

## **BAB 2**

### **TINJAUAN KEPUSTAKAAN**

#### **2.1 Karsinoma serviks uteri**

##### **2.1.1 Epidemiologi**

Karsinoma serviks uteri merupakan keganasan yang sering dijumpai pada wanita. Di negara-negara maju keganasan ini menempati urutan ketiga setelah kanker payudara dan kanker endometrium<sup>13</sup>, sedangkan di negara-negara berkembang penyakit ini masih menempati urutan pertama di antara penyakit kanker lainnya yang dialami oleh wanita. Di Amerika Serikat karsinoma serviks uteri merupakan keganasan genitalia wanita yang masih sering ditemukan, yaitu sebesar 6% dari seluruh keganasan pada wanita dan pada tahun 1994 ditemukan lebih kurang 15.000 kasus baru<sup>1</sup>. Di negara-negara Eropa Timur dan Tengah insidensi karsinoma serviks uteri invasif sebesar 15-25/100.000 wanita<sup>14</sup>. Di Indonesia belum ada registrasi karsinoma serviks uteri yang berdasarkan jumlah penduduk, sehingga insidensi sesungguhnya tidak diketahui. Departemen Kesehatan Republik Indonesia memperkirakan insiden karsinoma serviks uteri adalah 80-100 per 100.000 penduduk wanita pertahun<sup>1</sup>. Data dari 15 laboratorium Patologi Anatomi menunjukkan kasus yang terbanyak adalah karsinoma serviks yaitu 16,5% pada tahun 1983, dan 18,4% pada tahun 1988. Di Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, selama kurun waktu 9 tahun yaitu sejak tahun 1984 sampai dengan tahun 1992, ditemukan sebanyak 1717 penderita kanker ginekologi, di mana 76,2% adalah karsinoma serviks uteri dan 62% penderita datang dalam stadium

lanjut (stadium IIB – IV) 40,7% diantaranya adalah stadium IIIB<sup>15</sup>. Di Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang selama tahun 1994 – 1996 karsinoma serviks uteri menempati urutan pertama yaitu 76,2%<sup>16</sup>, dan pada tahun 2000 didapatkan 207 kasus baru dengan karsinoma serviks uteri. Pada umumnya penderita datang pada stadium yang sudah lanjut. Pada tahun 1996 di Rumah Sakit dr. Kariadi mendapatkan 66% penderita datang pada stadium III dan IV, sedangkan pada tahun 2000 didapatkan 87% datang pada stadium III dan IV<sup>12</sup>.

### **2.1.2 Etiologi dan faktor risiko**

Etiologi karsinoma serviks sampai saat ini masih belum diketahui secara pasti, tetapi faktor-faktor predisposisi keganasan ini telah banyak dikenal. Data epidemiologi yang tersusun selama akhir abad ini menyingkap kemungkinan adanya hubungan yang kuat antara neoplasia intraepitelial serviks (NIS) dan karsinoma serviks uteri dengan infeksi virus human papiloma. Virus human papiloma adalah DNA virus yang menimbulkan proliferasi pada permukaan epidermal dan mukosa. Infeksi virus ini sering terdapat pada wanita yang aktif secara seksual. Dari beberapa pemeriksaan laboratorium terbukti bahwa lebih dari 90% kondiloma serviks, semua neoplasma intraepitelial serviks dan karsinoma serviks mengandung DNA virus human papiloma<sup>17,18</sup>.

Virus human papiloma tipe 6, 11, 42, 43 dan 44 jarang ditemukan pada neoplasma, sedangkan tipe 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56 dan 58 sering ditemukan pada kanker dan prakanker. Virus tipe 16 ditemukan pada sekitar 50% kasus lesi

intraepitelial skuamosa derajat berat dan karsinoma serviks<sup>18</sup>. DNA virus human papiloma dapat berintegrasi dengan genom sel serviks sehingga memungkinkan terjadinya mutasi<sup>17,18</sup>. Bila terjadi pada gen p53, yaitu suatu gen untuk menekan proses pertumbuhan neoplasma, maka fungsinya menjadi terganggu<sup>17</sup>.

Infeksi virus Epstein-Barr ditemukan juga pada bilasan serviks, dan karena *positive rate* nya tinggi pada karsinoma serviks, virus ini diperkirakan juga berperan pada genesis karsinoma serviks<sup>19</sup>.

Faktor etiologi lain adalah spermatozoa. Sel epidermoid metaplastik dapat memfagosit sisa-sisa sperma dan menghubungkannya dengan inti sel. Permukaan sel stroma dan subepitel terdiri dari jalinan DNA yang berhubungan dengan inti sel (nukleus) sehingga dapat mengontrol sintesis protein. DNA permukaan ini dipengaruhi oleh protein dasar yang terdapat pada kepala sperma dan permukaan virus. Protein dasar ini terutama adalah arginin, protamin, dan histon<sup>17,18</sup>.

Karsinoma epidermoid serviks uteri merupakan tingkat akhir dari NIS, berkembang dari displasia ke karsinoma in situ dan karsinoma invasif. Dengan demikian faktor risiko karsinoma serviks adalah segala sesuatu yang berhubungan dengan inisiasi transformasi atipik serviks (abnormal) yang terletak di antara sambungan skuamokolumnar serviks yang asli dan yang baru terbentuk akibat metaplasia sel kolumnar menjadi skuamosa. Faktor tersebut terutama berhubungan dengan riwayat melakukan hubungan seksual pada usia muda, sering berganti pasangan, penyakit menular seksual (seperti klamidia trakomatis, trikomonas vaginalis, *cytomegalovirus*, neiseria gonore dan triponema palidum), kontrasepsi,

paritas, kebiasaan merokok, sosioekonomi rendah dan riwayat pernah menderita displasia skuamosa serviks, vagina dan vulva<sup>20-23</sup>.

### **2.1.3 Patogenesis karsinoma serviks uteri**

Kebanyakan karsinoma diperkirakan berasal dari sel tunggal yang telah mengalami mutasi somatik, tetapi keturunan sel (*progeny*) ini harus mengalami perubahan-perubahan lebih lanjut, dan mungkin memerlukan beberapa mutasi tambahan sebelum menjadi karsinoma. Kelainan yang diturunkan ini dapat disebabkan perubahan genetik, yaitu perubahan sekuens DNA, atau dapat juga oleh perubahan epigenetik, yaitu perubahan ekspresi dari gen tanpa ada perubahan sekuens DNA<sup>22</sup>.

Bukti-bukti menunjukkan bahwa perubahan genetiklah yang menyebabkan karsinoma. Ada hubungan antara karsinogenesis dan mutagenesis. Agen mutagenik ada 3 kelas, yaitu karsinogen kimiawi (perubahan sekuens DNA), radiasi ionisasi (kerusakan dan translokasi kromosom), dan virus (memasukkan DNA asing ke dalam sel)<sup>22</sup>. Kontak pertama dengan karsinogen dapat mengakibatkan defek pada materi genetik atau DNA, yang dikenal sebagai fase inisiasi. Tidak semua sel dengan defek DNA akan tumbuh menjadi kanker, karena pada keadaan normal defek tersebut akan diperbaiki melalui suatu proses reparasi DNA. Bila mekanisme reparasi DNA terganggu, maka akan terjadi kerusakan DNA permanen yang akan menyebabkan transformasi sel, walaupun demikian tidak semua sel yang mengalami transformasi akan berubah menjadi kanker, karena mungkin saja sel tersebut akan mengalami apoptosis<sup>22,23</sup>, tetapi bila ditemukan adanya substrat promotor, sel yang telah

menjalani transformasi ini akan memasuki fase promosi dan baru kemudian secara potensial dapat menjadi ganas. Hal terakhir yang diperlukan bagi terjadinya perkembangan karsinoma adalah lingkungan yang mendukung pertumbuhan tumor yang dikenal sebagai fase pemeliharaan. Setelah fase ini maka sel yang telah bertransformasi berkembang menjadi klon sel maligna dan kemudian akan terlihat secara klinis<sup>22</sup>.

Adanya kerusakan DNA, defek pada mekanisme reparasi DNA dan atau gangguan dalam pengaturan mekanisme proliferasi dan apoptosis menghasilkan pertumbuhan jaringan secara berlebihan dan tidak dapat dikontrol. Hal ini terjadi karena ketidakseimbangan antara proses penambahan jumlah sel (proliferasi) dengan kematian sel (apoptosis)<sup>22</sup>. Disfungsi dapat terjadi pada sistem kontrol proliferasi positif yang dikenal sebagai proto-onkogen dan atau pada sistem kontrol penghambat proliferasi yang diatur oleh anti-onkogen atau *tumor suppressor genes* (TSGs)<sup>23,24</sup>.

Proto-onkogen adalah bentuk seluler normal dari onkogen yang merupakan bagian dari *signal transduction pathway*. Jarak ini merupakan sarana komunikasi intraseluler yaitu menangkap dan meneruskan sinyal eksternal ke dalam nukleus untuk kemudian sel akan memberikan respons yang sesuai. Akibat pengaruh bahan karsinogenik, proto-onkogen akan mengalami mutasi berupa delesi dan translokasi kromosom menjadi onkogen. Onkogen ditemukan dalam sel tumor atau retrovirus yang mengalami mutasi serta memacu perubahan neoplastik<sup>24</sup>.

Gen-gen supresor tumor dikenal sebagai anti-onkogen yang mengkode protein yang diperlukan untuk pertumbuhan dan diferensiasi sel normal, bila mengalami

mutasi akan menghasilkan produk yang tidak berfungsi dan menyebabkan perubahan kearah ganas. Mutasi gen supresor tumor ini sering ditemukan pada keadaan pra kanker. Selain infeksi virus, kelainan kromosom diketahui juga menyebabkan mutasi gen supresor tumor walau tidak banyak kasusnya<sup>23,24</sup>.

Virus onkogenik (baik jenis RNA dan DNA) dapat mengubah sel normal menjadi sel tumor dengan mengenal sekeping informasi genetik. Tumor yang diakibatkan oleh virus biasanya mengandung genom provirus yang menyatu dalam genom sel pejamu, dan sering kali mengekspresikan protein yang mengkode genom virus. Virus human papiloma diketahui berperan dalam perkembangan beberapa jenis tumor pada manusia, serta erat hubungannya dengan perkembangan beberapa tumor epitel ganas, termasuk didalamnya karsinoma serviks uteri<sup>18</sup>.

