.

Key Words : Uterine cervix carcinoma, Clinical radiation response.

* Departement of Radiology Kariadi Hospital Semarang.

**EVALUASI RESPON RADIASI KLINIK PADA PENDERITA KARSINOMA
EPIDERMOID DIBANDINGKAN DENGAN ADENOKARSINOMA SERVIKS
UTERI STADIUM III 4 BULAN PASCA RADIASI LENGKAP**

Broto Sulisty*,Eko Kuntjoro*

ABSTRAK

Latar Belakang : Kanker leher rahim adalah penyakit keganasan yang tersering pada organ kelamin wanita. Pap smear merupakan metode untuk skrining dengan biaya yang murah didalam mendeteksi keadaan pra-kanker, dan juga dapat untuk mengevaluasi respon radiasi setelah pengobatan dengan sinar radiasi.

Subyek dan Metode Penelitian : Rancangan studi adalah observasional cross-sectional. Pada penelitian ini adalah untuk mengevaluasi respon radiasi klinik pada 60 pasien dengan kanker leher rahim stadium III tipe karsinoma epidermoid dan adenokarsinoma 4 bulan pasca radiasi lengkap. Kami mengelompokkannya menjadi 2 kelompok.

Hasil Penelitian : Pada kelompok pertama, sebanyak 30 penderita kanker leher rahim stadium III tipe karsinoma epidermoid yang mendapat radiasi eksternal dengan dosis total 5000 cGy dan 2 kali brakiterapi dosis 850 cGy dengan interval 1 minggu. Pada kelompok kedua, sebanyak 30 penderita kanker leher rahim stadium III tipe adenokarsinoma yang mendapat radiasi eksternal dengan dosis total 5000 cGy dan 2 kali brakiterapi dosis 850 cGy dengan interval 1 minggu. Dari penelitian ini kami dapatkan bahwa sebagian besar dari subyek penelitian memberikan respon radiasi klinik yang baik pada kedua tipe tersebut diatas, dan sebagian kecil memberikan respon radiasi klinik yang jelek. Setelah dilakukan uji statistik, kami dapatkan bahwa tidak ada perbedaan respon radiasi klinik pada kedua tipe tersebut diatas (nilai $P=0,5$).

Kesimpulan : Tidak ada perbedaan respon radiasi klinik antara karsinoma epidermoid dan adenokarsinoma serviks uteri stadium III 4 bulan pasca radiasi lengkap.

Kata Kunci : Karsinoma serviks uteri, Respons radiasi klinik.

* Bagian Radiologi RS Dr.Kariadi Semarang.

DAFTAR ISI

Halaman judul	i
Halaman Pengesahan	ii
Kata Pengantar	iii
Abstact	v
Daftar Isi	vi
Bab I Pendahuluan	1
I.1. Latar Belakang Masalah	1
I.2. Rumusan Masalah	2
I.3. Tujuan Penelitian	3
I.4. Manfaat Penelitian	3
I.5. Hipotesis Penelitian	3
Bab II Tinjauan Pustaka	
II.1. Anatomi	4
II.2. Histologi	5
II.3. Patologi dan Pola Penyebaran	7
II.4. Diagnosa	8
II.5. Pemeriksaan Sitologi	9
II.6. Stadium	10
II.7. Penanganan	11
II.8. Hasil Terapi dan Prognosis	14
Bab III Kerangka Konseptual	16
Bab IV Metode Penelitian	
IV.1. Desain Penelitian	17
IV.2. Alur Penelitian	17

IV.3. Sampel Penetian dan Waktu Penelitian	18
IV.4. Bahan dan Cara Penelitian	18
IV.5. Variabel	19
IV.6. Definisi Operasional	20
IV.7. Analisa Data	21
Bab V Hasil dan Pembahasan	22
Bab VI Kesimpulan dan Saran	25
DAFTAR PUSTAKA	27

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang Masalah.

Kanker leher rahim di Indonesia sampai saat ini masih menduduki tempat teratas dalam urutan tumor ganas pada wanita dan juga menempati urutan pertama untuk keganasan pada alat kelamin wanita. Sebelas persen dari kanker pada wanita dan 66% kanker genetalia wanita adalah kanker leher rahim.⁽¹⁾

Diantara berbagai jenis keganasan pada genetalia wanita hanya kanker leher rahim yang dapat dicegah dengan suatu tehnik skrining yang cukup efektif, murah dan dapat mendeteksi keadaan prekanker, yang dikenal dengan nama Papanicolou (Pap smear). Walaupun sudah banyak dikenal masyarakat, namun belum seluruh wanita diatas 30 tahun dan sudah menikah melaksanakan pemeriksaan ini secara rutin. Keterlambatan diagnosa mengakibatkan keterlambatan pasien untuk berobat. Selain untuk skrining, Pap smear juga dapat dipakai untuk menilai keadaan setelah terapi. Pengobatan karsinoma serviks uteri menurut beberapa penulis belum memberikan hasil yang memuaskan terutama di negara berkembang, karena pada umumnya penderita datang dalam stadium klinis yang sudah lanjut (stadium IIB, III,IV).⁽²⁾

Insidens kanker leher rahim berdasarkan klasifikasi histologi adalah tipe karsinoma epidermoid sebesar 75-85 %, tipe adenokarsinoma sebesar 10-15 % dan tipe karsinoma epithelial campuran serta tipe neuroendokrin adalah sebesar 2-5 %⁽⁴⁾.

Penatalaksanaan untuk karsinoma stadium lanjut adalah dengan kemoterapi, radiasi eksterna dan interna, kombinasi, operasi kadang-kadang dilakukan atas indikasi khusus.

Pengelompokan tumor-tumor berdasarkan sensitifitasnya terhadap radiasi adalah :

1. tumor-tumor radiosensitif yang diantaranya adalah limfoma maligna, leukemia, tumor Ewing, seminoma testis, disgerminoma, tumor Wilms, medulloblastoma, neuroblastoma, dimana dapat dihancurkan dengan dosis radiasi 3000-4000 cGy dalam waktu 3-4 minggu,
2. tumor-tumor radioresponsif yang meliputi karsinoma epidermoid, ulkus Rodens dan karsinoma kulit, dimana dapat dihancurkan dengan dosis radiasi 4000-5000 cGy dalam waktu 4-5 minggu, dan
3. tumor-tumor radioresisten yang diantaranya adenokarsinoma, fibrosarkoma, miosarkoma, osteogen sarcoma, melanosarkoma, meningioma dan liposarkoma, dimana dapat dihancurkan dengan dosis radiasi yang lebih tinggi yaitu lebih dari 6000 cGy⁽¹⁸⁾.

