



**RESPON LIMFOSIT LOKAL PADA KEJADIAN
REKURENSI KANKER SERVIKS
DI RUMAH SAKIT DR. KARIADI SEMARANG**

LAPORAN HASIL PENELITIAN KARYA TULIS ILMIAH

Diajukan untuk Memenuhi Tugas dan Melengkapi Syarat dalam Menempuh
Program Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran

Oleh:
**ANGIE CLARISA
NIM. G2A 005 014**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2009**

HALAMAN PENGESAHAN

LAPORAN HASIL PENELITIAN

**Respon Limfosit Lokal Pada Kejadian Rekurensi
Kanker Serviks di Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh :

ANGIE CLARISA

NIM. G2A 005 014

Telah dipertahankan di depan tim penguji Karya Tulis Ilmiah Fakultas
Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang pada tanggal 20 Agustus 2009

Tim Penguji

Ketua Penguji

Penguji

dr.Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp.S

NIP. 196607201995121001

dr.Siti Amarwati, Sp.PA(K)

NIP. 1951080619792001

Pembimbing

dr. Ika Pawitra Miranti, M.Kes, Sp.PA

NIP. 196206171990012001

Respon Limfosit Lokal Pada Kejadian Rekurensi Kanker Serviks di Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang

Angie Clarisa¹⁾, Ika Pawitra Miranti²⁾

ABSTRAK

Latar Belakang: Kanker serviks merupakan kanker terbanyak kedua yang diderita wanita di seluruh dunia dan untuk Indonesia kanker ini menempati urutan pertama. Rekurensi kanker serviks merupakan masalah yang patut diwaspadai walaupun pembedahan dan kemoradioterapi telah mampu mengobati lesi kanker primer. Fungsi protektif dari respon limfosit lokal diketahui mampu mencegah progresivitas dan memperbaiki prognosis kanker serviks. Belum ada penelitian yang secara khusus memperlihatkan peran respon limfosit lokal pada rekurensi kanker serviks.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain *case control*. Sampel dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok rekuren (kasus) dan non rekuren (kontrol) yang memenuhi kriteria inklusi. Pengelompokan dilakukan berdasarkan data yang didapat dari rekam medis penderita. Setelah dicari sediaan biopsi kanker serviks primer dari kedua kelompok kemudian dilakukan pengamatan sebaran respon limfosit lokal dengan pembesaran 400 kali pada 4 lapangan pandang. Hasil pengamatan setiap sediaan biopsi disesuaikan dengan skor respon limfosit lokal yang telah ditetapkan.

Hasil: Hasil uji statistik dengan uji Fisher menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara respon limfosit lokal dengan rekurensi kanker serviks dengan $p=1,0$ (bermakna bila $p<0,05$).

Simpulan: Respon limfosit lokal tidak memiliki peran pada kejadian rekurensi kanker serviks.

Kata Kunci: Kanker serviks, rekurensi kanker serviks, respon limfosit lokal

¹⁾Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²⁾Staf Pengajar Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Tumor-Infiltrating Lymphocyte is Associated with Cervical Cancer Recurrence in Dr. Kariadi Hospital

Angie Clarisa¹⁾, Ika Pawitra Miranti²⁾

ABSTRACT

Background: Cervical cancer is the second most common cancer among woman worldwide and in Indonesia it is the first. Cervical cancer recurrence is an important problem even surgical and chemoradiotherapy can cure primary cancer lesion. The protective function of tumor-infiltrating lymphocyte have been known can prevent the progresivity and associated with a better prognosis of cervical cancer. There was no research that specifically explain the importance of tumor-infiltrating lymphocyte in cervical cancer recurrence.

Method: This observational study applied case control design. Sample was divided into two groups, recurrent group as a case and non recurrent group as a control that were fulfilled inclusion criteria. Grouping was done based on patient medical record. After searched the biopsy of primary cervical cancer, from both of group, the tumor-infiltrating lymphocyte was examined using 400x in 4 fields. The result of each biopsy was turned into tumor-infiltrating lymphocyte scores which was determined.

