

BAB 6

PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian pada 45 penderita karsinoma epidermoid serviks uteri stadium lanjut yaitu stadium IIB dan IIIB. Pada penelitian dijumpai penderita dengan stadium IIIB adalah 86.7% lebih besar dibanding stadium IIB yang hanya 13.3%. Hal ini konsisten dengan penelitian sebelumnya di RS. dr. Kariadi Semarang yang juga menjumpai penderita keganasan serviks uteri stadium IIIB adalah lebih besar dibanding stadium IIB⁵⁶. Hasil penelitian di India juga menunjukkan bahwa penderita keganasan serviks uteri stadium III adalah lebih banyak dibanding penderita stadium II⁵⁷. Berbeda dengan hasil penelitian ini, pada suatu penelitian di Jepang dilaporkan jumlah penderita stadium IIB adalah lebih besar dibanding IIIB⁵⁸. Perbedaan ini kemungkinan disebabkan karena perbedaan tingkat sosial ekonomi masyarakat serta keterjangkauan fasilitas kesehatan bagi masyarakat sehingga di negara dengan tingkat sosial ekonomi tinggi dengan fasilitas kesehatan yang memadai kuantitas maupun kualitasnya, keganasan lebih sering dijumpai pada stadium dini. Pada penelitian ini rerata umur penderita adalah 51,0 tahun, lebih muda dibandingkan rerata umur penderita di luar negeri yaitu 51,4 tahun dengan kecenderungan stadium yang lebih lanjut pada kelompok umur yang lebih tua²⁸. Perlu diperhatikan seorang penderita stadium IIIB dengan umur muda (35 tahun) yang sudah mengidap penyakit ini, artinya penderita sudah menderita karsinoma in

situ sekitar 10-12 tahun yang lalu. Berarti skrining yang dini dengan cara *pap smear* pada penderita ini luput dilakukan.

Kelompok dengan jumlah paritas antara 3-5 merupakan kelompok terbanyak yaitu 62,2%, di mana cenderung lebih besar pada stadium yang lebih lanjut, demikian juga jumlah penderita dengan paritas lebih dari 5 cenderung lebih besar pada stadium IIIB. Hal ini berhubungan dengan perubahan epitel serviks uteri (metaplasia aktif), dan adanya perubahan hormonal selama kehamilan juga memegang peranan dalam merangsang replikasi virus human papiloma²⁵. Suatu penelitian di Amerika Serikat menyebutkan pengaruh hormonal termasuk dalam kelompok kofaktor yang potensial terhadap peningkatan risiko infeksi virus human papiloma, seperti diindikasikan dengan adanya korelasi yang kuat dengan paritas dan penggunaan kontrasepsi hormonal²¹.

Sampai saat ini radioterapi masih dianggap sebagai terapi yang efektif untuk keganasan serviks uteri stadium lanjut⁵⁹. Pada penelitian dijumpai bahwa 80% penderita karsinoma epidermoid serviks uteri mempunyai respon radiasi histopatologis yang baik. Hasil yang sama juga diperoleh dari penelitian sebelumnya di RS dr. Kariadi Semarang yang menjumpai 72% penderita karsinoma serviks uteri yang mendapat terapi radiasi menunjukkan respon radiasi histopatologis yang baik⁵⁶. Resistensi sel kanker terhadap radioterapi merupakan penyebab kegagalan terapi. Ada beberapa mekanisme matinya sel kanker sebagai respon terhadap radiasi. Salah satu mekanisme umum kematian sel kanker adalah melalui mekanisme apoptosis⁶⁰.

Buruknya respon histopatologis akan menyebabkan perlunya terapi tambahan seperti kemoterapi maupun kombinasi kemoradiasi pasca terapi radiasi. Selain itu juga berhubungan dengan peningkatan kemungkinan relaps dan rendahnya *survival* pasien. Adanya suatu petanda keganasan yang reliabel sebagai petanda prognostik amat diperlukan dalam pengelolaan keganasan serviks uteri. Sampai saat ini *SCC antigen* dianggap sebagai tumor marker yang memberikan nilai prognostik yang paling baik, selain itu secara epidemiologis karsinoma serviks tipe skuamosa (epidermoid) merupakan yang terbanyak dijumpai²³.