Penelitian ini kami batasi pada karsinoma epidermoid dan adenokarsinoma serviks uteri stadium III yang mendapat radiasi eksterna dan interna sebagai pengobatan kuratif.^(3,4,5)

I.2. Rumusan Masalah.

Bagaimana respon radiasi klinik pada penderita karsinoma epidermoid dibandingkan dengan adenokarsinoma serviks uteri stadium III 4 bulan pasca radiasi lengkap?

I.3. Tujuan Penelitian.

Mengetahui respon radiasi klinik pada penderita karsinoma epidermoid dibandingkan dengan adenokarsinoma serviks uteri stadium III 4 bulan pasca radiasi lengkap.

I.4. Manfaat Penelitian.

Diharapkan hasil penelitian ini digunakan sebagai masukan didalam tindak lanjut pendekatan terapi pada penderita karsinoma epidermoid dan adenokarsinoma serviks uteri stadium III 4 bulan pasca radiasi lengkap dan juga sebagai follow-up.

I.5. Hipotesis Penelitian.

Hipotesis penelitian dapat diusulkan sebagai berikut:

H₀ : Tidak ada perbedaan respons radiasi klinik pada penderita karsinoma epidermoid dibandingkan dengan adenokarsinoma serviks uteri stadium III 4 bulan pasca radiasi lengkap.

H₁ : Ada perbedaan respons radiasi klinik pada penderita karsinoma epidermoid dibandingkan dengan adenokarsinoma serviks uteri stadium III 4 bulan pasca radiasi lengkap.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Anatomi.

Uterus yang terletak di kavum pelvis merupakan suatu organ muskuler yang terdiri dari fundus, korpus dan serviks, organ ini dilapisi oleh peritoneum pada bagian fundus, korpus dan serviks sampai ke bagian atas vagina disisi posterior, kemudian menuju permukaan rectum membentuk kavum Douglasi. Sedang di anterior membentuk kantong uterovesikal yang berbatasan dengan permukaan posterosuperior buli-buli. Uterus berhubungan dengan vagina melalui kanalis servikalis. Di atas kanalis servikalis terdapat penyempitan yang disebut isthmus, bentuk uterus dewasa seperti buah per yang agak gepeng dengan ukuran panjang 4-7,5 cm, lebar 5,5 cm dan tebal 2,5 cm. Uterus terfiksir relatif cukup baik didalam rongga pelvis oleh dua pasang ligamentum yaitu ligamentum latum dan ligamentum rotundum, sepasang ligamentum sakrouterina dan ligamentum kardinal (dari Mackenrodt). Ligamentum latum adalah dua lapis peritoneum yang meluas dari tepi uterus ke dinding lateral pelvis. Bagian ligamentum ini yang mencapai uterus disebut juga parametrium, ligamentum rotundum berada di bagian anterolateral uterus meluas secara horizontal ke dinding lateral pelvis minor. Ligamentum sakrouterina (satu pasang) dari belakang serviks ke arah os sacrum dan sepanjang ruang peritoneal-rekto-uterina. Ligamentum kardinale dari Mackenrodt merupakan jaringan ikat tebal yang berjalan dari serviks dan puncak vagina ke lateral dinding pelvis. Didalam ligamentum ini banyak pembuluh darah termasuk arteri dan vena uterina. Pembuluh darah utama yaitu arteri uterina, merupakan cabang anterior arteri hipogastrika, yang juga

memberi darah pada uterus dan vagina bagian atas serta ber anastomose dengan arteri ovarika yang berasal dari aorta. Dari uterus darah dialirkan ke vena uterina dan vena ovarika kiri masuk ke dalam vena renalis kiri.

Sistem limfe sangat penting dalam hubungannya dengan penyebaran tumor ganas. Pleutl dan Friedman membagi saluran limfe serviks dalam 3 kelompok yaitu: 1. kelompok lateral, ada 3 yaitu: a. kelompok lateral atas ke iliaka interna, bagian dorsal ke iliaka ekterna/ komunis, lateral serviks (penyilangan ureter) ke kelenjar parauterina. b. kelompok medial, kelompok ligamentum kardinal menuju ke iliaka interna di foramen obturator. c. kelompok lateral inferior, menuju kelompok gluteus inferior dan langsung ke paraaorta dan atau prasakral. 2. kelompok posterior: mengikuti ligamentum sakrouterina menuju kelenjar rektal superior/ prasakral ke iliaka komunis kemudian ke paraaorta. 3. kelompok anterior: melalui ruang vesikoservikal naik ke permukaan belakang buli-buli menuju iliaka interna.^(3,6,14)

Kelenjar iliaka komunis letaknya sampai setinggi L4-5, lebih superior adalah kelenjar paraaorta, sampai setinggi Th12 dan L1.

II.2. Histologi.

Ada 3 macam epitel pada alat kelamin wanita, yaitu: epitel skuamus tak berkeratin yang melapisi labia minor, vagina dan serviks uteri, epitel kolumner yang melapisi mukosa serviks uteri serta sel endometrium. Ketiganya tumbuh dibawah pengaruh hormon dan terbentuk sempurna pada masa reproduksi. Ektoserviks dilapisi oleh epitel skuamus, endoserviks oleh epitel kolumner. Daerah perbatasan kedua macam

epitel disebut daerah transformasi atau perbatasan skuamokolumner, 95% kanker serviks uteri muncul di daerah ini.^(3,8,13)

Insiden berdasarkan klasifikasi histologi dapat dilihat pada tabel 1.1 berikut:

Tabel 1.1. Histologic classification of uterine cervix carcinoma.⁽¹³⁾

Tipe	Incidens (%)
Squamous carcinoma	75-85
Large cell keratinizing	
Large cell non keratinizing	
Small cell non keratinizing	
Adenocarcinoma	10-15
Endocervical	
Endometroid	
Clear cell	
Others	
Mixed epithelial carcinoma	
Adenosquamous	
Glassy cell	2-5
Neuroendocrine	
Carcinoid	
Small cell	