Virus human papiloma adalah virus jenis DNA dengan dua rantai ganda yang mempunyai panjang 8000 pasang basa (pb), serta mengekspresikan tujuh protein virus yaitu E1-E7, dimana E6 dan E7 adalah onkogen yang diekspresi oleh karsinoma serviks uteri<sup>18</sup>. Onkogen E6 dan E7 ini berperan dalam proses keganasan karena mempunyai kemampuan untuk mengikat dan mendegradasi protein gen supresor tumos yaitu p53 dan retinoblastoma (pRb) pada sel inang yang terinfeksi. Kedua jenis protein gen supresor tumor ini berfungsi menghentikan laju siklus dan proliferasi sel. Onkogen E6 yang berikatan dengan p53 akan mendegradasi dan menekan fungsi represi p53. Hilangnya fungsi p53 yang normal akan mengganggu kemampuan merespon kerusakan DNA akibat mutagen radiasi atau kimiawi, menghambat transkripsi dan replikasi DNA (untuk memperbaiki DNA yang rusak) dan

menurunkan kemampuan sel kanker untuk melakukan proses apoptosis<sup>23,25</sup>, sedangkan onkogen E7 berikatan dengan pRb. Interaksi ini mengakibatkan pRb menjadi tidak aktif, menghentikan fase G1, di mana kendali pertumbuhan yang utama sebelum dimulainya sintesis DNA berada pada fase ini, dan mendorong siklus sel masuk ke fase S (fase sintesis DNA) dengan mempengaruhi aktivitas inhibitor siklin dependen kinase, yang kemudian pada akhirnya sel akan berproliferasi secara berlebihan<sup>23,25,26</sup>.

#### **2.1.4 Penyebaran**

Penyebaran kanker serviks invasif primer kebanyakan terjadi secara langsung dan limfogen. Penyebaran limfogen terjadi kurang lebih 5%, dan hal ini menunjukkan bahwa penyakit sudah berada dalam stadium lanjut<sup>25</sup>. Pertumbuhan lanjut dari tumor menyebabkan perluasan ke atas (korpus uteri) dan ke bawah (vagina). Penyebaran ke arah lateral mengikuti alur tahanan terendah pada dasar ligamentum kardinale. Lebih lanjut sel-sel tumor dapat menyebar ke belakang sepanjang ligamentum sakrouterina. Penyebaran ke vesika urinaria atau rektum tanpa penyebaran ke lateral jarang ditemukan. Serviks terpisah dari vesika urinaria dengan fascia puboservikalis, dan dari rektum dengan kavum Dauglasi, walaupun demikian, penyebaran ke rektum dapat terjadi secara langsung melalui spektrum rektovagina bila proses telah mencapai 1/3 atas dinding vagina belakang atau melalui ligamentum sakrouterina<sup>27</sup>.

Penyebaran limfogen biasanya mengikuti alur dari kelenjar getah bening regional pelvis. Kelenjar getah bening primer (paraservikal, obturatoria, hipogastrika,

iliaka eksterna) adalah yang paling pertama terkena, diikuti oleh getah bening sekunder (inguinal, iliaka komunis dan aorta).<sup>21,25</sup> Bila penyakit telah melibatkan parametrium (stadium IIB) maka sel kanker yang ditemukan di kelenjar getah bening pelvis sekitar 27-45% dan kelenjar getah bening paraaorta sekitar 13-33%. Penyebaran ke kelenjar getah bening paraaorta terjadi sekitar 46% pada penderita kanker serviks stadium III<sup>27</sup>.

Penyebaran secara hematogen melalui pleksus venosus dan vena paraservikal lebih jarang terjadi, namun relatif sering pada stadium lanjut. Tempat penyebaran terutama pada paru-paru (26,5%), hati (15,8%), tulang (14,2%), usus (8,2%), adrenal (3,8%), limpa (2,3%) dan otak (1,4%)<sup>27</sup>.

### **2.1.5 Diagnosis**

Diagnosis karsinoma serviks uteri pada stadium lanjut tidak sulit untuk ditegakkan. Biasanya lesi tumor cukup besar untuk dapat dilihat dan dilakukan biopsi, tetapi jika tidak tampak adanya tumor, perlu dilakukan tes Pap yang dilanjutkan dengan kolposkopi dan biopsi terarah. Tes Pap saja kerap kali gagal menyingkirkan keganasan serviks, terutama pada wanita yang dengan gejala kanker. Tes Pap yang memberikan hasil mencurigakan atau bilamana ditemukan sel ganas, dan juga bila dengan pemeriksaan kolposkopi tidak memberikan hasil yang memuaskan, maka diperlukan pemeriksaan biopsi konus untuk menegakkan diagnosis.

Setelah diagnosis karsinoma serviks uteri ditegakkan, pemeriksaan penunjang seperti darah rutin, pemeriksaan fungsi hati, fungsi ginjal dan foto rontgen



(toraks, foto polos abdomen, pielografi intra vena), ultrasonografi serta pemeriksaan endoskopi vesika urinaria dan rektum harus dikerjakan pada penyakit stadium lanjut<sup>3,27,28</sup>. Kecurigaan penyebaran ke vesika urinaria dan rektum harus ditegakkan dengan pemeriksaan biopsi dan histopatologis<sup>25,29</sup>.

### **2.1.6 Klasifikasi histopatologis**

Secara histopatologis karsinoma serviks terdiri dari beberapa jenis. Dua bentuk yang sering dijumpai adalah karsinoma epidermoid dan adenokarsinoma. Sekitar 70% merupakan karsinoma serviks jenis epidermoid, 15% jenis adenokarsinoma dan 8%-10% jenis adenoskuamosa<sup>30</sup>.

Karsinoma epidermoid merupakan perubahan patologik yang terjadi di daerah sambungan skuamo-kolumner. Sel-sel epitel mengalami mutasi dan kemudian berkembang menjadi karsinoma invasif. Sel kanker cenderung berbentuk oval atau poligonal dengan batas yang jelas, sitoplasma eosinofilik, inti sel pleimorfik dengan kromatin bergranuler dan sering terlihat gambaran mitosis. Berdasarkan derajat diferensiasi sel, karsinoma epidermoid dibagi dalam tiga jenis yaitu<sup>30</sup>:

#### **1). Diferensiasi baik**

Sel epidermoid sebagian besar berbentuk sel dewasa dengan jembatan interselular yang masih baik, dan sitoplasma keratohialin terlihat dalam variasi bentuk yang masih berdiferensiasi baik. Mutiara epitel banyak dijumpai dan gambaran mitosis jarang (< 2 mitosis per lapangan pandang besar, variasi ukuran dan bentuk sel tumor masih rendah) dan sedikit pleimorfik.

## 2). Diferensiasi sedang/moderat

Ditemukan sedikit sel dengan sitoplasma berlebihan. Di sini keratinisasi sedang, mutiara epitel jarang ditemui, dapat ditemukan jembatan interselular, dengan 2-4 mitosis per lapangan pandang besar, sel-sel bervariasi sedang dalam ukuran maupun bentuk sel tumor dengan sel pleimorfik lebih banyak dan batas sel kabur.

## 3). Diferensiasi jelek

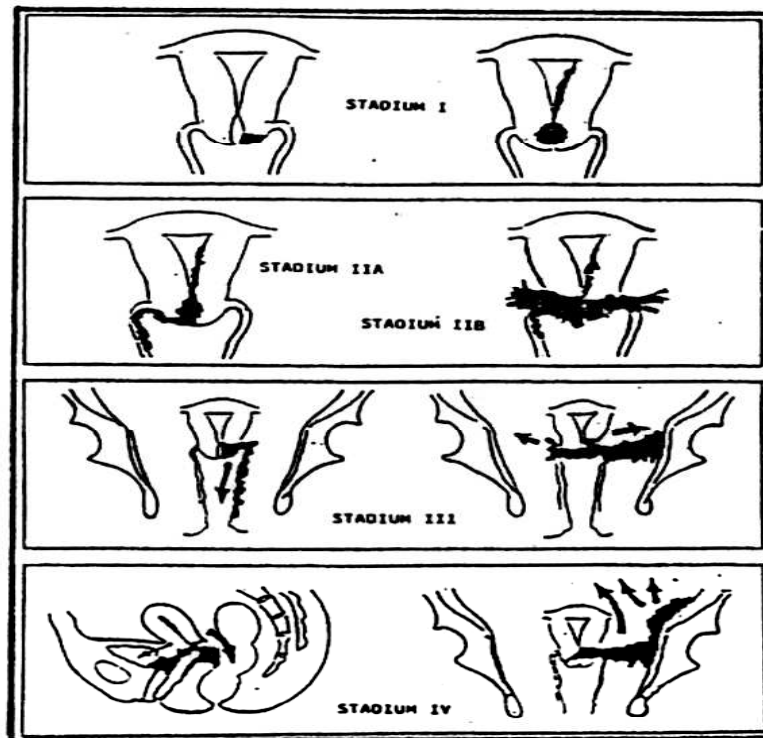
Terlihat sedikit sitoplasma mengelilingi nukleus yang hiperkromatik, sebagian besar berbentuk sel muda yang pleimorfik, tidak ditemukan mutiara tanduk, keratinisasi minimal, tanpa jembatan interselular, ditemukan lebih dari 4 mitosis per lapangan pandang besar, dengan variasi dalam ukuran dan bentuk sel tumor, rasio inti-sitoplasma sangat meningkat. Biasanya sel tumor kecil, elongasi dan tersusun rapat, serta ditemukan banyak *giant sel*.

### **2.1.7 Stadium klinik**

Pemeriksaan untuk menentukan stadium klinik dilakukan secara bimanual vaginal dan rektal sebelum pengobatan diberikan. Tujuan penentuan stadium klinik adalah untuk menetapkan jenis pengobatan, meramalkan pronosis dan sebagai studi perbandingan di antara berbagai institusi.

Berbagai stadium klinik telah diajukan oleh para ahli, namun stadium klinik yang dianut sekarang yaitu yang telah disetujui oleh *International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)* (gambar 1). Pembagian ini didasarkan atas

pemeriksaan klinik (inspeksi, palpasi, kolposkopi), radiologi (paru-paru, ginjal), sistoskopi, rektoskopi, kuretase endoserviks dan biopsi<sup>31</sup>. (Lampiran 1)



**Gambar 1.** Stadium klinik kanker serviks menurut sistem FIGO<sup>31</sup>

Bila ada keragu-raguan dalam penetapan stadium, maka dipilih stadium yang lebih rendah. Invasi ke vesika urinaria dan rektum harus dibuktikan secara histopatologis dari sediaan biopsi. Bila ditemukan hidronefrois atau ginjal tidak berfungsi, tanpa diketahui sebab lainnya maka ia dimasukkan ke dalam stadium III. Stadium klinik tidak boleh berubah bila sudah ditetapkan.