Karsinoma epidermoid merupakan jenis kanker serviks yang terbanyak dijumpai dan dalam perkembangannya menghasilkan *SCC antigen*. Sebagian besar penelitian menggunakan nilai normal untuk *SCC antigen* adalah ≤ 2.5 ng/ml^{10,39,61}. Hal ini disebabkan sel serviks normal juga dapat menghasilkan *SCC antigen* walaupun dalam jumlah sedikit. Pada penelitian ini dijumpai rerata kadar *SCC antigen* pada penderita pra terapi radiasi adalah 14.2 (SB=8.7) ng/ml, nilai tersebut lebih tinggi dari batas nilai yang dianggap normal. Peningkatan *SCC antigen* tersebut konsisten pada stadium IIB maupun IIIB, akan tetapi dijumpai bahwa kadar *SCC antigen* lebih tinggi pada stadium IIIB dibanding IIB. Hal yang sama juga dilaporkan pada penelitian sebelumnya, di mana kecenderungan peningkatan kadar *SCC antigen* sesuai dengan meningkatnya stadium keganasan. Meningkatnya kadar serum *SCC antigen* pada penderita karsinoma sel skuamosa serviks tergantung stadium klinis, yaitu pada stadium 0 : 0-16%, stadium I : 29-34%, stadium II : 59-64%, stadium III : 85-86%, stadium IV : 80-86% dengan kadar $> 2,5$ ng/ml⁶. Kadar *SCC antigen*

mengalami penurunan dari 76% menjadi 26% pada penderita yang telah diberikan radiasi⁵².

Hal yang sama juga dijumpai pada derajat diferensiasi sel ganas, di mana jaringan dengan diferensiasi moderat-jelek mempunyai kadar *SCC antigen* yang lebih tinggi dibanding dengan yang berdiferensiasi baik. Hasil ini juga konsisten dengan penelitian sebelumnya yang menemukan adanya kecenderungan dengan semakin buruknya derajat diferensiasi maka akan semakin tinggi kadar *SCC antigen*⁷. Buruknya derajat diferensiasi mempunyai kemampuan yang lebih besar untuk menginvasi vaskuler, menyebar ke parametrium atau bermetastasis ke kelenjar getah bening sehingga akan memacu ekspresi *SCC antigen*⁶². Berarti kadar *SCC antigen* yang tinggi dapat menunjukkan ukuran tumor yang besar atau merefleksikan keadaan bahwa lebih banyak angiogenesis dalam masa tumor.

Pada penelitian ini didapatkan pasca terapi radiasi, kadar *SCC antigen* menurun secara bermakna. Pasca terapi radiasi dijumpai 20 (44,4%) penderita dengan kadar *SCC antigen* menurun mencapai nilai standard normal ($\leq 2,5$ ng/ml) dan 23 (51,1%) penderita dengan kadar *SCC antigen* yang menurun tetapi masih diatas nilai normal ($>2,5$ ng/ml), sedangkan 2 (4,4%) penderita dengan nilai lebih tinggi dari kadar *SCC antigen* pra terapi radiasi. Penyebab meningkatnya kadar *SCC antigen* pada 2 penderita tersebut masih belum jelas, kemungkinan disebabkan terjadinya resistensi terhadap radiasi pada sel kanker. Berdasarkan teori *radiosensitivitas intrinsik*, telah terbukti bahwa pada sel tumor terdapat mekanisme-mekanisme yang mendasari variasi radiosensitivitas. Pada analisis Withers dkk, menunjukkan bahwa