II.3. Patologi dan Pola Penyebaran

Karsinoma serviks uteri stadium lanjut secara makroskopis dikenal tiga bentuk, yaitu: 1. bentuk eksofilik, paling sering, tumbuh dari ektoserviks, bentuk polipoid, rapuh mudah berdarah. Kadang tumbuh dari kanalis endoserviks dan menyebabkan distensi serviks (disebut barrel shaped). 2. bentuk infiltratif, berupa massa eksofitik kecil atau ulseratif minimal dan serviks keras seperti batu (bentuk ini dengan terapi radiasi lambat regresi). 3. bentuk ulseratif, erosi portio sehingga serviks dan vagina bagian atas bergaung besar disertai infeksi lokal dan sekret seropurulen.^(3,4,14)

Pada tahap berikutnya pertumbuhan mengenai dinding pelvis di lateral, buli-buli di anterior, dan rektum di posterior. Karena serviks mempunyai jaringan pembuluh limfe yang kaya dan lebih banyak terdapat pada lapisan muskuler sehingga bila pembuluh ini sudah terkena, maka penyebaran dengan invasi langsung perkontinuitatum, melalui pembuluh dan kelenjar limfe serta penyebaran jauh secara hematogen. Ada 4 tipe utama dari penyebaran karsinoma serviks, yaitu: 1. penyebaran lateral, menyebar ke lateral melalui limfe paraservikal dan dari sini menuju limfe daerah obturator, hipogastrik dan iliaka eksterna. 2. penyebaran lateral invasi langsung parametrium dapat mencapai fascia obturator dan dinding lateral pelvis. Yang paling sering adalah dua pola penyebaran ke lateral ini. Dapat meluas ke buli-buli dan rektum dengan atau tanpa terjadinya fistula vesikovaginal atau rektovaginal. 3. penyebaran inferior, Perluasan langsung secara inferior menuju stroma vagina bagian atas dan dengan bertambah progresif, selanjutnya menyebar ke vagina bagian bawah dan limfe subvaginal, dari sini bermetastase ke kelenjar inguinal. 4. penyebaran superior, ke arah superior menuju bagian proksimal endoserviks dan segmen bawah uterus serta korpus.

Penyebaran hematogen adalah melalui pleksus vena dan vena paraservikal ke paru-paru, limfe mediastinum dan supraklavikuler, tulang dan hepar. Penyebaran hematogen jarang terjadi tetapi relatif lebih sering pada stadium lanjut.

Henriksen membagi kelompok kelenjar limfe yang terlibat atas kelompok primer yaitu : para vesikal, iliaka interna/ eksterna, presakral dan kelompok sekunder yaitu : iliaka komunis, para aorta dan inguinal. Biasanya kelompok sekunder positif setelah terjadi keterlibatan kelompok primer.^(2,4,5,6) Frekuensi metastase limfe sesuai dengan volume tumor tetapi bila terjadi invasi rongga limfe vaskuler akan cepat bermetastase baik pelvis atau ekstrapelvis, meskipun invasi stromal kurang 3 mm.

II.4. Diagnosa.

Secara ringkas meliputi :^(2,3,4,5,7,9)

Anamnesa : usia, riwayat penyakit, status pernikahan, jumlah anak, pola menstruasi, perilaku seksual, penyakit organ ginekologis dan penyakit lain, riwayat kanker pada keluarga, alat kontrasepsi dan obat hormonal lain.

Pemeriksaan fisik : Bimanual palpasi pada pelvis melalui vagina dan rectum (VT dan RT) serta pemeriksaan kelenjar limfe terutama inguinal.

Pemeriksaan sitologi : Pap smear (bila tidak ada pendarahan), biopsi, konisasi (subclinical tumor), dilatasi dan kuretase, sitoskopi dan rektosigmoidoskopi.

Pemeriksaan radiologis : foto thorax, IVU, Ba enema, USG, CT scan, MRI, limfografi dan skintigrafi tulang.

Pemeriksaan laboratoris : darah dan kimia darah rutin, fungsi hati dan ginjal, urinalisis.

Penanda tumor, antara lain : Squamous cell carcinoma (SCC) antigen. Didapatkan dalam kadar tinggi pada penderita karsinoma serviks, tetapi tidak spesifik, dapat dipakai sebagai alat monitor respon terapi dan memprediksi rekurensi. Human chorionic gonadotropin (HCG). TA-4 Spesifik, ditemukan sebanyak 77% pada kasus karsinoma serviks. Carcino embryonic antigen (CEA); kadarnya berhubungan dengan prognosa dan residif, yaitu melebihi 2,5 ng/ml.

II.5. Pemeriksaan Sitologi.

Dipelopori oleh George N. Papanicolou pada tahun 1928, disebut sebagai Pap Smear atau Pap test, saat ini digunakan untuk pemeriksaan skrining masyarakat karena biaya relatif murah dan caranya mudah serta mempunyai ketepatan 88-98 %. Kegunaannya yaitu : 1. diagnosa kelainan praganas atau keganasan porsio dan serviks uteri stadium dini. 2. follow-up karsinoma porsio/serviks uteri paska pengobatan, baik secara operatif, radiasi atau sitostatika (paling cepat 6 minggu sesudahnya). 3. membantu diagnosa adanya proses keganasan serta penyebabnya.

Gradasi pada Pap smear untuk keganasan :

Kelas I : Normal

Kelas II : Atypical

Kelas III : Dysplasia (mild, moderate, severe)

Kelas IV : Carcinoma insitu

Kelas V : Carcinoma invasive

II. 6. Stadium.

Berdasarkan FIGO tahun 1992, stadium klinis karsinoma serviks adalah :

Karsinoma preinvasif :

Stadium O : Karsinoma insitu. Karsinoma intra-epitelial (selaput basal utuh)

Karsinoma invasif :

Stadium I : Karsinoma terbatas pada serviks (perluasan korpus diabaikan)

A : Karsinoma mikroinvasif dini, diagnosa secara mikroskopik.

A1: Invasi stroma minimal.

A2: Lesi secara mikroskopik dapat diukur, dalamnya kurang dari 7 mm

B : Lesi lebih dari IA2

Stadium II: Karsinoma keluar dari serviks, mengenai vagina tetapi 1/3 distal masih bebas atau infiltrasi ke parametrium tetapi belum mencapai dinding panggul.