### **2.1.8 Pengobatan**

Usaha-usaha penanggulangan karsinoma serviks uteri masih merupakan masalah di dunia. Pengobatan terutama karsinoma ini adalah operasi, radioterapi dan kemoterapi atau gabungan dari padanya tergantung pada luas atau stadium penyakit. Pada umumnya semua peneliti menyetujui bahwa kanker serviks stadium awal (stadium I dan IIA) dapat diobati secara efektif, baik dengan operasi maupun radioterapi. Di lain pihak pada kanker serviks stadium lanjut, radioterapi merupakan pengobatan utama dan hasilnya belum memuaskan<sup>32</sup>. Pilihan pengobatan tergantung pada kondisi penderita, kondisi penyakit, serta tenaga dan fasilitas yang tersedia.

## **2.2 Terapi radiasi**

Terapi radiasi atau radioterapi adalah modal untuk pengobatan karsinoma serviks uteri sudah diterima para ahli Onkologi. Hasil-hasil yang dicapai tidak lebih buruk dari pengobatan operatif untuk stadium tertentu dengan risiko akibat tindakan yang lebih ringan. Hal ini menyebabkan diterimanya radioterapi secara universal.

### **2.2.1 Dasar-dasar biologi radioterapi**

Jaringan sel kanker bila terkena penyinaran akan menyerap energi radiasi dan akan menimbulkan ionisasi atom-atom. Proses ionisasi dan eksitasi dapat mengenai materi biologik yang dilalui secara random, sehingga perubahan akibat radiasi tersebut dapat terjadi pada setiap molekul di dalam sel<sup>32,33</sup>. Ionisasi dan eksitasi tersebut dapat menimbulkan perubahan kimia dan biokimia yang pada akhirnya akan menimbulkan

juga kerusakan biologik. Telah diketahui bahwa penyebab utama kematian sel adalah kerusakan pada DNA<sup>34</sup>. Kerusakan pada DNA yang mungkin terjadi adalah<sup>34-36</sup>:

- *Single* atau *double strand breaks* rantai DNA.
- Perubahan atau kehilangan basa-basa pembentuk DNA.
- Terjadi *cross-links* antara DNA dan protein kromosom.

Adanya kerusakan-kerusakan DNA ini akan menginduksi proses reparasi, yang dapat berlangsung secara sempurna, maupun sebagian<sup>34,36</sup>. Pada saat ini ada beberapa mekanisme reparasi DNA yang diketahui. Mekanisme reparasi mana yang akan berlangsung tergantung pada derajat kerusakan DNA yang harus direparasi. Di antara mekanisme DNA yang paling sering terjadi adalah *nucleotide excision repair* dan *base excision repair*<sup>35</sup>. Pada derajat kerusakan tertentu, terutama pada *double strand breaks*, tidak dapat lagi dilakukan proses reparasi dan sel tersebut akan diprogram untuk mati (apoptosis).

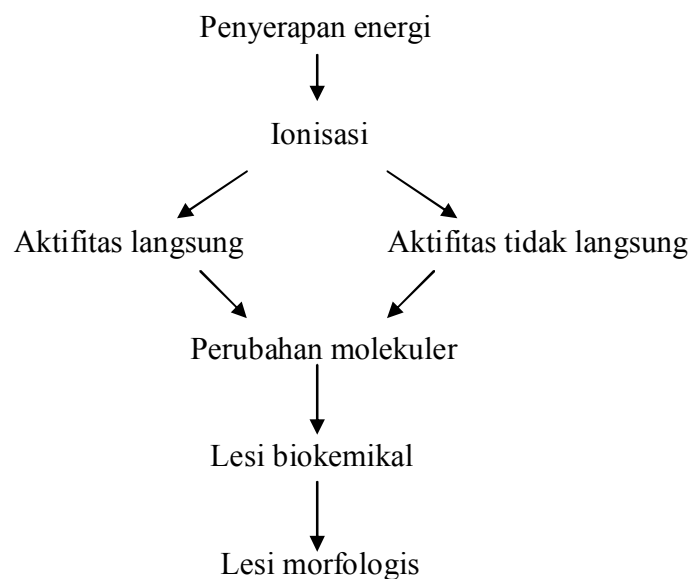
Efek biologik radiasi terpenting adalah yang berhubungan dengan integritas reproduksi sel<sup>33,24</sup>. Berbagai proses dapat terjadi dalam sel akibat trauma radiasi pada saat sel tersebut memasuki periode pembelahan sel. Proses-proses tersebut antara lain adalah sel dapat mengalami kematian saat mencoba untuk membagi diri, sel dapat melangsungkan pembelahan akan tetapi membentuk sel anak yang tidak normal, sel tidak mengalami pembelahan akan tetapi masih dapat berfungsi sebagai sel normal yang dikenal sebagai sel steril, sel mengalami beberapa kali pembelahan membentuk sel anak sebelum sel menjadi steril dan yang terakhir adalah sel tersebut hanya mengalami gangguan minimal tanpa gangguan dalam proses pembelahan. Kerusakan-

kerusakan sel akibat radiasi ini tergantung dari besarnya dosis radiasi<sup>33</sup>. Pada tingkat seluler, akibat radiasi ini dapat terlihat dalam bentuk-bentuk sebagai berikut<sup>35,37</sup> :

- induksi terjadinya aberasi kromosom dan mutasi
- hambatan pada proses kemampuan reproduksi
- perlambatan proses mitosis

Kerusakan akibat terjadinya ionisasi DNA dikenal sebagai efek langsung, sedangkan efek tidak langsung timbul akibat terjadinya ionisasi molekul air yang terutama terdapat pada sitoplasma. Proses ionisasi ini menyebabkan terbentuknya radikal bebas, misalnya hidroksil radikal, superoksida dan hidrogen peroksida yang merupakan agen oksidan yang bersifat sangat destruktif. Proses fisika dan kimia awal ini mengakibatkan proses biokimia dan interaksi biologi berkelanjutan pada intrasel dan ekstrasel dengan akibat terjadinya kerusakan sel dan jaringan<sup>33</sup>.

Faktor-faktor lain yang berpengaruh terhadap kerusakan sel antara lain O<sub>2</sub>, bahan-bahan kimia yang bersifat meningkatkan kepekaan radiasi (*radiosensitizer*), obat-obatan yang merendahkan kepekaan radiasi (*radioprotector*) dan suhu lebih dari 40-41°C, dapat meningkatkan efek radiasi<sup>33</sup>.



Perubahan selular setelah radiasi<sup>33</sup>

### 2.2.2 Dosis radioterapi

Tumor yang radiosensitif mudah dihancurkan dengan penyinaran. Sesuai dengan hukum Bergonie-Tribondeau bahwa makin embrional dan makin tidak berdiferensiasi keadaan suatu sel, maka makin sensitif pula sel itu terhadap radiasi. Dalam radioterapi hal ini diartikan bahwa makin aktif suatu sel berproliferasi makin sensitif pula sel itu terhadap radiasi<sup>38</sup>.

Tumor yang radiosensitif, dosis yang diberikan kira-kira 3000 sampai 4000 rad dalam 3 – 4 minggu. Tumor yang radioresponsif dapat dihancurkan dengan dosis yang lebih tinggi yaitu 4000 – 5000 rad dalam 4 – 5 minggu, sedangkan tumor yang radioresisten sukar untuk dapat dihancurkan karena dosis yang diberikan sangat tinggi yaitu lebih dari 6000 rad. Dosis yang tinggi ini akan melebihi batas toleransi

jaringan sehat sekitarnya. Toleransi jaringan akan meningkat apabila radiasi diberikan dalam waktu yang lebih lama, maka makin besar dosis yang harus diberikan untuk mendapatkan efek biologi yang sama<sup>39</sup>.

Dosis radiasi adalah energi radiasi yang diserap oleh sekelompok jaringan yang mendapat radiasi<sup>32,39</sup>. Pada umumnya dosis satuan unit radiasi adalah Gray (Gy) dan satuan ini sama dengan 1 Joule/Kg. Biasanya dosis yang digunakan menggunakan “centi gray” (cGy) atau biasa juga disebut dengan Rad.

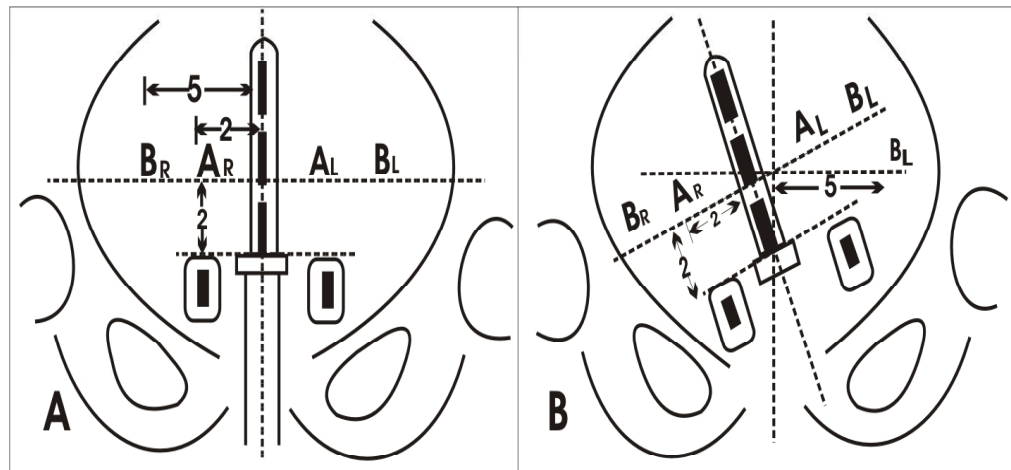
Toleransi radiasi pada berbagai jaringan tidak sama, sehingga sulit melakukan pemberian radiasi dengan dosis yang adekuat di daerah pelvis tanpa mempengaruhi struktur vital lainnya seperti usus, vesika, ureter, dan pembuluh-pembuluh darah, oleh karena itu, dosis yang diberikan tergantung kepada radiosensitivitas sel kanker dan kemampuan toleransi jaringan sekitarnya<sup>32,33</sup>.

Diperlukan pengenalan proporsi relatif dosis radiasi antara sel tumor dan jaringan normal pelvis. Teknik pengenalan ini disebut dosimetri, yang bertujuan untuk menilai kualitas, kuantitas dan distribusi dalam bilangan waktu dan dalam keleluasaan permukaan<sup>39</sup>.

