

# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar belakang penelitian**

Karsinoma serviks uteri merupakan masalah penting dalam onkologi ginekologi di Indonesia. Penyakit ini merupakan tumor ganas yang paling banyak dijumpai pada wanita dan lebih dari 90% karsinoma serviks uteri merupakan jenis karsinoma sel skuamosa atau epidermoid <sup>1</sup>. Di Amerika Serikat karsinoma serviks menempati urutan ketiga dari semua kanker ginekologi, di mana pada tahun 1994 ditemukan lebih kurang 15.000 kasus baru, sedangkan di negara berkembang karsinoma serviks menempati urutan pertama <sup>2</sup>.

Pada dasarnya pengobatan karsinoma epidermoid serviks uteri yang selama ini dilakukan di Indonesia sudah cukup maju dan memadai. Di RS. dr. Kariadi Semarang pengobatan pada penderita karsinoma epidermoid serviks uteri stadium lanjut adalah radioterapi dan kemoterapi. Mengingat syarat pemberian kemoterapi yang harus dipenuhi termasuk tingginya biaya yang diperlukan, banyak penderita yang mendapat pengobatan dengan metode radioterapi. Sebagaimana tumor ganas pada umumnya, karsinoma epidermoid serviks uteri juga menunjukkan kesulitan dalam mencapai hasil pengobatan yang optimal dengan metode radioterapi. Keterbatasan pengobatan ini dapat dilihat dari kegagalan pengobatan atau berulangnya penyakit setelah pengobatan pertama. Diperkirakan 1/3 kasus akan mengalami residif dan 20% penderita gagal diobati <sup>3</sup>. Banyak penelitian yang

menghubungkan keterbatasan hasil pengobatan ini dengan luas penyebaran penyakit (stadium klinik), perangai histopatologis dan teknik serta dosis radiasi. Pada kasus-kasus dengan stadium klinik, perangai histopatologis serta prosedur radioterapi yang sama, masih terlihat perbedaan hasil pengobatan pada masing-masing kasus, sehingga diperlukan suatu pengawasan lain yang dapat mengidentifikasi kasus - kasus dengan risiko tinggi terhadap kegagalan radioterapi. Satu segi yang masih belum dikembangkan secara menyeluruh yaitu cara-cara pengawasan penderita selama pengobatan dilakukan dan setelah pengobatan dihentikan. Tujuan sistem pengawasan ini antara lain untuk mengetahui respon pengobatan, yang salah satu caranya dengan melihat respon radiasi histopatologis (RRH), sehingga dapat menentukan prognosis. Selain cara pengawasan tersebut di atas, adalah pengawasan secara biokimiawi dan imunologik, dengan prinsip bahwa sel kanker dapat “menghasilkan” suatu zat atau bahan yang ditemukan di dalam plasma, atau cairan tubuh lainnya<sup>4,5</sup>. Zat atau bahan ini ternyata kemudian dihasilkan pula oleh jaringan penyokongnya, serta kemudian dapat digolongkan khas atau tidak khas untuk kanker tersebut.

Dikenal berbagai macam perubahan ataupun ditemukan berbagai macam zat pada penderita kanker yang dikelompokkan sebagai petanda tumor (*tumour marker*). Salah satu yang banyak diteliti adalah kelompok antigen tumor. Pada sel sehat selalu ditemukan apa yang disebut sebagai *normal transplantation antigens* yang terletak pada permukaan sel atau membran sel<sup>4,6</sup>. Antigen inilah yang menggambarkan atau merefleksikan spesifitas setiap individu. Apabila sel berubah menjadi sel ganas akibat perubahan aparat genetik karena mutasi pada kanker, maka terjadi perubahan pada

membran sel, dan terbentuk antigen baru. Terbentuknya antigen baru tersebut, tubuh akan mengenalinya sebagai antigen asing. Sebagai kelanjutannya terjadilah respon imun tubuh dalam bentuk reaksi penolakan<sup>6</sup>. Secara hipotetik kadar petanda tumor sebanding dengan masa tumor atau populasi sel kanker.

Mempelajari petanda tumor pada sekelompok penderita karsinoma serviks uteri yang kebanyakan berjenis sel epidermoid dapat meningkatkan ketelitian pengelolaan penderita selama pengobatan dilakukan dan setelah pengobatan dihentikan. Beberapa petanda tumor seperti *Carcinoembryonic Antigen* (CEA), *Carcino Antigen-125* (Ca-125) telah diteliti pada kanker serviks, namun manfaatnya masih terbatas, yang disebabkan antara lain karena kedua petanda tumor tersebut tidak berasal dari kanker serviks. Penelitian petanda tumor yang sering dilakukan pada karsinoma epidermoid serviks uteri dalam menilai aktivitas sel-sel kanker adalah *squamous cell carcinoma antigen* (*SCC antigen*). Seperti pada petanda tumor lain, *SCC antigen* tidak spesifik, namun jika dibandingkan dengan petanda tumor CEA dan Ca-125, *SCC antigen* lebih spesifik dan sensitif untuk karsinoma epidermoid serviks uteri. Salah satu penyebabnya adalah karena *SCC antigen* dikenal langsung dari kanker serviks yang ditemukan dalam sitoplasma karsinoma epidermoid serviks uteri, serta adanya peningkatan kadar *SCC antigen* dalam serum yang sesuai dengan luas kanker berdasarkan stadium klinik<sup>5,6</sup>. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa nilai sensitivitas dan spesifisitas *SCC antigen* masih bervariasi<sup>6</sup>. Dari kenyataan di atas, petanda tumor ini dipakai untuk pengamatan lanjut.