Result: Statistical analysis with Fisher test showed that there was no significant correlation between tumor-infiltrating lymphocyte and cervical cancer recurrence with $p=1,0$ (significant if $p<0,05$).

Conclusion: Tumor-infiltrating lymphocyte do not affect the cervical cancer recurrence.

Key Words: cervical cancer, cervical cancer recurrence, tumor-infiltrating lymphocyte

¹⁾ Student of Faculty of Medicine Diponegoro University, Semarang

²⁾ Staff on Anatomy Pathology Department Faculty of Medicine Diponegoro University, Semarang

DAFTAR ISI

Abstrak.....	i
Daftar isi.....	iii
Daftar tabel.....	vi
Daftar gambar.....	vii
1. PENDAHULUAN	
1.1. Latar belakang.....	1
1.2. Perumusan masalah.....	3
1.3. Tujuan penelitian.....	3
1.3.1. Tujuan umum.....	3
1.3.2. Tujuan khusus.....	3
1.4. Manfaat penelitian.....	3
2. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Kanker serviks.....	5
2.2. Respon limfosit lokal.....	6
2.3. Rekurensi kanker serviks.....	7
3. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, dan HIPOTESIS	
3.1. Kerangka teori.....	10
3.2. Kerangka konsep.....	10
3.3. Hipotesis.....	10
4. METODE PENELITIAN	
4.1. Ruang lingkup penelitian.....	11

4.2. Waktu dan lokasi penelitian.....	11
4.3. Rancangan penelitian.....	11
4.4. Populasi dan sampel penelitian.....	12
4.4.1. Populasi	12
4.4.2. Sampel.....	12
4.4.2.1. Besar sampel.....	12
4.4.2.3. Kontrol.....	13
4.4.3. Kriteria inklusi.....	13
4.4.4. Kriteria eksklusi.....	13
4.5. Variabel penelitian.....	13
4.5.1. Variabel bebas.....	13
4.5.2. Variabel tergantung.....	13
4.6. Data penelitian.....	14
4.7. Bahan dan alat penelitian.....	14
4.7.1. Bahan.....	14
4.7.2. Alat	14
4.7. Cara pengumpulan data.....	14
4.8. Cara kerja penelitian.....	14
4.9. Alur penelitian.....	15
4.10. Pengolahan dan analisis data.....	16
4.11. Definisi operasional.....	16
5. HASIL PENELITIAN.....	17
6. PEMBAHASAN.....	23

7. KESIMPULAN DAN SARAN

7.1. Kesimpulan.....	25
7.2. Saran.....	25
UCAPAN TERIMA KASIH.....	26
DAFTAR PUSTAKA.....	27
LAMPIRAN.....	30

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Distribusi tipe kanker serviks.....	18
Tabel 2. Distribusi derajat differensiasi kanker serviks.....	18
Tabel 3. Distribusi stadium klinis kanker serviks.....	19
Tabel 4. Distribusi silang umur penderita dengan kejadian rekurensi kanker serviks.....	19
Tabel 5. Uji beda RLL penderita rekuren dan non rekuren.....	21
Tabel 6. Distribusi silang umur penderita dengan kelompok RLL.....	22
Tabel 7. Distribusi silang derajat differensiasi dengan kategori RLL.....	22
Tabel 8. Hubungan RLL dengan kejadian rekurensi kanker serviks.....	23

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Respon limfosit lokal di sekitar kelompok sel tumor. A.skor RLL 0, B.skor RLL 1, C.skor RLL 2, D.skor RLL 3.....	19
---	----

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Menurut laporan WHO pada tahun 2008, tercatat kanker serviks merupakan kanker terbanyak kedua yang diderita wanita di seluruh dunia dan 80% dari data ini berasal dari negara berkembang termasuk Indonesia.¹ Data kanker serviks dari 11 senter di Indonesia pada tahun 2002 menunjukkan kanker serviks menempati urutan pertama dari 10 tumor tersering.² Hal yang sama juga terjadi di Semarang, khususnya di rumah sakit Dr. Kariadi tercatat setiap tahunnya diperoleh sekitar 40.000 kasus baru kanker serviks.^{3,4}