Menurut Todd dan Meredith, suatu sistem yang biasa digunakan untuk memperhitungkan dosis radioterapi adalah menggunakan titik imajinasi pada pelvis yang disebut titik A, yang terletak kira-kira 2 cm diatas fornix lateralis dan 2 cm di sebelah lateral dari garis tengah kanalis servikalis, juga adanya titik B yang terletak kurang lebih 3 cm dari lateral titik A. Dengan sistem ini titik A diharapkan akan



mendapat kira-kira 70 sampai 80 Gy, sedangkan titik B mendapat kira-kira 50 – 60 Gy<sup>38</sup>. (Gambar 2)



Gambar 2. Bayangan titik A dan titik B pada radiasi intrakaviter<sup>38</sup>.

### 2.2.3 Fraksinasi dalam radiasi

Untuk mendapatkan rasio terapeutik (RT) yang baik, yaitu efek seminimal mungkin pada jaringan sehat dan maksimal pada tumor, radiasi diberikan dalam dosis terbagi menjadi fraksi-fraksi. Hal ini dilakukan karena beberapa sifat biologi tumor yang menjadikannya lebih radiosensitif dari jaringan normal disekitarnya dengan dilakukannya fraksinasi. Berdasarkan pendapat Withers, kini diketahui bahwa ada lima faktor yang sangat berpengaruh dalam menentukan respon biologik terhadap tumor. Dua di antaranya, *repair* dan *repopulation*, menyebabkan penurunan respon bila terapi diperpanjang, sedangkan dua lainnya, yaitu *redistribution* dan *reoxygenation*, bermanfaat bagi rejimen terfraksinasi. Kelima faktor tersebut adalah 5 RS dari radioterapi<sup>35,37</sup> :

a. *Radiosensitivitas*

Kini telah jelas diketahui bahwa sensitivitas bawaan sel tumor tidak sama pada semua tumor. Ada variasi antar tumor dari tipe yang sama yang diambil dari pasien berbeda dan antara tumor-tumor dari tipe patologik yang berbeda. Selain itu, ada sejumlah laporan variasi radiosensitivitas sel-sel dalam sebuah tumor, meskipun seberapa sering hal ini dan arti pentingnya belum diketahui. Selain itu, ada data yang menunjukkan bahwa dalam suatu tumor, tipe sensitivitas sel-sel tumor berkorelasi dengan hasil akhir klinisnya, dan juga harus diketahui bahwa ada variasi sensitivitas sel-sel normal antar individu. Pada sel tumor, dasar teori pentingnya *radiosensitivitas intrinsik* telah terbukti ketika kita membandingkan efektivitas keseluruhan dari rejimen terfraksinasi yang melibatkan fraksi 2 Gy multipel. Fraksi yang bertahan hidup setelah dosis tunggal 2 Gy ( $SF_2$ ) dapat bervariasi pada kisaran 0,2-0,6 dan jika hal ini dipertahankan pada masing-masing fraksi maka tumor yang berukuran  $10^9$  sel tumor (sekitar  $1 \text{ cm}^3$ ) akan dilenyapkan setelah kira-kira 13 fraksi pada tumor yang sensitif ( $SF_2 = 0,2$ ), namun dibutuhkan kira-kira 38 fraksi bila  $SF_2$ -nya adalah 0,6. Angka terakhir tadi berada di luar terapi total yang biasa diberikan sehingga secara efektif mencerminkan kurangnya kurabilitas tumor dengan derajat radioresistensi sel setinggi ini.

Mekanisme-mekanisme yang mendasari variasi radiosensitivitas sangat banyak.

Ada bukti yang menyatakan bahwa sel-sel tumor berbeda-beda pada:

1. Kemampuannya untuk mengurangi kerusakan DNA akibat radiasi
2. Kemampuannya untuk menggabungkan kembali pecahan utas ganda DNA

### 3. Kecepatan proses perbaikannya

Sensitivitas radiasi juga telah dihubungkan dengan perbedaan-perbedaan pada potensi apoptotik dan kemampuan untuk mengatur progresi siklus sel sebagai respon terhadap kerusakan DNA (melalui aktivitas *checkpoint* siklus sel) pada sejumlah sistem sel. Karakterisasi proses-proses ini telah sangat dibantu oleh isolasi gen-gen yang terlibat dalam perbaikan DNA dan gen-gen lainnya yang dapat mempengaruhi sensitivitas sel terhadap radiasi.

- b. Repopulation* (repopulasi), merupakan aktivitas sel untuk melanjutkan proses proliferasi dalam masa radiasi baik pada jaringan sehat maupun pada jaringan tumor. Pemanjangan radioterapi selama beberapa minggu berarti bahwa sel-sel dalam tumor mampu berproliferasi selama terapi. Setelah suatu fraksi radiasi, akan terjadi kematian sel, baik sel tumor maupun sel sehat. Sel-sel yang mati tersebut akan diganti oleh sel-sel yang berada pada fase  $G_0$  (fase istirahat) untuk masuk dalam siklus sel. Kecepatan repopulasi berbeda-beda pada berbagai tumor dan jaringan sehat (*acute responding normal tissues*). Pemberian beberapa dosis kecil dalam satu hari secara teratur akan menghambat repopulasi tumor. Penurunan kemanjuran (efikasi) radioterapi yang nyata dengan meningkatnya waktu terapi secara keseluruhan seperti yang didapatkan pada analisis oleh Withers dkk (1988), menunjukkan konsekuensi dari proliferasi sel tumor ini. Telah diperkirakan bahwa setiap hari setelah lewat 3-4 minggu setara dengan hilangnya dosis radiasi sekitar 0,6 Gy. Mekanisme yang mendasari percepatan repopulasi masih belum jelas, namun mungkin disebabkan oleh pengangkatan sel-

sel mati yang menyebabkan peningkatan suplai zat gizi ke sel-sel yang bertahan hidup. Protokol-protokol radioterapi yang dipercepat di mana waktu terapinya secara keseluruhan dikurangi telah dikembangkan untuk mengatasi masalah proliferasi ini, dan pada sejumlah kasus telah terbukti efektif.

- c. *Reoxygenation* (reoksigenasi), terjadi karena berkurangnya masa tumor akibat radiasi yang berlangsung, sehingga terjadi perbaikan vaskularisasi tumor. Kurangnya oksigen dapat sangat membatasi sitotoksitas radiasi, dan adanya sel-sel hipoksik pada tumor dapat membatasi keberhasilan radioterapi. Tekanan oksigen dalam jaringan merupakan faktor penentu kepekaan tumor terhadap radiasi. Tumor dengan vaskularisasi yang jelek akan mengalami hipoksik dan nekrosis. Sel tumor yang hipoksik 2-3 kali lebih resisten terhadap radiasi dibanding sel-sel yang oksigasinya baik. Fraksi sel-sel hipoksik pada tumor bervariasi, tetapi rata-rata 10-15 %. Setelah radiasi, sebagian sel tumor akan mati, volume tumor berkurang dan sel-sel tumor yang semula hipoksik akan bergeser mendekati pembuluh darah sehingga oksigasinya membaik dan menjadi lebih radiosensitif.
- d. *Redistribution* (redistribusi). Sesudah radiasi pertama, terjadi kematian sebagian sel (terutama sel yang sedang berada pada fase peka radiasi), sedang sel-sel lain yang resisten akan tetap hidup. Sel yang sensitif terhadap radiasi adalah yang berada pada fase G2 dan M (mitosis). Sel-sel dalam fase ini akan mati oleh satu pukulan radiasi, sedangkan sel-sel yang berada pada fase G1 dan S (sintesa DNA) akan mampu bertahan (resisten) dan akan mengisi kembali kekosongan pada fase

G2 dan M, maka pada pukulan radiasi berikutnya akan sudah terjadi pengisian kembali fase G2 dan M. Karena sebagian besar tumor mempunyai aktivitas proliferasi yang lebih tinggi dari sel normal asalnya, maka sifat ini tampak lebih mencolok pada jaringan tumor.

- e. *Repair* (reparasi), adalah proses sel normal untuk melakukan perbaikan kerusakan DNA akibat radiasi. Pada sebagian besar tumor ganas terjadi gangguan dalam proses reparasi DNA (termasuk akibat radiasi), sehingga pada radiasi berikutnya terjadi kematian atau kerusakan sel-sel tumor yang lebih banyak dibandingkan sel-sel normal sekitarnya. Sel-sel normal tersebut dapat menjalani proses reparasi secara sempurna saat interval radiasi. Terjadinya pemulihan memerlukan waktu 4-6 jam.

#### **2.2.4 Metode radioterapi pada kanker serviks**

Metode radioterapi disesuaikan dengan tujuannya, yaitu tujuan pengobatan kuratif atau paliatif. Tujuan pengobatan kuratif ialah mematikan sel kanker serta sel yang telah menjalar di sekitarnya dan atau bermetastasis ke kelenjar getah bening panggul, dengan tetap mempertahankan sebanyak mungkin keutuhan jaringan sehat disekitarnya, seperti rektum, vesika urinaria, usus halus, dan ureter. Bila sel kanker sudah keluar rongga panggul, maka radioterapi hanya bersifat paliatif<sup>40</sup>. Dengan demikian radioterapi dengan dosis kuratif akan diberikan hanya pada stadium I sampai IIIB, sedangkan pada IVA diberikan secara selektif. Untuk mencapai tujuan pengobatan kuratif diperlukan metode radiasi gabungan antara brakhiterapi (radiasi

intrakaviter) dan teleterapi (radiasi eksterna), sedangkan untuk mencapai tujuan pengobatan paliatif digunakan metode radiasi eksterna saja dan diberikan pada stadium lanjut yang tidak memenuhi syarat untuk pemberian dosis kuratif dengan dosis yang diberikan kira-kira 2/3 dosis kuratif<sup>38,41</sup>.

#### **2.2.4.1 Brakiterapi (intrakaviter)**

Memberikan radiasi dosis tinggi pada tumor serviks, sedangkan radiasi pada rektum dan vesika urinaria dipertahankan dalam batas toleransi. Metode brakiterapi yang digunakan saat ini adalah dengan cara *afterloading*. Cara ini pertama kali diperkenalkan oleh Henschke pada tahun 1980, yaitu suatu teknik pemasangan aplikator kosong terlebih dulu pada penderita. Setelah diteliti letak aplikator dengan foto rontgen, bahan radioaktif dimasukkan secara manual atau dengan alat pengendali jarak jauh. Pemasukan radioaktif dengan alat pengendali jarak jauh (*remote controled afterloading*) menguntungkan para petugas, karena terhindar dari radiasi, dan memberi kemungkinan radiasi dengan intensitas tinggi (*high dose rate*) sehingga lama radiasi sangat pendek (beberapa menit sampai beberapa puluh menit) dan tidak memerlukan perawatan khusus/inap. Bahan radioaktif yang biasa dipakai adalah Cesium 137, Radium dan Cobalt-60<sup>41,42</sup>.