Masih sangat sedikit laporan tentang petanda tumor *SCC antigen* ini dalam pengelolaan karsinoma epidermoid serviks uteri. Tidak spesifiknya petanda tumor ini, maka untuk pemakaian di klinik perlu ditetapkan nilai batas (*cut off point*) yang berkaitan dengan perangai biologi kanker yang diteliti. Pada suatu penelitian diketahui kadar *SCC antigen* pada penderita karsinoma epidermoid serviks uteri tergantung stadium klinis, yaitu pada stadium 0: 0-16% penderita dengan nilai kadar 0,8-2,2 ng/ml (rerata 1,0 ng/ml), stadium I: 29-34% penderita dengan kadar 0,9-6,0 ng/ml (rerata 1,9 ng/ml), stadium II: 59-64% penderita dengan kadar 0,5-17,6 ng/ml (rerata 3,5 ng/ml), stadium III: 85-86% penderita dengan kadar 0,5-80,4 ng/ml (rerata 11,6 ng/ml), stadium IV: 80-86% penderita dengan kadar 1,2-69,3 ng/ml (rerata 13,6 ng/ml) dengan nilai batas normal  $\leq 2,5$  ng/ml<sup>6</sup>. Hal tersebut menunjukkan bahwa dengan semakin lanjutnya stadium klinis, maka semakin meningkat pula kadar *SCC antigen*, terutama pada hampir semua karsinoma epidermoid serviks uteri stadium lanjut, namun tidak pada jenis adenokarsinoma<sup>5-7</sup>. Nilai *SCC antigen* juga berhubungan dengan derajat diferensiasi sel kanker. Ada kecenderungan dengan semakin buruknya derajat diferensiasi, mempunyai hubungan dengan semakin tingginya kadar *SCC antigen*<sup>7</sup>. Tinggi rendahnya kadar *SCC antigen* memberikan gambaran aktivitas diferensiasi sel dan jenis sel kanker, sehingga respon pengobatan radiasi yang akan diberikan dapat diperkirakan dengan mengetahui kadar *SCC antigen*<sup>7</sup>. Pada pengamatan serial sebelum dan setelah terapi, kadar *SCC antigen* berkaitan dengan respon pengobatan dan perjalanan penyakit<sup>7</sup>.

Penerapan sistem pengawasan dengan menggunakan petanda tumor *SCC antigen* pada penderita karsinoma epidermoid serviks uteri stadium lanjut yang mendapat terapi radiasi sampai saat ini masih belum banyak dilakukan. Kenyataan adanya perbedaan kadar *SCC antigen* sebelum dan setelah terapi, maka perlu ditelaah respon pengobatan berdasarkan kadar *SCC antigen* sebelum (pra) dan setelah (pasca) terapi radiasi, dan hubungan kadar *SCC antigen* dengan RRH pada penderita karsinoma epidermoid serviks uteri stadium lanjut. Hal inilah yang melatarbelakangi dilakukannya penelitian ini.

### **1.2 Permasalahan penelitian**

Berdasarkan uraian diatas, permasalahan dalam penelitian ini adalah :

- Apakah terdapat penurunan kadar *SCC antigen* pasca terapi radiasi pada penderita karsinoma epidermoid serviks uteri stadium lanjut.
- Apakah terdapat hubungan antara kadar *SCC antigen* pra dan pasca terapi radiasi dengan RRH pada penderita karsinoma epidermoid serviks uteri stadium lanjut.
- Apakah kadar *SCC antigen* pra atau pasca terapi radiasi dapat digunakan untuk memprediksi respon radiasi histopatologis (RRH).

### **1.3 Keaslian penelitian**

Penelitian mengenai pemeriksaan kadar petanda tumor, khususnya *SCC antigen* pada karsinoma serviks uteri telah dilakukan di luar negeri maupun di dalam negeri.

Penelitian di Hong Kong (1990) mendapatkan kadar *SCC antigen* meningkat dengan semakin lanjutnya stadium penderita karsinoma epidermoid serviks uteri. Pada 60% penderita dengan kadar *SCC antigen* yang tetap tinggi, ditemukan tumor viabel pada biopsi serviks setelah radioterapi <sup>8</sup>.