IIA : mengenai vagina, parametrium masih bebas.

IIB : parametrium sudah terkena.

III : Karsinoma mencapai dinding panggul, mengenai 1/3 distal vagina.

III A : Belum mencapai dinding panggul.

III B : Mencapai dinding panggul dan atau hidronephrosis atau ginjal non fungsi (kecuali diketahui penyebab lain).

IV : Sudah meluas keluar panggul (true pelvis).

IV A : Menyebar ke organ sekitar (buli-buli, rektum).

IV B : Menyebar ke organ jauh.

II.7. Penanganan.

Prinsip penanganan dengan multidisipliner antara ahli ginekologis dan radiasi onkologi, baik dalam penentuan staging maupun pemilihan dan perencanaan terapi serta evaluasi hasil terapi.^(5,7) Selain itu perlu dikonfirmasi dengan pemeriksaan histopatologis/sitologi dengan cara Pap-smear.⁽¹¹⁾ Terapi karsinoma serviks secara umum adalah pembedahan, radiasi, khemoterapi dan atau kombinasi. Pada karsinoma serviks stadium lanjut (IIB-IVB) tidak dilakukan pembedahan karena kesembuhannya tidak lebih baik dibanding radiasi sedang morbiditasnya lebih besar. Radiasi merupakan terapi untuk stadium ini. Bahkan di USA merupakan satu-satunya modalitas tanpa kombinasi. Pemberian secara eksternal yaitu radiasi dengan memakai alat yang diletakkan di luar tubuh seperti radiasi sinar photon dengan pesawat linear acceleration atau dengan menggunakan alat atau aplikator yang dimasukkan ke dalam rongga uterus melalui vagina dan ada yang diletakkan di dalam vagina atau dengan alat seperti jarum yang ditusukkan ke dalam tumor serviks yang padat dan bahan ini berisi zat radioaktif seperti Iridium¹⁹², atau Caesium^{137(1,2,3,4,5,7,12,13)}. Kemoterapi pada karsinoma serviks stadium lanjut sangat terbatas dan hasilnya kurang menggembirakan, selain itu biayanya mahal. Beberapa alasan yang menyebabkan kurangnya efek kemoterapi pada karsinoma serviks stadium lanjut menurut para ahli bedah adalah : pertama, kebanyakan pasien stadium lanjut sudah mendapatkan terapi bedah dan radiasi yang ekstensif dengan akibat kerusakan pembuluh darah sehingga perfusi obat ke jaringan kanker menurun. Kedua, adanya gangguan faal ginjal yang sering menyertai karsinoma serviks stadium lanjut, merupakan kontra indikasi pemberian kemoterapi.

Sedangkan menurut PROTAP Pelayanan Radioterapi SMF Radiologi RSUP Dr. Kariadi : penanganan karsinoma serviks stadium IIIa & b meliputi radiasi eksterna whole pelvis yang diberikan secara fraksinasi 200 cGray perkali, 5 kali seminggu selama 5 minggu. Dan tiap 5 kali penyinaran selalu diperiksa keadaan umum dan laboratorium : hemoglobin, leukosit dan trombosit. Sebagai syarat radiasi maka kadar Hb tidak boleh kurang dari 10 gram%. Leukosit tidak boleh kurang dari 3000/mm dan trombosit tidak boleh kurang dari 100.000/mm . Radiasi intrakaviter diberikan 1-2 minggu sesudah radiasi eksterna selesai, sebanyak 2 kali aplikasi dengan interval 1 minggu. Dosis 850 cGy di titik A tiap aplikasi. Dengan menggunakan piranti komputer modern serta teknik afterloading akan diperoleh kalkulasi distribusi dosis yang tepat dan akurat sehingga di dapat dosis yang maksimal pada tumor yang masih dapat di toleransi oleh organ penting disekitarnya.

Kemoterapi diberikan pada stadium IV dan kadang-kadang pada stadium II b dan III. Obat-obat yang dipakai adalah kombinasi Bleomycin, oncovin dan Mitomycin (BOM) sebanyak 4 seri, tiap 7 hari, interval 2-3 minggu.

II.7.1 Radiasi Eksterna.

Ditujukan pada daerah pelvis keseluruhan (whole pelvis) dan parametrium, termasuk kelenjar getah bening iliaka komunis (dan para aorta) dengan dosis 5000 cGy dan ditambahkan untuk daerah pelvis sentral sebanyak 2000 cGy. Pada umumnya ukuran portal pada permukaan perut adalah kurang lebih 16 x 15 cm dengan kedalaman 6-8 cm. Batas atas mencakup area 2-3 cm dari tepi tulang pelvis agar mencakup kelenjar getah

bening inguinal, batas bawah sampai introitus vagina oleh karena pada stadium III sudah ada invasi ke vagina.

Dosis radiasi eksterna dengan cara fraksinasi konvensional sebesar 180-200 cGy/hari/5 x seminggu sampai kira-kira 7 minggu. Pesawat radiasi yang dipakai adalah jenis energi photon, karena mempunyai kelebihan yaitu : dosis tidak terlalu besar pada jaringan normal perifer serta distribusi dosis pada pevis homogen. Bila diduga terdapat metastase kelenjar para Aorta maka area radiasi diperluas dan disebut sebagai extended field radiation atau dibuat portal terpisah dari area standart dengan batas pada Th 12-L1 dan batas bawah mendekati batas atas portal Whole pelvis, lebar portal 8 x 10 cm yang ditentukan atas dasar pemeriksaan CT-scan, lymphografi atau IVP untuk menentukan batas ureter. Dosis yang diberikan sebesar 5000 cGray ditambah booster 1000 cGray dengan area diperkecil. Pada saat dosis sudah mencapai 3800 cGray – 4000 cGray, daerah medulla spinalis/ corda spinalis diberi shielding 5HVL 2cm.^(1,2,5,7,13,14,15,17)

II.7.2. Brachytherapy (Radiasi Interna).

Brachytherapy artinya mendekatkan sumber radiasi pada target radiasi. Intracaviter adalah suatu tehnik dimana sumber radioaktif dimasukkan (loaded) setelah aplikator terpasang baik. Tehnik afterloading dapat dilakukan secara manual/ remote.