Dengan *afterloading* (isi kemudian) dosis radiasi di dinding rektum dan vesika urinaria dapat ditetapkan lebih teliti, sehingga kemungkinan kerusakan jaringan rektum urinaria dapat dikurangi.

#### **2.2.4.2 Teleterapi (radiasi eksterna)**

Teleterapi adalah suatu cara radiasi eksterna dengan menggunakan sumber radioaktif sampai beberapa ribu Currie. Radiasi ditujukan terutama pada kelenjar getah bening panggul dan penjalaran di parametria ke arah dinding panggul. Untuk menghindarkan radiasi pada kulit dan tulang panggul sakrum sebaiknya jenis sinar yang dipergunakan adalah sinar energi Mega Elektron Volt (MEV), seperti sinar gamma Cobalt (60) (kira-kira 1,3 MEV) dan sinar foton akselerator linier (Linac) 4-10 MEV<sup>43</sup>. Radiasi diberikan secara bertahap, 200 rad (2,0 gray) setiap hari, 5 kali seminggu<sup>38,41</sup>.

#### **2.2.5 Metode radioterapi di RS. dr. Kariadi Semarang<sup>41</sup>**

##### **2.2.5.1 Radiasi eksterna**

- a). Pesawat radiasi eksterna : Telecobalt-60 (gamma), Linear accelerator foton 6 MEV
- b). Lapangan penyinaran :
  - Batas kranial : setinggi Lumbalis III-IV.
  - Batas kaudal : batas bawah simpisis pubis.
  - Batas lateral kanan dan kiri : minimal 2 cm lateral dari tepi medial tulang panggul.
  - Dosis radiasi adalah 2 Gy (200 cGy) perhari, diberikan limakali dalam seminggu, diberikan sebanyak 23 kali untuk stadium I sampai IIA dan 25 kali untuk stadium IIB sampai stadium IVA.

### 2.2.5.2 Radiasi intrakaviter

a). Jenis radiasi : *afterloading* :

- Intensitas radiasi tinggi (*High dose rate/HDR*) digunakan Selectron dengan sumber radiasi Cobalt-60, micro-selectron (Ir 192) atau Cesium-137.

b). Pelaksanaan aplikasi :

- Aplikasi pertama diberikan satu minggu setelah radiasi eksterna selesai. Aplikasi ke dua diberikan satu minggu setelah aplikasi pertama.
- Dilakukan dengan anestesi lumbal atau umum dengan persiapan sesuai dengan persyaratan bagian anestesi, harus ada hasil pemeriksaan darah tepi, foto thorak dan jantung.
- Tindakan dilakukan dalam kondisi steril.
- Dipasang gabungang 1 aplikator intrauterin dan 2 ovoid intravagina.
- Dosis radiasi perkali sebesar 850 cGy pada titik A.
- Lama radiasi setiap kali selama 6-10 menit.

## 2.3 Respon radiasi histopatologis

Respon radiasi histopatologis (RRH) merupakan tolok ukur untuk menilai hasil terapi sementara. Kegunaan penilaian respon radiasi ini adalah agar dapat menilai ramalan hasil pengobatan radiasi dan sekaligus dapat menentukan terapi tambahan yang diperlukan, misalnya dengan kemoterapi atau operasi<sup>38</sup>.

Penilaian respon radiasi histopatologis berdasarkan rusaknya sel kanker dan ada tidaknya sel tumor viabel. Termasuk dalam kelompok sel tumor yang viabel



adalah semua sel tumor baik yang dengan pembengkakan atau vakuolisasi atau sel dengan inti yang banyak, serta belum diketahui apakah perubahan tersebut ireversibel (bersifat mematikan) bagi sel kanker. Secara histopatologis, *National Cancer Hospital* di Jepang membuat derajat respon terapi radiasi sebagai berikut<sup>44</sup> :

1. Grade I : struktur kelompok sel kanker masih baik, perubahan terbatas pada beberapa sel kanker. Sarang-sarang tumor tersusun baik tanpa kerusakan karena lisisnya sel tumor.
2. Grade II : karena menghilangnya sel kanker, maka struktur sarang sel kanker mengalami kerusakan. Pada tingkat ini sel yang viabel masih ditemukan.
  - a. IIA : kerusakan struktur sarang tumor masih ringan dan sel viabel masih banyak ditemukan.
  - b. IIB : kerusakan struktur sarang tumor lebih berat dan sedikit ditemukan sel viabel.
3. Grade III : perubahan lebih banyak ditemukan dan sangat sulit ditemukan sel tumor yang viabel.
4. Grade IV : tidak ditemukan sama sekali adanya sel kanker.
  - a. IVA : sebagian besar sediaan terdiri atas jaringan nekrotik.
  - b. IVB : terdapatnya jaringan granulasi dengan atau tanpa bagian-bagian kecil jaringan nekrotik.
  - c. IVC : hanya ditemukan jaringan nekrotik.

Di laboratorium Patologi Anatomi FK UNDIP/RSUP dr. Kariadi membagi kriteria respon radiasi histopatologis dengan memodifikasi kriteria tersebut diatas menjadi tiga, yaitu respon radiasi histopatologis baik yang sesuai dengan grade IV, respon radiasi jelek yang sesuai dengan grade I dan IIA, dan respon radiasi sedang/moderat sesuai dengan grade IIB dan III. Penilaian respon radiasi histopatologis tersebut dilakukan 3 bulan setelah penderita mendapatkan radiasi lengkap (radiasi eksterna dan radiasi intrakaviter), oleh karena dalam waktu 3 bulan konsolidasi jaringan diharapkan sudah tercapai <sup>25,28</sup>. Penilaian respon radiasi histopatologis dilakukan dengan cara biopsi serviks dilanjutkan dengan pemeriksaan oleh ahli Patologi Anatomi.

## **2.4 Faktor prognosis**

Prognosis penderita kanker serviks sangat dipengaruhi oleh respon masing-masing penderita terhadap radiasi. Beberapa faktor yang mempengaruhi respon radiasi pada penderita karsinoma serviks uteri, antara lain meliputi usia, stadium klinik, radiosensitivitas jaringan kanker (oksigenisasi dan derajat diferensiasi sel) serta kualitas radiasi (dosis dan teknik radiasi) <sup>37</sup>.

### **2.4.1 Usia**

Usia penderita memainkan peranan penting atas keberhasilan pengobatan. Pada penderita muda lebih sering ditemukan sel-sel anaplastik dimana sifat pertumbuhannya sangat cepat <sup>3,5</sup>.

#### **2.4.2 Stadium kanker**

Saat ini parameter yang digunakan untuk menilai perluasan penyakit adalah secara klinik. Penentuan stadium klinik dilakukan berdasarkan pembagian yang dikeluarkan oleh FIGO tahun 2000<sup>31</sup>. Stadium klinik tidak diragukan lagi mempunyai korelasi erat dengan respon pengobatan dan angka ketahanan hidup penderita. Dengan meningkatnya stadium klinik maka metastasis ke kelenjar getah bening regional dan paraaorta juga akan meningkat yang pada gilirannya angka ketahanan hidup akan lebih menurun lagi sebesar hampir 50%<sup>3,31</sup>.

Penetapan stadium klinik tidak selalu mencerminkan penyebaran tumor yang sebenarnya. Pada berbagai penelitian ditemukan kesenjangan antara stadium klinik dengan stadium pembedahan yang dibuktikan secara histopatologis, secara keseluruhan kesenjangan tersebut mencapai 22-45%. Masalah kesenjangan ini menyebabkan teknik radiasi tidak dilakukan dengan baik demikian juga dosis radiasi yang diberikan kurang optimal, oleh karena itu sering ditemukan perbedaan respon pengobatan pada kasus-kasus dengan stadium klinik yang sama<sup>25</sup>.

#### **2.4.3 Oksigenasi**

Kadar hemoglobin merupakan faktor yang penting untuk meningkatkan kepekaan radiasi dan hal ini berkaitan dengan oksigenasi jaringan. Kadar hemoglobin yang rendah akan menyebabkan berkurangnya oksigenasi jaringan yang pada gilirannya akan mengurangi respon radiasi histopatologis<sup>13</sup>.

#### 2.4.4 Derajat diferensiasi sel

Pada tahun-tahun terakhir ini diferensiasi sel dan kecepatan reproduktif sel dianggap menjadi dasar radiosensitivitas<sup>5</sup>. Efek radiasi pada sel hidup erat kaitannya dengan beberapa faktor, yaitu<sup>44</sup>: 1) besarnya aktivitas reproduksi sel, 2) lamanya fase mitosis sel, 3) buruknya morfologi dan diferensiasi sel.

Secara umum jaringan embriologik imatur lebih mudah mendapat trauma radiasi dibanding jaringan yang berdeferensiasi baik. Pada sisi lain, derajat diferensiasi sel yang buruk mempunyai kemampuan yang lebih besar untuk menginvasi vaskuler, menyebar ke parametrium ataupun bermetastasis ke kelenjar getah bening<sup>39</sup>.

#### 2.5 Petanda tumor

Dalam menangani karsinoma serviks uteri sering kali dihadapkan pada berbagai tantangan antara lain kesulitan memantau respon terapi, agar dapat menentukan saat yang tepat untuk menghentikan terapi pada keadaan remisi, serta usaha deteksi dini timbulnya keadaan residif.

Telah banyak penelitian dilakukan sebagai upaya mengatasi masalah tersebut, antara lain dengan penemuan zat-zat yang diproduksi oleh sel kanker, dan dilepaskan ke dalam darah. Zat-zat tersebut dinamakan petanda tumor (*tumor markers*), yang dapat diukur kadarnya secara imunologik dan biokimia<sup>6</sup>. Secara hipotetik, kadar petanda tumor sebanding dengan populasi sel kanker, besarnya massa tumor serta berhubungan dengan tingkat penyebaran penyakit. Zat tersebut dikenal dengan

berbagai istilah, seperti *tumor markers*, *biological markers*, dan *biochemical markers* <sup>45</sup>.

Petanda tumor didefinisikan sebagai substansi yang terbentuk pada pertumbuhan ganas oleh sel-sel ganas atau dipacu pembentukannya oleh sel-sel lain sebagai akibat adanya pertumbuhan ganas dan karenanya dapat dipakai untuk menetapkan adanya keganasan atau membedakan tumor ganas dengan jaringan normal berdasarkan pengukuran yang dapat dilakukan didalam darah <sup>46</sup>.