Insidensi kanker serviks terbanyak pada usia 45-54 tahun baik berdasarkan lokasi maupun tumor primer.² Dari sini terlihat bahwa kanker serviks terutama mengenai wanita pada umur-umur produktif.¹

Rekurensi kanker serviks merupakan masalah yang patut diwaspadai walaupun pembedahan dan kemoradioterapi telah mampu mengobati 80-95% lesi kanker derajat rendah (stadium 1 dan 2) dan 60% stadium 3.⁵ Resiko rekurensi lebih rendah pada pasien dengan CIN 1 dan lebih tinggi pada CIN 2, CIN 3, atau kanker.⁶ Namun, untuk CIN 1 dan 2 rekurensinya lebih sering terjadi dalam waktu kurang dari 20 tahun setelah pengobatan sedangkan untuk CIN 3 lebih dari 20 tahun.^{7,8}

Beberapa penelitian menyatakan bahwa terdapat hubungan yang erat antara rekurensi kanker serviks dengan persistensi infeksi HPV, hal ini dilihat dari

besarnya jumlah virus HPV risiko tinggi sebelum konisasi dan adanya DNA HPV dalam jaringan serviks setelah diterapi.⁹⁻¹¹

Selain itu beberapa faktor yang dianggap ikut memicu rekurensi kanker serviks antara lain: infiltrasi tumor pada batas konisasi endoserviks dan ektoerviks, umur (terutama lebih dari 50 tahun), modalitas terapi yang digunakan sebelumnya, infeksi HIV dan penggunaan antiretroviral.^{6,8,12}

Kanker serviks adalah salah satu kanker yang dapat dicegah dengan melaksanakan program skrining sitologi.¹³ Penelitian kanker serviks telah banyak dilakukan, salah satunya adalah dengan melihat respon limfosit lokal pada jaringan tumor. Fungsi protektif dari respon limfosit lokal diketahui mencegah progresivitas dan memperbaiki prognosis kanker serviks.¹⁴ Fungsi ini dilakukan oleh limfosit T dan limfosit B yang aktif dalam jaringan.^{15,16}

Sebaliknya, kegagalan respon limfosit lokal disebabkan oleh keadaan immunosupresif penderita akibat kanker, sehingga meningkatkan kecepatan pertumbuhan tumor dan resiko metastasis.^{17,18} Keberadaan limfosit dalam jaringan tumor ini dapat digunakan untuk memprediksi prognosis dengan lebih akurat daripada menggunakan stadium tumor atau pemeriksaan kelenjar limfe.¹⁹ Namun, prediksi prognosis ini hanya dilakukan pada kanker serviks primer bukan pada kanker serviks rekuren.

Penelitian-penelitian di atas belum secara khusus memperlihatkan peran respon limfosit lokal pada rekurensi kanker serviks sehingga perlu penelitian lebih lanjut tentang hal ini terutama pada kanker stadium tertentu agar lebih spesifik.

1.2. Perumusan masalah

Bagaimana peran respon limfosit lokal pada jaringan tumor terhadap kejadian rekurensi kanker serviks?

1.3. Tujuan penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan peran respon limfosit lokal pada jaringan tumor terhadap kejadian rekurensi kanker serviks.

1.3.2. Tujuan khusus

1. Mendeskripsikan sebaran respon limfosit lokal pada penderita kanker serviks primer yang mengalami rekurensi.
2. Mendeskripsikan sebaran respon limfosit lokal pada penderita kanker serviks primer yang tidak mengalami rekurensi.
3. Mendeskripsikan perbedaan sebaran respon limfosit lokal pada penderita kanker serviks primer yang mengalami rekurensi dan tidak mengalami rekurensi.
4. Menganalisis peran respon limfosit lokal pada kejadian rekurensi kanker serviks.