Beberapa macam sumber radioaktif yang dapat digunakan :

- Radium²²⁶ , T1/2 = 1662 Tahun E = 0,2-2,4 Mev
- Cesium¹³⁷ , T1/2 = 30 Tahun E = 0,622 Mev
- Iridium¹⁹² , T1/2 = 74 Hari E = 0,3-0,6 Mev
- Gold¹⁹⁸ , T1/2 = 2,69 Hari E = 0,41 Mev

- Cobalt⁶⁰ , T1/2 = 5,2 Tahun E = 1,17 – 1,33 Mev

Saat ini yang populer ialah Iridium¹⁹²

Dosis total yang diberikan mengacu pada titik rujukan yaitu :

1. Titik A terletak 2 cm dari lateral dan 2 cm diatas Ostium Cervicalis external.

Secara teoritis ini merupakan penyilangan arteri uterina terhadap ureter dan merupakan lokasi kelenjar obturator.

2. Titik B terletak 3 cm dilateral dari titik A dan secara teoritis merupakan lokasi kelenjar dinding pelvis. Dosis radiasi total yang diterima oleh titik A berkisar antara 7000 – 8000 cGray sedang titik B menerima 4500 – 6500 cGray.^(4,7,17)

II.8. Hasil Terapi dan Prognosis

Faktor yang mempengaruhi hasil terapi serta prognosis antara lain keadaan penderita secara umum dan keadaan tumornya yaitu :

- Usia : usia 30-35 tahun prognosis lebih buruk dibandingkan usia tua.
- Tipe histopatologi : large cell non keratinizing mempunyai prognosis lebih baik sedangkan adenocarcinoma lebih jelek dibandingkan squamous cell carcinoma.
- Adanya pembesaran kelenjar getah bening prognosanya lebih jelek.
- Tingkat kedalaman invasi tumor : invasi lebih dari 1,5 cm dari basal ephitelium prognosanya lebih jelek.
- Tumor yang bulky di endoservical (barrel shaped cervix) mempunyai prognosa lebih buruk menurut Tobias ini disebabkan adanya klonogenik sel yang lebih banyak lima tahun atau dengan respon rate.^(5,7,11,13,16,17)

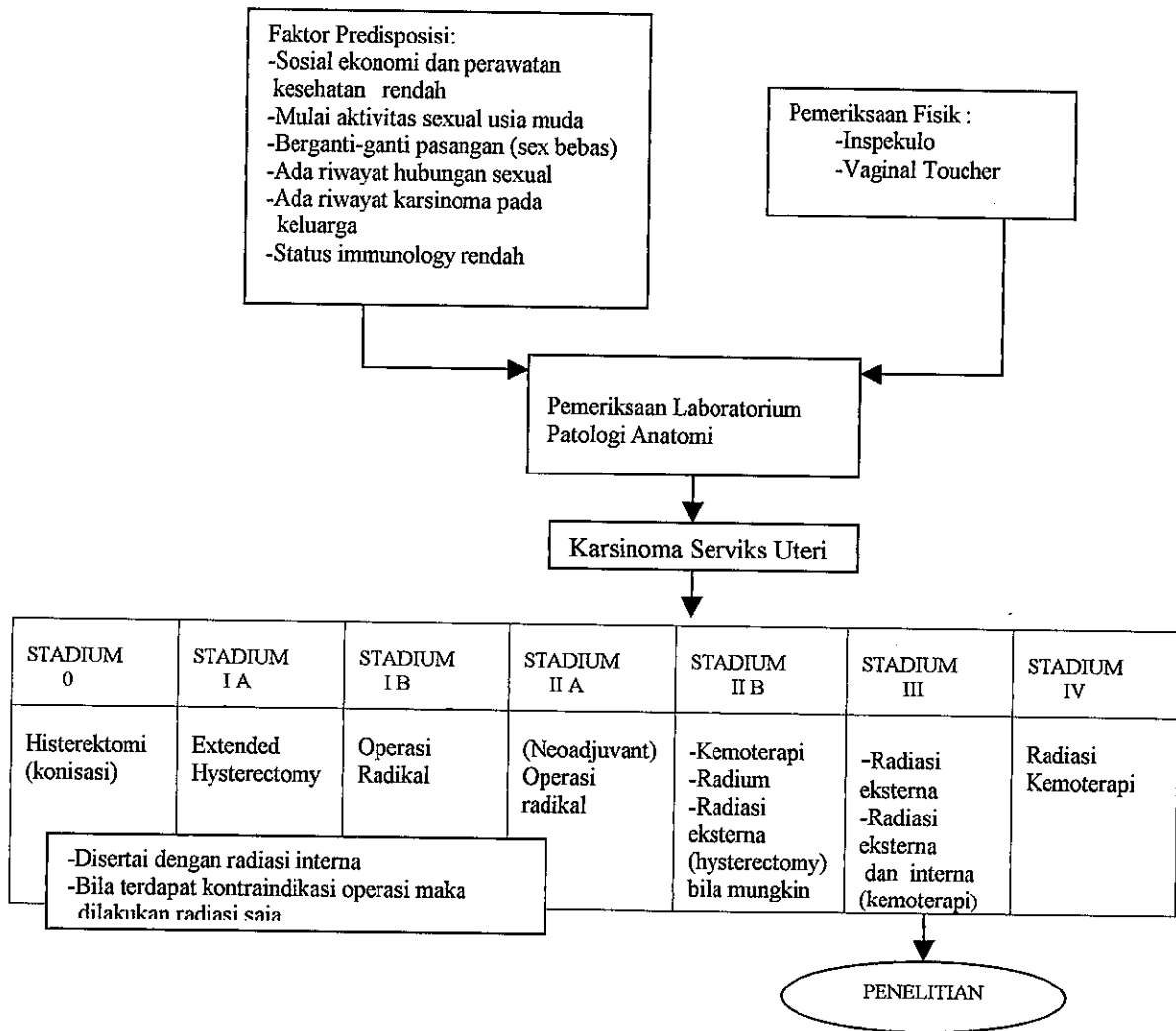
Respon Radiasi.