Idealnya petanda tumor dapat memenuhi kriteria sebagai berikut <sup>46</sup> :

- Mempunyai nilai spesifisitas yang tinggi (prosentase hasil negatif benar pada orang normal atau tumor jinak).
- Mempunyai nilai sensitivitas tinggi (prosentase hasil positif benar pada penderita tumor ganas).
- Spesifik untuk organ tertentu.
- Mempunyai korelasi yang baik dengan massa tumor atau derajat keganasan.
- Berkorelasi dengan prognosis.
- Mempunyai nilai ramal (*predictive value*) yang dapat dipercaya.

Kenyataannya hanya sedikit petanda tumor yang spesifik untuk satu organ tertentu, kebanyakan dapat dijumpai juga pada tumor-tumor lain yang memiliki macam jaringan yang sama dan banyak petanda tumor yang juga dapat dijumpai pada tumor jinak ataupun orang sehat. Oleh karena itu pemeriksaan dan penilaian petanda tumor sebaiknya dilakukan dalam suatu kombinasi beberapa macam petanda tumor

secara bersama dan dilakukan seri pemantauan untuk menilai peningkatan kadarnya dalam darah <sup>45,46</sup>.

### **2.5.1 Sintesis dan sekresi petanda tumor**

Berbagai penelitian telah membuktikan bahwa mutasi atau aktivitas/ekspresi onkogen dan atau inaktivasi maupun mutasi gen supresor dapat menyebabkan proliferasi sel secara tidak terkendali dan diferensiasi sel secara abnormal yang akan menghasilkan populasi sel dengan sifat baru. Sifat-sifat baru populasi sel yang mengalami transformasi itu diantaranya <sup>47</sup>:

- Kemampuan proliferasi sel berlebihan tanpa memerlukan rangsangan dari luar (*autocrine stimulation*).
- Dapat mengekspresikan antigen berlebihan, neoantigen atau fenotip yang tidak lazim untuk jenis dan stadium maturasi sel bersangkutan.
- Dapat kehilangan molekul-molekul tertentu.
- Menunjukkan perubahan struktur kromosom.
- Kandungan DNA abnormal (aneuploid).
- Menjadi lebih invasif ke dalam jaringan sekitarnya bahkan dapat metastasis jauh.
- Kehilangan kemampuan apoptosis.

Sifat-sifat inilah yang kemudian diidentifikasi dan digunakan untuk menunjang diagnosis atau konfirmasi adanya keganasan, menentukan prognosis dan memantau perjalanan penyakit. Dengan menggunakan teknik biomolekuler sebagian dari perubahan gen dapat digunakan sebagai petanda tumor untuk deteksi dini, menentukan sisa sel kanker atau sebagai faktor prediksi terjadinya kanker.

Petanda tumor yang bersifat sebagai antigen, dengan teknik imunohistokimia dapat dibuktikan lokasinya pada membran sel. Membran sel normal merupakan struktur yang bersifat dinamis yang terdiri dari fosfolipid, protein serta glikoprotein, sedangkan selubung membran sel terdiri atas glikoprotein yang disebut juga sebagai glikokaliks<sup>10</sup>.

Sintesis glikokaliks melibatkan perangkat sintesis protein, yaitu unsur DNA yang merupakan aparat genetik, unsur RNA, retikulum endoplasmik, dan melibatkan peran aktif aparat golgi. Sintesis glikokaliks ditentukan oleh faktor genetik khas, yang menghasilkan komposisi kimia unik dari glikoprotein. Bila terjadi perubahan menuju keganasan, maka akan terjadi perubahan molekul kimia glikokaliks, yang menimbulkan perubahan sifat antigen dari sel neoplasma dan merangsang respon imun. Pada umumnya sintesis petanda ganas yang mengandung protein mengikuti alur transkripsi dan translasi tersebut<sup>45</sup>.

Sel-sel makhluk hidup, baik yang normal atau mengalami transformasi menjadi ganas, selalu mengalami pergantian (*turn over*) di mana pergantian ini lebih cepat terjadi pada proses keganasan. Sel-sel yang mati akan mengalami desintegrasi dan kemudian dilepaskan serta dapat dilacak kehadirannya di lingkungan tersebut, yang meliputi cairan ekstrasel dan sirkulasi darah. Cara pelepasan sel-sel yang mati tersebut ke dalam sirkulasi dapat melalui beberapa cara<sup>47</sup>:

1. Sekresi sel, yaitu pengeluaran zat oleh sel dalam keadaan hidup melalui ruang interseluler (antar sel), kemudian masuk ke dalam sirkulasi darah atau cairan ekstrasel lainnya.

2. Membran sel hidup, secara teratur akan mengalami pergantian dengan unsur baru yang dibentuk oleh organel sel, membran sel yang runtuh terurai menjadi komponen molekul glikoprotein yang beredar ke dalam sirkulasi darah.
3. Lisis seluler, berkaitan dengan kematian sel karena mengalami nekrosis spontan atau akibat terapi (radiasi/kemoterapi) dan kemudian terurai menjadi komponen molekul glikoprotein yang bersifat sebagai antigen bebas dan beredar ke dalam sirkulasi darah.

Ditinjau dari proses pembentukannya, dikenal tiga bentuk petanda tumor, yaitu bentuk antigen, bentuk hormon dan bentuk enzim<sup>45</sup>. Bentuk antigen merupakan yang terbanyak dari bentuk petanda tumor.

Membran sel yang terdiri atas dua lapis fosfolipid, bersama molekul protein akan membentuk glikoprotein yang dapat bersifat sebagai antigen. Sel yang mengalami perubahan sifat oleh proses keganasan akan mengalami perubahan antigenitas membran sel yang bersifat spesifik. Sifat antigenitas ini terutama terdapat pada selubung membran sel yang terdiri dari glikoprotein dan dikenal sebagai glikokaliks. Pembentukan glikokaliks dipengaruhi oleh unsur pembentuk protein yang bersifat spesifik. Pada proses perubahan ke arah keganasan, susunan kimia glikoprotein pada glikokaliks juga akan berubah, sehingga terjadi perubahan sifat antigenitas pada sel kanker yang berbeda dari sel normal. Dilihat dari sudut keantigenan, sel kanker mempunyai dua macam antigen, yaitu<sup>45,47</sup>:

- *Tumor associated antigen* merupakan antigen yang dapat ditemukan pada sel normal atau sel tumor dalam tahap diferensiasi tertentu dari suatu sel dan berlokasi



pada permukaan membran sel, setelah terlepas dapat dijumpai dalam darah dan cairan ekstrasel. Sel kanker mengekspresikan antigen tersebut yang semula sama sekali tidak ada atau semula ada dalam jumlah kecil kemudian diekspresikan dalam jumlah sedemikian sehingga dikenal asing oleh sistem imun tubuh dan memicu respons imun. Contoh antigen tumor yang telah banyak digunakan diantaranya adalah CEA, *SCC antigen*, CA 125, AFP (*alfa-fetoprotein*).

- *Tumor specific antigen* merupakan substansi unik yang hanya terdapat pada sel kanker. Sejauh ini baru dikenal satu macam antigen yaitu *antidiotype antibody in B cell lymphoma*.

### **2.5.2 Kegunaan petanda tumor**

Dengan perkembangan metodologi pemeriksaan dan makin spesifiknya antibodi monoklonal yang dipakai, dewasa ini telah banyak petanda tumor yang ditemukan. Petanda tumor ini dapat digunakan untuk <sup>48</sup> :

- a. Deteksi dini atau uji saring untuk kanker primer.
- b. Diagnosis.
- c. Menentukan tingkat keganasan (*tumor staging*) sebelum dilakukan terapi.
- d. Deteksi adanya kekambuhan dan metastasis.
- e. Evaluasi prognosis.
- f. Pemantauan respon terhadap terapi.

### **2.5.3 Metode penentuan kadar petanda tumor**

Pada umumnya petanda tumor merupakan suatu protein, yang oleh sifatnya, dapat ditentukan dengan metode penentuan reaksi secara imunologik (tera imunologik).

Prinsip dasar reaksi ini adalah reaksi antara antigen dan antibodi. Reaksi antigen dan antibodi yang paling sederhana adalah reaksi presipitasi, dan yang berikutnya adalah reaksi imunodifusi dan imunoelektroforesis<sup>45,48</sup>.

Ketiga metode penentuan tersebut, ternyata kurang sensitif untuk pemeriksaan petanda tumor, sehingga kemudian dikembangkan suatu metode penentuan yang lebih sensitif dan spesifik yaitu metode penentuan secara reaksi imunologik bertanda (*labelled immunoassay*) yang ternyata dapat memenuhi kriteria penentuan kadar petanda tumor yang terdapat di dalam tubuh<sup>45</sup>.

Dikenal beberapa macam reaksi imunologik bertanda (*labelled immunoassay*). Perbedaan dari masing-masing reaksi imunologik bertanda ini terutama dalam hal pemilihan label dan dalam hal penggunaan detektor. Diantara berbagai teknik reaksi imunologik yang sering dipergunakan untuk pemeriksaan kadar petanda tumor adalah tera radioimunologik dan tera imunospesifik enzimatik<sup>45,48</sup>.

a. Tera radioimunologik (TRI) :

Tera ini menggunakan label radioisotop, dan menggunakan detektor sebagai suatu pencacah gamma/beta.

Tera radioimunologik ini mempunyai beberapa keuntungan bila dibandingkan teknik lainnya, yaitu bersifat lebih sensitif dan spesifik serta dapat mengukur material dari jenis yang beraneka ragam. Tetapi penggunaan tera radioimunologik harus dilakukan dengan hati-hati, mengingat digunakannya radioaktif yang dapat menimbulkan radiasi terhadap pemeriksanya.

b. Tera imunospesifik enzimatik (Elisa):

Di sini dipergunakan label enzim, dan sebagai detektor ditambahkan substrat dan khromogen yang kemudian hasilnya dibaca pada alat fotometer.

Tera immunospesifik enzimatik merupakan pemeriksaan dengan jalan mengukur aktifitas enzim dengan teknik fotokolorimetri. Enzim yang sering dipergunakan untuk pemeriksaan ini adalah enzim beta-galaktosidase dan alkali fosfatase. Beberapa keuntungan teknik ini bila dibandingkan pengukuran secara TRI<sup>48</sup>:

- Tidak menimbulkan bahaya radiasi terhadap pemeriksanya.
- Alat yang dipergunakan lebih sederhana, dan penggunaannya lebih mudah.
- Waktu pemeriksaan lebih cepat dan biayanya lebih murah.