1.4. Manfaat penelitian

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan sumbangan pemikiran dalam penggunaan respon limfosit lokal sebagai alat penilai rekurensi kanker

serviks di Indonesia, sehingga pengobatan yang dilakukan dapat lebih optimal dan pada akhirnya mampu menurunkan angka kejadian kanker serviks serta kematian yang disebabkan.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Kanker serviks

Kanker serviks berasal dari metaplasia epitel di daerah skuamokolumner junction yaitu daerah peralihan mukosa vagina dan mukosa kanalis servikalis.^{1,20} Kanker ini timbul sebagai akibat infeksi persisten dari satu atau lebih HPV tipe onkogenik.¹ Selama ini telah dikenal lebih dari 200 tipe HPV, diantaranya ada yang berisiko rendah seperti tipe 6 dan 11 yang berkaitan dengan kondiloma dan displasia ringan. Sedangkan tipe risiko tinggi seperti tipe 16, 18, 31, 33, dan 35 dihubungkan dengan displasia ringan dan karsinoma insitu.²⁰ Tipe HPV yang benar-benar karsinogenik untuk manusia dan berkaitan erat dengan timbulnya kanker serviks adalah tipe 16 dan 18.¹⁵

Tipe kanker serviks yang paling sering ditemukan baik di dunia secara umum maupun di Semarang adalah tipe karsinoma sel skuamosa (karsinoma epidermoid) yaitu sekitar 85-90% diikuti adenokarsinoma dan adenoskuamosa yaitu sekitar 10-15%.^{1,4}

Perkembangan kanker serviks dimulai dari adanya lesi prakanker yang disebut servikal intraepitelial neoplasia (*Cervical Intraepithelial Neoplasia* = CIN). CIN terbagi menjadi 3 tingkatan, CIN 1 menandakan adanya replikasi HPV yang aktif dan jarang menjadi kanker, sebagian besar dapat sembuh spontan. Sebaliknya, CIN 2 dan 3 merupakan prekursor kanker yang potensial.¹⁴

CIN dapat berkembang menjadi kanker serviks invasif. Ini dimulai dari stadium mikroinvasif yang biasanya asimtomatis, tidak terlihat pada pemeriksaan

dengan spekulum dan harus didiagnosis secara histologis menggunakan sampel jaringan hasil konisasi. Kanker mikroinvasif kemudian menjadi kanker invasif yang lebih besar dan dapat menyebar ke vagina, dinding pelvis, kandung kemih, rektum, dan metastasis ke organ jauh.²¹ Penetapan stadium kanker serviks di Indonesia dilakukan melalui pemeriksaan klinik berdasarkan FIGO 2000.²⁰

Setelah menentukan stadium maka penderita kanker serviks akan menjalani terapi yang sesuai dengan umur, keadaan umum penderita, luas penyebaran, dan komplikasi lain yang menyertai.²⁰ Oleh karena itu, jenis terapi yang diterima setiap pasien bisa berbeda dan penentuan jenis terapi ini terlihat dalam Standar Pelayanan Medik Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia (2006).²²

2.2. Respon limfosit lokal

Respon limfosit lokal atau *Tumor Infiltrating Lymphocyte (TIL)* adalah limfosit yang diisolasi dari infiltrat inflamasi yang ada di dalam dan di sekitar sampel biopsi tumor solid, termasuk kanker serviks.²³ Respon limfosit lokal adalah manifestasi dari pengenalan dan perlawanan sistem imun tubuh terhadap sel kanker.¹⁷

Respon ini terutama dilakukan oleh imunitas seluler yaitu limfosit T sitotoksik (CTL) spesifik-tumor yang berperan pada imunitas adaptif dan sel NK yang berperan dalam sistem imun seluler nonspesifik. Selain ini, terdapat sel T regulator (T regs) yang mengatur aktivasi sel T lainnya dan diperlukan untuk mempertahankan toleransi perifer terhadap *self-antigen*.²³ Sedangkan, imunitas

humoral yang diwakili oleh limfosit B walaupun jarang ditemukan tetap berperan dengan membentuk antibodi sebagai respon terhadap infeksi HPV dan transformasi epitel serviks.¹⁶