Respon radiasi merupakan tolok ukur untuk menilai hasil terapi sementara. Respon radiasi ini dibedakan menjadi 2 yaitu respon radiasi klinis dan respon radiasi histologis. Kegunaan penilaian respon ini ialah agar dapat menilai ramalan hasil pengobatan setelah kita mengadakan pengobatan radioterapi dan sekaligus dapat menentukan terapi tambahan yang diperlukan, misalnya dengan kemoterapi atau operasi. Penilaian respon radiasi klinis berdasarkan pada :

1. Perdarahan berhenti.
2. Permukaan serviks atau portio menjadi licin.
3. Infiltrat tumor menghilang.
4. Tidak ditemukan lagi sel ganas pada pemeriksaan sitologi maupun histopatologi.

Penilaian respons radiasi klinis ini dilakukan 4 bulan setelah pemberian radioterapi lengkap. Sedangkan untuk menentukan respons radiasi histologi dilakukan setelah pemberian radiasi lengkap dengan cara biopsi dilanjutkan dengan pemeriksaan oleh ahli patologi anatomi⁽¹⁸⁾.

BAB III KERANGKA KONSEPTUAL

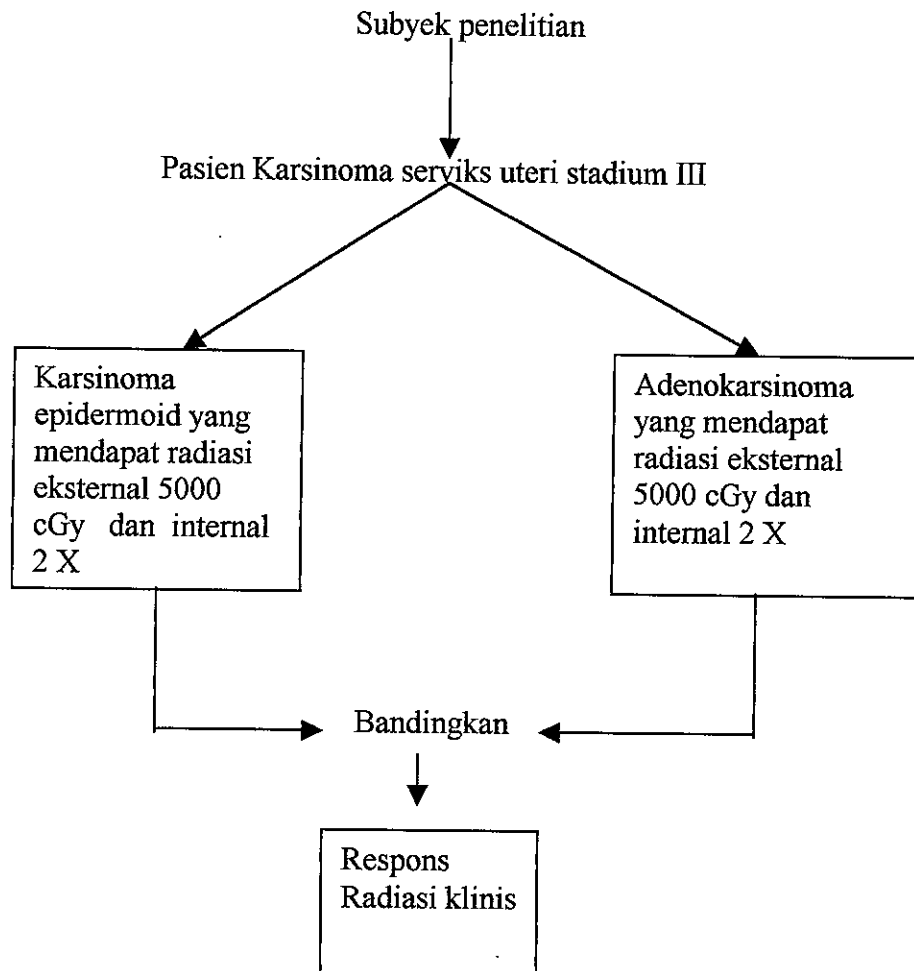


BAB IV
METODE PENELITIAN

IV.1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional cross sectional dengan sampel penderita karsinoma serviks uteri stadium III yang dikirim klinisi ke Bagian Radioterapi RSUP Dr. Kariadi Semarang.

IV.2. Alur Penelitian



IV.3. Sampel Penelitian dan Waktu Penelitian

Semua penderita karsinoma serviks uteri stadium III yang dirujuk ke Bagian Radioterapi RSUP Dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi. Perhitungan jumlah sampel minimal menggunakan rumus :

$$n_1 = n_2 = \frac{\{Z\alpha \sqrt{2PQ} + Z\beta \sqrt{(P_1Q_1 + P_2Q_2)}\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

$$\begin{aligned} \alpha &= 0,05 & Z_{1-\alpha/2} &= 1,96 \\ \beta &= 0,95 & Z_{\beta} &= 1,64 \\ P_1 &= \text{proporsi kejadian Karsinoma Epidermoid} = 75\% \\ Q_1 &= 1 - P_1 = 1 - 0,75 = 0,25 \\ P_2 &= \text{proporsi kejadian Adenokarsinoma} = 15\% \\ Q_2 &= 1 - P_2 = 1 - 0,15 = 0,85 \\ P &= \frac{1}{2}(P_1 + P_2) = \frac{1}{2}(0,75 + 0,15) = 0,45 \\ Q &= 1 - P = 1 - 0,45 = 0,55 \end{aligned}$$

Sehingga didapat $n = 15$

Waktu penelitian mulai Januari 2003 sampai dengan Januari 2004

IV.4. Bahan dan Cara Penelitian

Bahan penelitian berupa :

1. Semua penderita karsinoma serviks uteri stadium III dengan hasil PA Karsinoma Epidermoid dan Adenokarsinoma.
2. Hasil pemeriksaan fisik (inspiculo dan VT), PA dan Pap smear

Cara penelitian :

Membandingkan respon radiasi klinik pada penderita karsinoma epidermoid dengan adenokarsinoma serviks uteri stadium III 4 bulan pasca radiasi lengkap.