Kekurangan pemeriksaan secara Elisa ini adalah, nilainya sedikit kurang sensitif bila dibandingkan TRI<sup>45</sup>.

Salah satu kendala dalam melakukan pemeriksaan petanda tumor adalah biayanya yang relatif mahal, oleh sebab itu seyogyanya pemeriksaan ini dilakukan dengan selektif dan dengan lebih dahulu mempertimbangkan apakah pemeriksaan yang dilakukan benar-benar akan memberi manfaat bagi penderita, baik dalam memperbaiki prognosis, maupun dalam meningkatkan ketahanan hidup lima tahun.

#### **2.5.4 Petanda tumor pada karsinoma serviks uteri**

Terdapat berbagai petanda tumor yang dipergunakan secara luas di bidang Ginekologi-Onkologi, petanda tumor ini dapat bersifat spesifik atau non-spesifik. Petanda tumor non-spesifik adalah zat-zat yang dapat diproduksi oleh berbagai jenis tumor yang berlainan. Petanda tumor spesifik hanya diproduksi oleh satu jenis tumor. Akan tetapi sampai saat ini belum ada petanda tumor yang benar-benar bersifat

spesifik. Petanda tumor yang dianggap ideal sampai saat ini adalah hormon *human chorionic gonadotropin* pada penderita penyakit trofoblas<sup>49</sup>.

Petanda tumor yang telah banyak diteliti dan dianggap mempunyai kaitan erat dengan karsinoma serviks antara lain adalah *Squamous cell carcinoma antigen* dan *Carcinoembryonic antigen*. Akan tetapi belum banyak peneliti yang melakukan pemeriksaan kedua petanda tumor ini, khususnya untuk mengetahui respon radioterapi pada karsinoma epidermoid serviks. Kegunaan CEA sebagai test penyapih pada kanker diragukan manfaatnya. Hal tersebut disebabkan karena sensitivitas dan spesifisitasnya tidak cukup tinggi untuk test diagnostik primer pada kanker serta untuk penyapihan kelompok risiko tinggi. Sebaran peningkatan kadar CEA pada neoplasma ginekologik dapat dilihat antara lain pada karsinoma serviks 53%, neoplasma ovarium ganas 46%, karsinoma endometrium 37%, dan neoplasma ginekologik jinak 18%<sup>49</sup>.

### **2.5.5 *Squamous Cell Carcinoma antigen (SCC antigen)***

Sampai saat ini belum ada petanda tumor yang memuaskan. Petanda tumor yang baik seharusnya bersifat spesifik, sensitif dan dapat menggambarkan perluasan proses kanker. *SCC antigen* merupakan protein yang berhubungan dengan tumor. *SCC antigen* termasuk kelompok famili ovalbumin inhibitor proteinase serine. Protein ini berhasil diisolasi dari karsinoma epidermoid servik yang mengalami metastasis, oleh Kato dan Torigoe (1977), seperti dikutip Chan DW<sup>45</sup>. Secara biomolekuler gen penghasil *SCC antigen* dibedakan menjadi 2 tipe yaitu SCC1 dan SCC2. Tipe SCC1 adalah bentuk isoform netral SCC yang dijumpai pada sel epitel normal serviks uteri

dan beberapa sel epidermoid yang mengalami keganasan, sedangkan tipe SCC2 adalah bentuk isoform asam dari SCC yang hanya diekspresikan terutama pada sel ganas khususnya pada bagian perifer jaringan tumor dan merupakan bentuk utama yang ditemukan dalam plasma penderita kanker. Jadi gambaran fraksi asam dari *SCC antigen* berkaitan dengan tumor yang lebih agresif. Beberapa penelitian klinik karsinoma epidermoid serviks menunjukkan prosentase penderita dengan kenaikan kadar *SCC antigen* dari 12% pada stadium 0 menjadi 90% pada stadium IV<sup>50,51</sup>. Kadar *SCC antigen* segera menurun setelah reseksi tumor dan meningkat pada kurang lebih 90% pada penyakit yang rekuren<sup>50</sup>.

Ekspresi dari *SCC antigen* berhubungan erat dengan diferensiasi sel, baik pada sel normal maupun pada keganasan sel epidermoid, yang merefleksikan pertumbuhan infiltratif dari tumor. Kadar *SCC antigen* yang dilepaskan dari karsinoma epidermoid lebih banyak dibandingkan yang dilepaskan dari sel epidermoid normal<sup>50</sup>. Pada analisis aberasi kromosom didapatkan bahwa *SCC antigen* terletak pada kromosom 18 dengan lokasi 18q21<sup>50,51</sup>. Silverman dkk (1991) mengidentifikasi fragmen DNA A56R (D18S86) yang mengandung 56/57-bp yang sesuai dengan cDNA *sequence* dari *SCC antigen* terletak dalam 18q21.3 (Suminami 1991)<sup>50</sup>. Kuwano dkk (1995) dengan menggunakan teknik hibridisasi fluoresensi in situ dapat menemukan gen yang dinyatakan sebagai SCC terletak pada 18q21<sup>51</sup>.

*SCC antigen* adalah petanda tumor yang merupakan subfraksi kompleks Tumor Antigen-4 (TA-4). Karsinoma epidermoid merupakan jenis karsinoma serviks yang terbanyak dijumpai dan dalam perkembangannya menghasilkan *SCC antigen*<sup>45</sup>.

Tinggi rendahnya kadar *SCC antigen* pada penderita karsinoma serviks ini, ada hubungannya dengan aktifitas sel-sel kanker dan jenis kanker sehingga *SCC antigen* dapat pula dipakai sebagai suatu petanda tumor<sup>7</sup>. Kato dan Tarigoe pada tahun 1977 telah menemukan dan mengembangkan petanda tumor *SCC antigen* khusus untuk karsinoma epidermoid serviks langsung dari karsinoma serviks yang merupakan molekul glikoprotein dengan berat molekul 48.000 dalton. Dengan pewarnaan imunoperoksidase *SCC antigen* dijumpai pada sitoplasma dan membran sel kanker serviks<sup>45,50</sup>, namun demikian didapatkan juga dengan intensitas rendah pada jaringan serviks yang normal<sup>45</sup>. Seperti halnya petanda tumor lainnya, sintesis mengikuti alur transkripsi dan translasi pembentukan molekul protein glikokaliks<sup>50</sup>. Dengan teknik pewarnaan imunoperoksidase intensitas kandungan *SCC antigen* berbeda-beda menurut jenis histopatologis karsinoma serviks. Kenyataan ini menimbulkan dugaan adanya perbedaan tingkat sekresi diantara masing-masing jenis histopatologis karsinoma serviks. Peningkatan kadar *SCC antigen* akibat lisisnya sel karena terapi (radioterapi atau kemoterapi) perlu diperhitungkan dalam menilai kadar *SCC antigen*.

Di Jepang tahun 2000 mendapatkan kadar serum *SCC antigen* secara signifikan tinggi pada 72 penderita karsinoma epidermoid dibandingkan pada 48 penderita dengan jenis sel adenokarsinoma serviks uteri dan meningkat dengan semakin lanjutnya stadium penyakit pada karsinoma epidermoid, namun tidak pada adenokarsinoma. Kadar *SCC antigen* pada penderita adenokarsinoma serviks uteri selalu rendah dan tidak berhubungan dengan stadium klinik maupun prognosis penderita<sup>52</sup>.

Uji spesifitas yang dilakukan oleh Kato dengan menggunakan serum panel dari *National Cancer Institute-Mayo Clinic Serum Bank* menunjukkan hasil yang cukup baik. Dari 25 serum penderita karsinoma epidermoid, 13 menunjukkan adanya aktifitas antigen ini, sedangkan dari 55 serum kontrol hanya satu yang menunjukkan hasil positif. Penelitian Torre pada kasus ginekologik jinak mendapatkan 1 dari 5 mioma uteri, 3 dari 22 kista ovarium mempunyai kadar serum diatas 3.6 ng/ml. Hasil yang masih belum memuaskan tersebut mendorong para peneliti untuk terus melakukan pemurnian disamping usaha memahami sejauh mana petanda ganas ini dapat dimanfaatkan untuk karsinoma epidermoid serviks<sup>45,53</sup>.

Di Hong Kong mendapatkan 96 dari 157 penderita karsinoma epidermoid serviks uteri yang kadar *SCC antigen* nya meningkat dengan semakin lanjutnya stadium dan pemeriksaan kadar *SCC antigen* secara serial serta pemeriksaan histologi biopsi serviks selama radioterapi dapat memperkirakan respon tumor. Pada 60% penderita dengan kadar *SCC antigen* yang tetap tinggi, ditemukan tumor viabel pada biopsi serviks setelah radioterapi<sup>8</sup>.

Di Jerman mendapatkan kadar serum *SCC antigen* sebelum radioterapi dan kemoterapi meningkat pada 60% penderita dengan nilai batas 2,5 ng/ml. Setelah radioterapi dan kemoterapi didapatkan 98% penderita mengalami remisi komplet dan 87% remisi parsial dengan kadar serum *SCC antigen* dibawah nilai batas<sup>10</sup>.

Sampai saat ini masih terdapat keterbatasan penggunaan petanda tumor ini, khususnya untuk deteksi dini, namun dari beberapa penelitian didapatkan bahwa<sup>6,7</sup>:

1. Terjadi peningkatan kadarnya di dalam serum penderita sesuai dengan semakin meningkatnya stadium klinik kanker.
2. Pada pengukuran secara serial selama dan sesudah pengobatan, didapatkan adanya peningkatan kadar petanda tumor ini pada kasus yang progresif dan kasus yang mengalami residif.

Hasil penelitian di Jepang menyimpulkan kadar *SCC antigen* sebelum, selama dan sesudah radioterapi dan kemoterapi dapat memprediksi respon penderita karsinoma serviks dan membantu mengidentifikasi penderita risiko tinggi untuk rekurensi lokal dan atau metastasis jauh <sup>11</sup>.

Pemeriksaan kadar serum *SCC antigen* pada penderita karsinoma epidermoid serviks uteri tergantung stadium klinis, dimana kadarnya meningkat pada stadium lanjut. Ada kecenderungan dengan semakin buruknya derajat diferensiasi mempunyai hubungan dengan semakin tingginya kadar *SCC antigen* <sup>7</sup>. Kadar *SCC antigen* mengalami penurunan dari 76% menjadi 26% pada penderita yang telah diberikan radiasi <sup>52</sup>.