Diketahui ada perbedaan jumlah subpopulasi limfosit dalam sediaan biopsi karsinoma epidermoid dan adenokarsinoma dimana sel NK lebih tinggi jumlahnya dalam adenokarsinoma sedangkan limfosit B lebih tinggi jumlahnya dalam karsinoma epidermoid. Tetapi, limfosit T tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kedua jenis kanker serviks ini. Berdasarkan stadium, tidak terdapat perbedaan signifikan antara respon limfosit lokal pada stadium 1 dan 2 kanker serviks.¹⁸

Respon limfosit lokal, baik imunitas seluler maupun humoral, bekerja terutama melalui pengenalan antigen tumor. Kegagalan dalam hal ini merupakan penyebab luputnya kanker dari pengawasan sistem imun. Selain itu, faktor-faktor immunosupresif sel kanker seperti IL-10 dan *transforming growth factor (TGF)- β* , antigen membran, dan *like cytotoxic T lymphocyte antigen (CTLA)-4* yang dihasilkan sel tumor juga menunjang progresivitas kanker dan kemampuan bermetastasis.^{18,23}

2.3. Rekurensi kanker serviks

Kanker serviks primer yang telah diterapi lalu dievaluasi selama 3 bulan untuk melihat respon terapi, setelah itu ditentukan apakah pasien mengalami remisi atau tidak. Penentuan ini dilakukan berdasarkan pemeriksaan histopatologi dan klinis. Bila setelah pengobatan (radiasi/operasi) dan pasien dinyatakan remisi

kemudian kanker timbul kembali baik secara histopatologis maupun terlihat secara klinis maka disebut kanker rekuren. Proses rekurensi dapat terjadi lokal yaitu, bila mengenai serviks, vagina 2/3 atau 1/3 proksimal parametrium, regional bila mengenai distal vagina/panggul atau organ disekitarnya yaitu rektum atau vesika urinaria. Metastasis jauh bila timbul jauh di luar panggul.²²

Kasus rekurensi umumnya terjadi dalam 2 tahun pertama setelah terapi primer sehingga diperlukan pengamatan lanjut setiap 3 bulan selama 2 tahun pertama, kemudian setiap 6 bulan sampai 5 tahun dan 1 tahun sekali sesudahnya.^{20,22} Rekurensi terutama ditentukan dengan pemeriksaan histopatologi, akan tetapi pemeriksaan lain tetap dilakukan sebagai prosedur diagnostik. Pemeriksaan ini meliputi anamnesis, laboratorium, kolposkopi, radiologik (foto toraks, *bone survey/scan*, *CT Scan* atau *MRI*), sistoskopi, dan rektoskopi bila ada indikasi.^{22,25}

Kanker serviks dapat timbul kembali karena dipengaruhi oleh beberapa faktor. Pasien dengan persistensi infeksi HPV memiliki resiko rekurensi sampai 5 kali lebih tinggi dibandingkan dengan pasien tanpa infeksi.¹⁰ Resiko rekurensi juga meningkat pada wanita yang lebih tua (≥ 50 tahun), penderita stadium lanjut, infeksi HIV, penggunaan modalitas terapi yang berbeda, dan adanya infiltrasi sel tumor pada batas konisasi endoserviks dan ektoserviks.^{6,8,12,26} Sedangkan, pemakaian antiretroviral aktivitas tinggi dapat menurunkan resiko rekurensi.¹²