Kriteria Inklusi:

1. Semua penderita karsinoma serviks uteri stadium III dengan hasil PA Karsinoma Epidermoid dan Adenokarsinoma.
2. Memenuhi syarat dilakukan radiasi.
3. Menjalankan radiasi eksterna dan interna sampai dosis yang ditentukan.
4. Ada hasil pemeriksaan PA Pre Radiasi dan Pap smear 4 bulan pasca radiasi lengkap.
5. Ada hasil pemeriksaan VT pre radiasi dan 4 bulan pasca radiasi lengkap.

Kriteria Eksklusi :

1. Tidak menyelesaikan terapi radiasi dengan atau tanpa alasan medis.
2. Tidak ada hasil pemeriksaan PA pre radiasi dan Pap smear 4 bulan pasca radiasi lengkap.
3. Tidak ada hasil pemeriksaan VT pre radiasi dan 4 bulan pasca radiasi lengkap.
4. Mendapatkan kemoterapi /sitostatika selain radiasi eksterna dan interna.

IV.5. Variabel

Terdiri dari :

1. Gambaran PA: hasil pemeriksaan spesimen berupa tipe karsinoma epidermoid adenokarsinoma.
2. Gambaran Pap smear : - respon radiasi jelek(ditemukan sel tumor viable).
- respon radiasi intermedier (dimasukkan respon radiasi

jelek).

- respon radiasi baik(tak ditemukan sel tumor viable).

IV.6. Definisi Operasional

-Penderita karsinoma serviks uteri stadium III adalah penderita yang dikirim oleh klinisi dengan diagnosa karsinoma serviks uteri (secara histopatologi dari hasil biopsi) stadium III untuk dilakukan terapi radiasi.

-Radiasi lengkap adalah radiasi eksterna ditambah radiasi interna.

- Radiasi eksterna adalah pemberian radiasi keseluruhan pelvis(whole pelvis) dan parametrium, termasuk kelenjar getah bening inguinal dengan dosis 5000 cGray.

- Radiasi interna adalah pemberian radiasi intrakaviter dengan menggunakan piranti komputer modern serta remote after loading akan diperoleh kalkulasi distribusi dosis yang tepat dan akurat sehingga didapatkan dosis yang maksimal pada tumor yang masih dapat ditoleransi oleh organ penting disekitarnya.

- Pemeriksaan Pap smear adalah pemeriksaan sitologi yang dilakukan oleh dokter dibagian obsgin yang kemudian dikirim ke lab.PA.

- Penilaian Respons Radiasi Klinik berdasarkan pada :

a. Perdarahan berhenti.

b. Permukaan serviks atau portio menjadi licin.

c. Infiltrat tumor menghilang.

d. Tidak ditemukan lagi sel-sel ganas pada pemeriksaan sitologi maupun histopatologi.

- Penentuan stadium dilakukan atas dasar pembagian stadium menurut FIGO

tahun 1992.

IV.7. Analisa Data.

Pengolahan data dilakukan dengan manual dan komputer. Penyajian data dalam bentuk tulisan dan tabel. Pada penelitian ini analisis statistik yang digunakan adalah Chi – Square dilanjutkan dengan Fischer’s exact test.

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini telah dilakukan evaluasi respon radiasi klinik pada penderita kanker serviks uteri stadium III tipe karsinoma epidermoid dan tipe adenokarsinoma yang telah mendapat radiasi lengkap (eksterna dan interna) selama bulan Januari 2003 sampai dengan Januari 2004.

Dari penelitian yang dilakukan selama 13 bulan tersebut diperoleh 60 subyek penelitian, yang dibedakan tipe karsinoma epidermoid sebanyak 30 subyek dan tipe adenokarsinoma sebanyak 30 subyek. Masing-masing subyek penelitian mendapat radiasi eksterna sebesar 5000 cGy dan 2 kali after loading.

Umur rata-rata subyek penelitian adalah 44,96 tahun dengan usia termuda 30 tahun dan tertua 65 tahun. Dibawah ini adalah tabel distribusi umur subyek penelitian.

Tabel Distribusi Umur Subyek Penelitian:

Umur	N	%
21 – 30	1	1,8
31 – 40	20	33,3
41 – 50	27	45
51 – 60	10	16,6
61 – 70	2	3,3

Adapun hasil evaluasi respon radiasi klinik yang dilakukan setelah 4 bulan pasca radiasi lengkap didapatkan : bahwa semua subyek penelitian menunjukkan perdarahan berhenti, permukaan serviks atau portio menjadi licin dan infiltrat tumor menghilang, sedangkan dari hasil Pap smear, untuk tipe karsinoma epidermoid didapatkan sel ganas (-) sebanyak 27 subyek penelitian (90 %) dan sel ganas (+) sebanyak 3 subyek penelitian (10 %), untuk tipe adenokarsinoma didapatkan sel ganas (-) sebanyak 26 subyek penelitian (86,7 %) dan sel ganas (+) sebanyak 4 subyek penelitian (13,3 %). Berikut ini ditampilkan tabel 2 X 2 :

4 bulan pasca radiasi komplit		sel ganas (-)	sel ganas (+)	Total
Karsinoma epidermoid	count	27	3	30
	%	90 %	10 %	100%
Adenokarsinoma	count	26	4	30
	%	86,7%	13,3%	100%
Total	count	53	7	60
	%	88,3%	11,7%	100%

Hasil evaluasi respons radiasi klinik pada 30 subyek penelitian kanker serviks uteri stadium III tipe karsinoma epidermoid memberikan respons radiasi klinik baik sebanyak 90 % dan memberikan respons radiasi klinik jelek sebanyak 10 %, untuk tipe adenokarsinoma (pada 30 subyek penelitian) memberikan respons radiasi klinik baik sebanyak 86,7 % dan memberikan respons radiasi klinik jelek sebanyak 13,3 %. Sedangkan secara keseluruhan didapatkan respons radiasi klinik baik sebanyak 88,8 % dan respons radiasi klinik jelek sebanyak 11,7 %.

Adapun uji statistik pada subyek penelitian dengan Fisher's exact test tidak menunjukkan adanya hasil yang signifikan ($p=0,5$), yang berarti tidak ada perbedaan yang bermakna evaluasi respons radiasi klinik pada penderita kanker leher rahim stadium III tipe karsinoma epidermoid dibandingkan dengan tipe adenokarsinoma 4 bulan pasca radiasi lengkap.