*SCC antigen* bermanfaat untuk menilai perluasan penyakit dan pemantauan setelah pengobatan. Pada kejadian residif karsinoma serviks uteri, *SCC antigen* mempunyai sensitivitas tinggi yaitu 85,5% - 100% serta menurun pada penderita yang memberikan respon baik terhadap radioterapi maupun kemoterapi, dengan nilai batas 2,0 ng/ml <sup>8</sup>. Pengukuran secara serial kadar *SCC antigen* pada kejadian residif ini dapat menunjukkan kenaikan titer mendahului gejala klinik 1-24 bulan <sup>53</sup>.



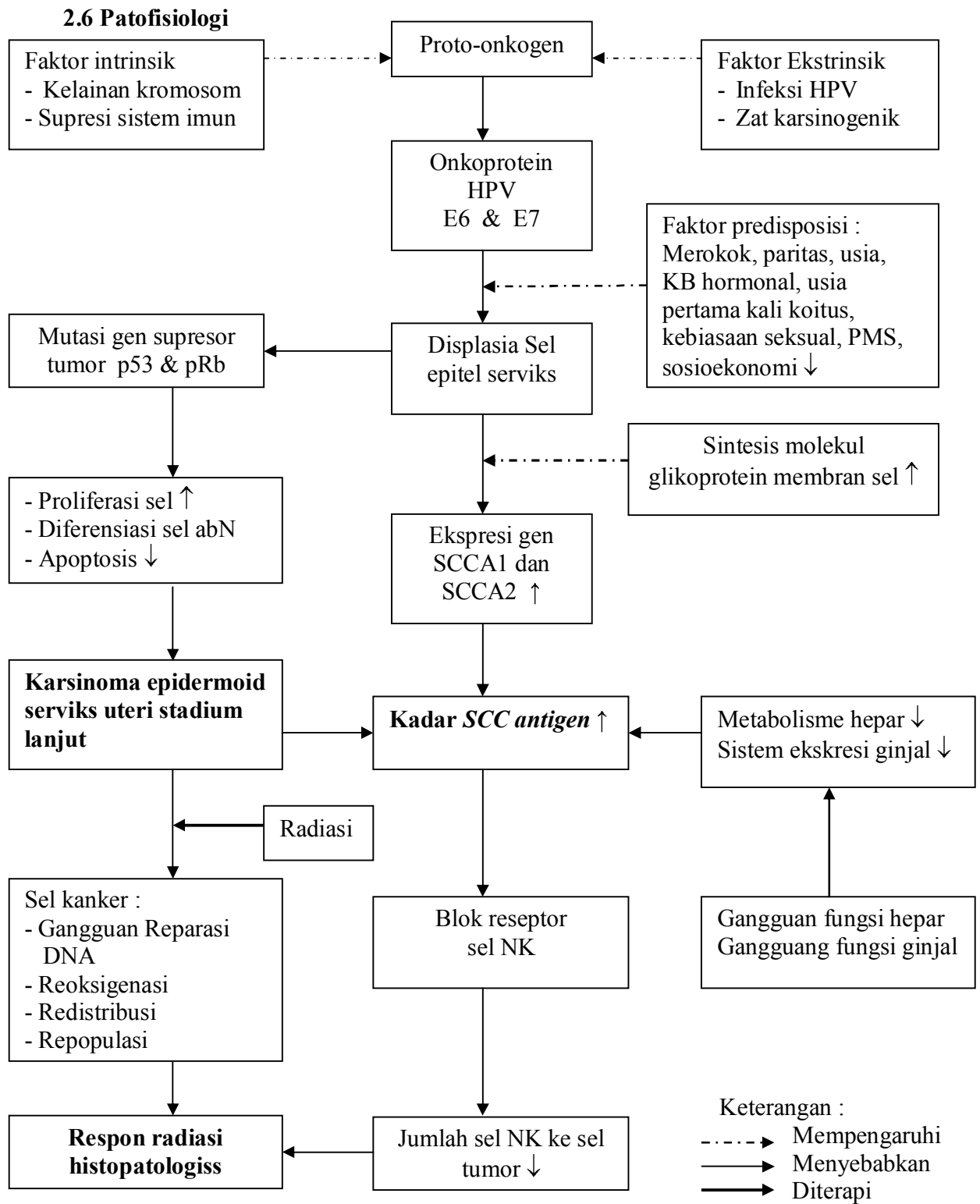
*SCC antigen* mencapai sirkulasi darah dengan cara sekresi dan keruntuhan sel<sup>6</sup>. Metabolisme *SCC antigen* terjadi di hati sehingga kerusakan faal hati perlu juga diperhitungkan dalam menilai kadar petanda tumor ini. Selain itu hasil metabolisme *SCC antigen* dieksresikan melalui ginjal sehingga fungsi ginjal perlu diperiksa untuk menilai kadar *SCC antigen*. Pada penderita dengan gangguan fungsi ginjal dapat terjadi peningkatan kadar *SCC antigen* dalam darah.

Hasil *genomic cloning analysis* juga membuktikan bahwa *SCC antigen* diregulasi oleh 2 jenis gen yaitu *Squamous Cell Carcinoma Antigen1* (SCCA1) dan SCCA2<sup>54,55</sup>. Hasil penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa SCCA1 dapat menghambat aktivitas proteinase chymotrypsin dan SCCA2 dapat menghambat aktivitas capthensin G dan chymase, walaupun target keduanya berbeda, akan tetapi baik SCCA1 maupun SCCA2 dapat menghambat apoptosis. SCCA1 menghambat apoptosis yang diinduksi oleh sel NK, TNF- $\alpha$ , dan obat-obat anti neoplastik, sedangkan SCCA2 menghambat apoptosis yang disebabkan oleh radiasi dan obat-obat anti neoplastik. Mekanisme yang menyebabkan penghambatan apoptosis tersebut belum jelas diketahui. Diperkirakan SCCA1 dapat memblokir reseptor sel NK sehingga infiltrasi (jumlah) sel NK ke sel tumor dihambat<sup>55</sup>.

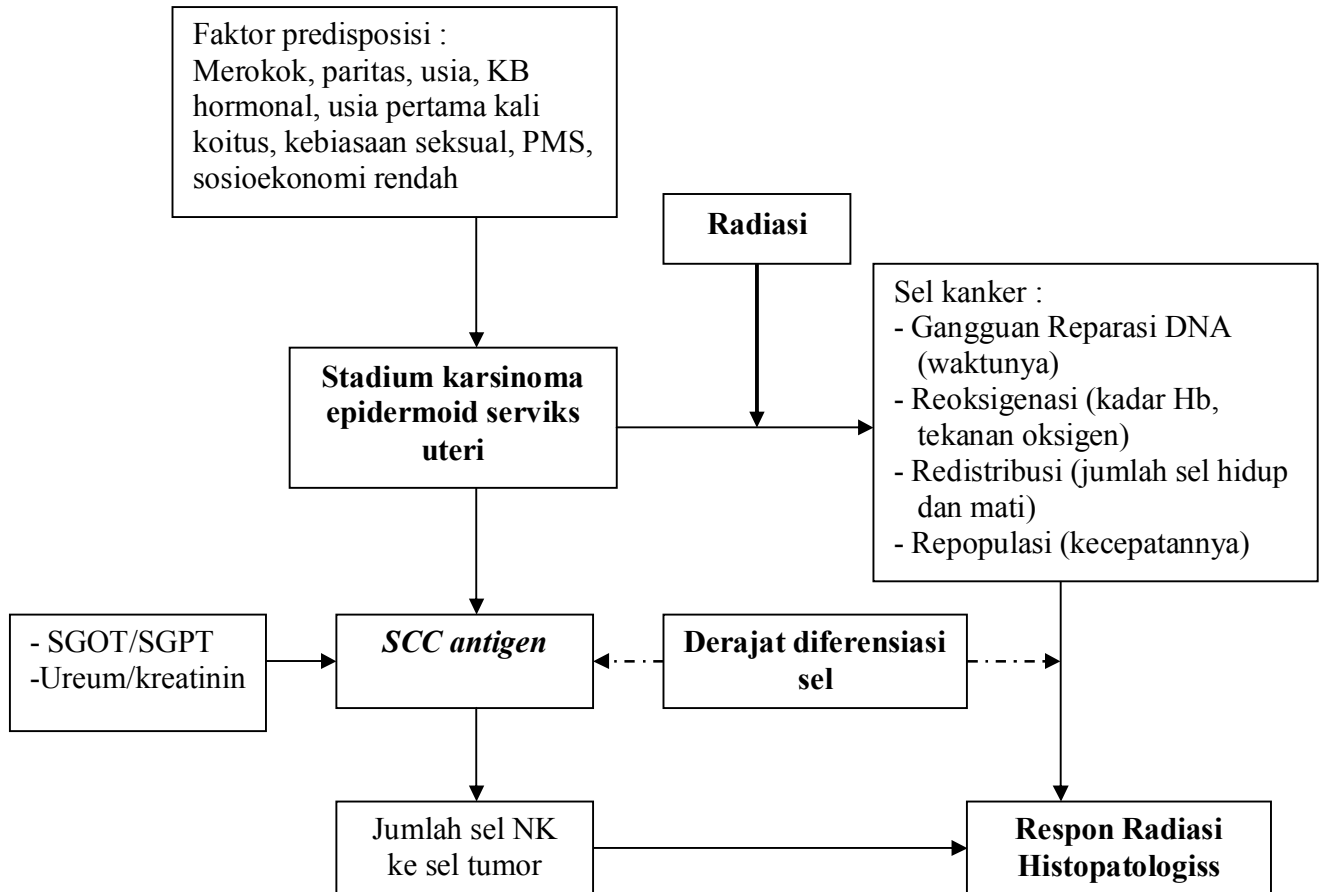
Tidak ada penentuan jadwal yang baku kapan petanda tumor ini dilakukan pengukuran, waktu pengukuran ini disesuaikan dengan keadaan masing-masing penderita. Secara umum jadwal pengukuran dilakukan pada saat sebelum dilakukan pengobatan, setelah tindakan terapi atau operasi, interval 3 bulan selama 2 tahun dan interval 6 bulan mulai tahun ke 3, bila diduga ada rekurensi atau metastasis, bila

dilakukan penentuan ulang stadium, serta bila ada peningkatan petanda ganas secara progresif dilakukan pengulangan 4 minggu kemudian<sup>12</sup>.

*SCC antigen* merupakan petanda tumor yang masih relatif baru dan berbagai penelitian masih dilakukan untuk dapat memahami manfaat petanda tumor ini dalam penatalaksanaan karsinoma epidermoid serviks uteri.



## 2.7 Kerangka Teori



## 2.8 Kerangka konsep