penurunan kemanjuran (efikasi) radioterapi yang nyata dengan pemanjangan waktu radioterapi selama beberapa minggu yang berarti bahwa sel-sel dalam tumor mampu berproliferasi selama terapi^{35,37}. Bila dilihat dari RRHnya pada ke 2 penderita tersebut mempunyai RRH jelek. Pada Penelitian di Hong Kong mendapatkan 60% penderita dengan kadar *SCC antigen* yang tetap tinggi, ditemukan tumor viabel pada biopsi serviks setelah radioterapi⁸. Penelitian di Taiwan menyatakan bahwa kadar *SCC antigen* yang tetap tinggi setelah radioterapi ini merupakan faktor prediksi yang kuat dari kegagalan terapi⁹. Hal ini berbeda dengan penelitian di Semarang yang mendapatkan 66,7% penderita terjadi penurunan kadar *SCC antigen* setelah radioterapi dan kemoterapi¹².

Ditinjau dari nilai RRHnya, dijumpai kadar *SCC antigen* pasca terapi radiasi, kelompok RRH moderat-jelek masih lebih tinggi dibanding dengan yang RRHnya baik, walaupun demikian rerata kadar *SCC antigen* pasca terapi radiasi yang kelompok RRH baik juga masih sedikit lebih tinggi daripada nilai normal. Hal yang sama juga dijumpai apabila dikategorikan berdasarkan derajat diferensiasi maupun stadium keganasan. Kelompok dengan diferensiasi sel ganas moderat-jelek kadar *SCC antigen* pasca terapi radiasi adalah lebih tinggi dibanding kelompok dengan diferensiasi baik. Berdasarkan stadium keganasan juga dijumpai bahwa kadar *SCC antigen* pasca terapi radiasi kelompok stadium IIIB adalah lebih tinggi dibanding stadium IIB, akan tetapi perbedaan tersebut adalah tidak bermakna. Baik kelompok dengan diferensiasi sel baik dan stadium IIB kadar *SCC antigen*nya masih lebih dari 2.5 ng/ml. Masih tingginya kadar *SCC antigen* (> 2.5 ng/ml) pada penderita dengan

RRH baik harus diinterpretasikan secara hati-hati. Penelitian sebelumnya melaporkan pada 4% kasus dijumpai kadar *SCC antigen* tetap tinggi, akan tetapi pada pemeriksaan lebih lanjut tidak dijumpai adanya keganasan atau tumor jinak⁶². Hal lain yang harus dipertimbangkan dalam menginterpretasikan adanya kadar *SCC antigen* yang lebih tinggi dari normal adalah fungsi hepar dan fungsi ginjal pasien. Dilaporkan adanya kecenderungan peningkatan kadar *SCC antigen* sesuai derajat gangguan fungsi hepar atau ginjal. Hal tersebut berhubungan dengan proses katabolisme *SCC antigen* di jaringan hepar dan ekskresinya melalui ginjal⁶³. Pada penelitian ini tidak dijumpai adanya pasien dengan gangguan fungsi hepar maupun gangguan fungsi ginjal.

Pada penelitian ini, hasil analisis ROC dijumpai bahwa kadar *SCC antigen* pasca terapi radiasi mempunyai luas area dibawah kurva sebesar 0.8, sedangkan pra terapi radiasi hanya 0.5. Secara statistik luas area dibawah kurva ROC yang dianggap mempunyai makna secara klinis apabila ≥ 0.7 . Berdasarkan hal tersebut diatas diketahui bahwa kadar *SCC antigen* pasca terapi radiasi mempunyai potensi untuk digunakan sebagai petanda adanya RRH jelek. Pada penelitian di Jepang menyimpulkan kadar *SCC antigen* sebelum, selama dan sesudah terapi radiasi dapat memprediksi respon penderita karsinoma serviks dan membantu mengidentifikasi penderita risiko tinggi untuk rekurensi lokal dan atau metastasis jauh¹¹, walaupun demikian hal ini masih bersifat kontroversi, penelitian Esajas melaporkan bahwa kadar *SCC antigen* sebelum terapi berhubungan dengan progresivitas penyakit dan *survival* penderita^{61,62}. Dilaporkan peningkatan kadar *SCC antigen* sebelum terapi