Di Taiwan (1998) mendapatkan kadar *SCC antigen* setelah radioterapi lebih dari 10 ng/ml merupakan faktor prediksi untuk prognosis yang buruk pada penderita karsinoma serviks uteri. Kadar yang tetap tinggi setelah radioterapi ini merupakan faktor prediksi yang kuat dari kegagalan terapi <sup>9</sup>.

Sebuah penelitian retrospektif di Jerman (2000), mendapatkan kadar serum *SCC antigen* sebelum radioterapi dan kemoterapi meningkat pada 60% penderita karsinoma serviks uteri dengan nilai batas 2,5 ng/ml. Kadar *SCC antigen* ini berkaitan dengan stadium tumor. Setelah radioterapi dan kemoterapi didapatkan 98% penderita mengalami remisi komplet dan 87% remisi parsial dengan kadar serum dibawah nilai batas <sup>10</sup>.

Hasil penelitian di Jepang (2003), didapatkan bahwa penurunan kadar *SCC antigen* menjadi normal (nilai batas 1,5 ng/ml) setelah radioterapi dan kemoterapi berhubungan secara bermakna dengan respon komplit pada penderita karsinoma serviks uteri. Pada kadar *SCC antigen* 5-30 ng/ml sebelum radioterapi dan kemoterapi, lebih dari 70% mengalami penurunan kadar *SCC antigen* dalam 4 minggu dan berhubungan bermakna dengan respon komplit <sup>11</sup>.

Di Semarang pada tahun 2001 pernah dilakukan penelitian mengenai peran *SCC* dalam evaluasi keberhasilan terapi karsinoma serviks uteri pada 21 penderita stadium

III yang mendapat pengelolaan dengan radioterapi dan kemoterapi. Pada penelitian tersebut didapatkan 66,7% penderita terjadi penurunan kadar SCC dengan nilai sensitivitas 57,1 % dan nilai spesifisitas 47,6 %<sup>12</sup>.

Penelitian mengenai pemeriksaan kadar *SCC antigen* pra dan pasca terapi radiasi pada penderita karsinoma epidermoid serviks uteri stadium lanjut dan hubungannya dengan respon radiasi histopatologis belum pernah dilakukan di RS. dr. Kariadi Semarang.

Penelitian	Tahun	Tempat	Hasil
Ngan HY dkk	1990	Hongkong	60% penderita dengan kadar <i>SCC antigen</i> yang tetap tinggi, ditemukan tumor viabel pada biopsi serviks setelah radioterapi.
Hong JH dkk	1998	Taiwan	Kadar <i>SCC antigen</i> > 10ng/ml setelah radioterapi merupakan faktor prediksi untuk prognosis yg buruk.
Micke O dkk	2000	Jerman	Setelah radioterapi dan kemoterapi, 98% penderita remisi komplet dan 87% remisi parsial dengan kadar <i>SCC antigen</i> dibawah nilai batas.
Ohno T dkk	2003	Jepang	Penurunan kadar <i>SCC antigen</i> menjadi normal setelah radioterapi dan kemoterapi.
Iskandar TM, Suprijono	2001	Semarang	66,7% penderita terjadi penurunan kadar <i>SCC antigen</i> setelah radioterapi dan kemoterapi.

## **1.4 Tujuan penelitian**

### **1.4.1 Tujuan umum**

Untuk membuktikan bahwa kadar *SCC antigen* pada penderita karsinoma epidermoid serviks uteri stadium lanjut dapat digunakan sebagai pedoman untuk mengevaluasi kemajuan terapi.

### **1.4.2 Tujuan khusus**

- Untuk membuktikan adanya penurunan kadar *SCC antigen* pasca terapi radiasi pada penderita karsinoma epidermoid serviks uteri stadium lanjut.
- Untuk menganalisis hubungan antara kadar *SCC antigen* pra dan pasca terapi radiasi dengan RRH pada penderita karsinoma epidermoid serviks uteri stadium lanjut.
- Untuk menetapkan nilai batas (*cut off point*) kadar *SCC antigen* pra dan pasca terapi radiasi yang dapat digunakan sebagai prediktor RRH jelek.

## **1.5 Manfaat penelitian**

Diharapkan hasil penelitian ini dapat menambah informasi tentang petanda tumor, khususnya *SCC antigen* dalam mengetahui prognosis penderita karsinoma epidermoid serviks uteri stadium lanjut yang hanya mendapat terapi radiasi dengan mengetahui perubahan kadarnya pada pra dan pasca terapi radiasi dan hubungannya dengan respon radiasi histopatologis, serta sekaligus mendapatkan *cut off point* kadar *SCC antigen* pra dan pasca terapi radiasi yang dapat dipakai untuk menentukan suatu respon radiasi menjadi jelek.