Dari hasil penelitian tersebut diatas menunjukkan bahwa perencanaan dan pengelolaan radiasi terhadap penderita kanker leher rahim stadium III sudah baik, hal ini ditunjukkan oleh respons radiasi klinik baik sebanyak 88,3 %. Sedangkan yang memberikan respons radiasi klinik jelek sebanyak 11,7 % yang menunjukkan terjadinya remisi dan dapat dilakukan pengobatan tambahan, misalnya dengan kemoterapi atau operasi.

Tidak adanya perbedaan respons radiasi klinik pada kedua tipe tersebut diatas, meskipun tipe karsinoma epidermoid bersifat radioresponsif dan tipe adenokarsinoma bersifat radioresisten, menunjukkan bahwa dosis radiasi yang diberikan telah optimal terhadap tumor pada kedua tipe tersebut, yang masih dapat ditoleransi oleh jaringan sehat disekitarnya.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

a. Kesimpulan

Dari penelitian yang dilakukan terhadap 60 penderita kanker leher rahim stadium III tipe karsinoma epidermoid dan tipe adenokarsinoma di RSDK Dr. Kariadi 4 bulan pasca radiasi lengkap (eksterna dan interna) selama periode Januari 2003 sampai dengan Januari 2004 didapatkan yang memberikan respon radiasi klinik baik, untuk tipe karsinoma epidermoid sebanyak 27 (90 %), tipe adenokarsinoma sebanyak 26 (86,7 %) dan yang memberikan respon radiasi klinik jelek, untuk tipe karsinoma epidermoid sebanyak 3 (10 %), tipe adenokarsinoma sebanyak 4 (13,3 %).

Secara keseluruhan, sebagian besar yang memberikan respons radiasi klinik baik untuk kanker leher rahim stadium III setelah 4 bulan pasca radiasi lengkap adalah sebesar 88,3 % dan sebagian kecil memberikan respons radiasi klinik jelek sebanyak 11,7 %.

Adapun hasil penelitian ini setelah dilakukan uji statistik dengan Fisher's exact test tidak menunjukkan hasil yang signifikan ($p=0,5$), yang berarti tidak ada perbedaan yang bermakna respons radiasi klinik pada penderita kanker leher rahim stadium III antara tipe karsinoma epidermoid dibandingkan dengan tipe adenokarsinoma 4 bulan pasca radiasi lengkap.

b. Saran

Mengingat perencanaan dan pengelolaan penderita kanker leher rahim stadium III yang dikerjakan di Rumah Sakit Dr. Kariadi ini sudah memberikan hasil yang cukup baik, hendaknya kebijaksanaan yang sudah berlaku ini dijalankan dengan sebaik-baiknya sejak awal perencanaan pengelolaan sampai pada pelaksanaan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dobbs J, Barret A, Ash D : Practical Radiotherapy Planning, Arnold 2 nd ed. 1999, 241-251.
2. Bouma Y : Carcinoma of the cervix, Douth Fondation Post graduate Course in Indonesia, school of medicine airlangga university, Dr. Soetomo Hospital Surabaya, 1993, 82-89.
3. Durant JR, Omara GA : Gynaecologic Neoplastic in Medical Oncology Basic Principle and clinical management of cancer, Mc Graw Hill inc. 2nd ed, 1993, 851-860.
4. Do Behster, Lin J, Angel C, Potter CA : Gynecologic Tumors in Clinical Oncology A Multidiciplinary Approach for Physician and Student, Ed Rubin P, WB Saunder company, 7th , 1993, 363-373.
5. Bomfort CK, Kunkler JH, Sherif SB : Walter Miller's Textbook of Radioterapy, Radiation Physic Therapy and Oncology, Churchill Livingstone, 5th ed, 1993, 410-413.
6. Crook J, Esche BA : The Uterine cervix in Cox JD (ed), Moss, Radiation Oncology Rationale, Technique, Result, 7th, Mosby Year-Book Inc, St Louis, 1994, 617-682.
7. Perez CA, Brady LW : Principles and Practice of Radiation Oncology, Lippincott Company, 2nd, 1992, 1143-1190.
8. Anderson M : The Pathology of tumor of Cervix in Textbook of Gynecologic oncology, ED Blackedge GRP, Jordan JA, Shingleton HW, WB Saunders Company, 1991,1160-1192.

9. Bentel GC : Radiation Therapy Planning, Mc Graw-hill, 2nd ed, 1996, 439-470.
10. AJCC Cancer Staging Manual, Lippincott-Raven, 5th ed, 1997, 189-194.
11. World Health Organization, WHO : Handbook for reporting result of Cancer Treatment, Geneva, 1994.
12. Gondowiardjo S, Djakaria M : Peran Onkologi Radiasi dalam Penanganan Penyakit Keganasan, dalam: Pencegahan dan Deteksi Dini Penyakit Kanker, Ed Susworo HR, Tarta A, Boedina S dkk, Perhimpunan Onkologi Indonesia, 1996, 22-38.
13. Perez CA, Grigsby PW : Current Concepts in Carcinoma of the Cervix in Current Radiation Oncology. Ed Tobias JS, Thomas PRM, Edward Arnold, 1994,272-281.
14. Perez CA, Grisby PW, Chao KS, et al. : Tumor size, Irradiation Dose and Longterm outcome of Carcinoma of Uterine Cervix, Int-Radiat-oncol-Biol-phys, 1998, May I 41(2) : 307-317.
15. Takhesi K, Katsuyuki K, Yoshiaki T, et al : Definitive Radiotherapy Combined with Hight Dose Rate Brachithery for stage III Carcinoma of Uterine Cervix : Retrospective Analysis of Zprognostic Factor Concerning patient characteristics and Treatment Parameters, int-j-Radiat-oncol-Biol-Phys 1998, May I, 4(2), 319-327.
16. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA :Cancer principles & Practice of Oncology, 4th edition, Vol 2, JB Lippincott company, Philadelphia, 1993,1168-1195.

17. World Health Organization : Radiotherapy in Cancer Management A practical manual, First edition, chapman & hall medical, London-Weinheim-New York-Tokyo-Melbourne-Madras, 1997,132-143.

18. T.Mirza Iskandar : Efektivitas Linear Accelerator pada Pengobatan Karsinoma Serviks Uteri, Bagian/ SMF Obstetri & Ginekologi FK Undip RSUP Dr.Kariadi Semarang, 1996.