berhubungan dengan adanya metastasis pada limfonodi dengan sensitivitas berkisar antara 60-87% dan spesifisitas antara 41-91 % untuk penderita keganasan serviks uteri stadium IB atau IIA. Dilaporkan juga bahwa peningkatan *SCC antigen* sebelum terapi, tumor yang besar dan ruang limfovaskuler merupakan faktor risiko adanya metastase pada limfonodi⁶¹. Dilain pihak, beberapa penelitian melaporkan bahwa kadar *SCC antigen* pasca terapi radiasi merupakan faktor prognostik terhadap kejadian rekuerensi keganasan serviks uteri^{42,45,48}. 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 kemoterapi⁸.

Analisis ROC pada penelitian ini memberikan nilai *cut-off-point* kadar *SCC antigen* pasca terapi radiasi adalah 5.7 ng/ml. Kategorisasi kadar *SCC antigen* berdasarkan nilai tersebut terhadap RRH memberikan nilai sensitivitas 77.8 %, spesifisitas 83.3% dengan nilai duga positif 53.9% dan nilai duga negatif 93.8%. Hal ini menunjukkan bahwa nilai *cut-off-point* 5.7 ng/ml memiliki nilai diagnostik yang baik untuk membedakan RRH baik dengan moderat-jelek. Namun nilai duga positif hanya 53.9% di mana hal ini menunjukkan bahwa kadar *SCC antigen* pasca terapi radiasi yang < 5.7 ng/ml hanya dapat memprediksi 53.9% kasus pada penderita dengan RRH baik, sedangkan nilai duga negatif memberikan hasil yang lebih tinggi yaitu 93.8% yang berarti kadar antigen pasca terapi radiasi \geq 5.7 ng/ml dapat memprediksi 93.8 % kasus pada penderita dengan RRH moderat-jelek. Beberapa peneliti sebelumnya juga telah mengajukan nilai *cut-off-point* yang tinggi untuk

memprediksi prognosis penderita. Scambia dkk yang dikutip oleh Gaarenstroom melaporkan bahwa kadar *SCC antigen* > 5 ng/ml merupakan prediktor independen terhadap tambahan kemoterapi pasca radiasi dan buruknya *survival* penderita⁶¹. Hong dkk melaporkan bahwa kadar *SCC antigen* > 10 ng/ml berpengaruh secara bermakna terhadap *survival* pasien karsinoma sel skuamosa serviks uteri stadium I sampai IVA yang sebelumnya mendapat terapi radiasi, kadar *SCC antigen* antara 2-10 ng/ml dilaporkan tidak mempunyai pengaruh yang bermakna⁹. Pada prediksi adanya metastasis pada limfonodi, nilai *cut-off-point* yang dilaporkan pada penelitian sebelumnya adalah bervariasi antara 2, 4, 8.6 ng/ml dengan nilai duga positif, 51%, 70% dan 100%⁴⁵. Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya tersebut dapat disimpulkan bahwa nilai *cut-off-point* 5.7 ng/ml kadar *SCC antigen* pasca terapi radiasi pada penelitian ini sejalan dengan hasil-hasil penelitian sebelumnya sehingga dapat digunakan sebagai batas nilai untuk memprediksi RRH, walaupun demikian, dalam penggunaannya tetap harus mempertimbangkan riwayat penyakit, hasil pemeriksaan klinis ataupun laboratoris lainnya sebelum mengambil keputusan untuk melakukan tindakan terapi maupun pemeriksaan lebih lanjut pada pasien. Hal ini oleh karena kesalahan pada interpretasi hasil akan berhubungan dengan berakibat biaya tambahan yang seharusnya tidak perlu dan stres psikologis yang dapat dialami oleh pasien. Penggunaan *SCC antigen* pasca terapi radiasi secara pemeriksaan rutin dalam *follow-up* untuk mendeteksi adanya rekurensi keganasan pada penderita keganasan sel epidermoid serviks uteri masih perlu diteliti lebih lanjut *cost-effective*-nya.