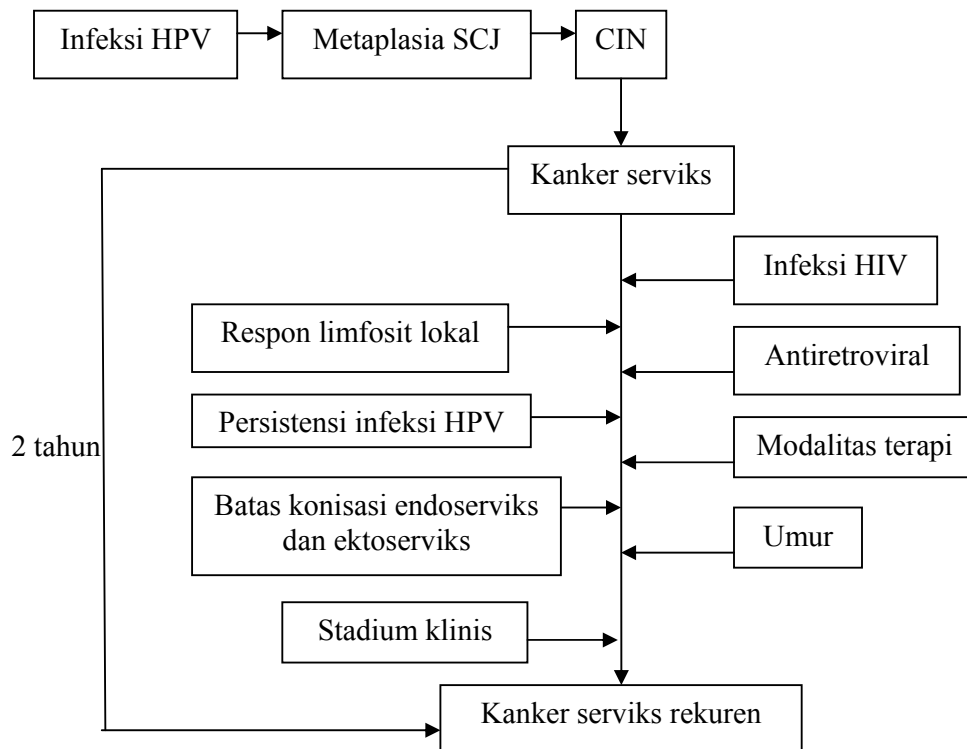
Kasus rekurensi biasanya memiliki respon imun yang rendah dan penderita dapat meninggal kurang dari 1 tahun semenjak kekambuhan. Terapi untuk kasus rekurensi terbatas, belum ada terapi yang benar-benar efektif untuk

mengatasinya.^{20,24} Terapi untuk kasus rekurensi kanker serviks antara lain kemoterapi atau operasi histerektomi total/histerektomi radikal modifikasi bila sebelumnya pasien telah menjalani terapi radiasi, dan radiasi atau kemoradiasi bila sebelumnya pasien telah menjalani terapi operasi. Namun bila rekurensi terjadi di tempat yang jauh (metastasis) maka dilakukan reseksi atau radiasi bila di paru, radiasi atau kemoterapi bila di otak, dan hanya kemoterapi bila di intraabdominal.²²

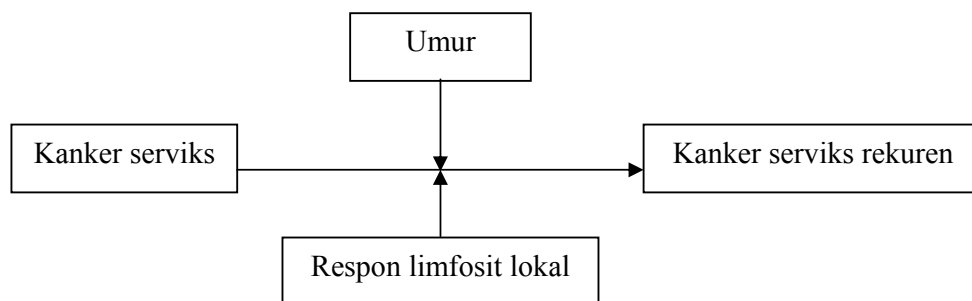
BAB 3

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, dan HIPOTESIS

3.1. Kerangka teori



3.2. Kerangka konsep



3.3. Hipotesis

Respon limfosit lokal pada jaringan tumor memiliki peran pada terjadinya rekurensi kanker serviks.

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1. Ruang lingkup penelitian

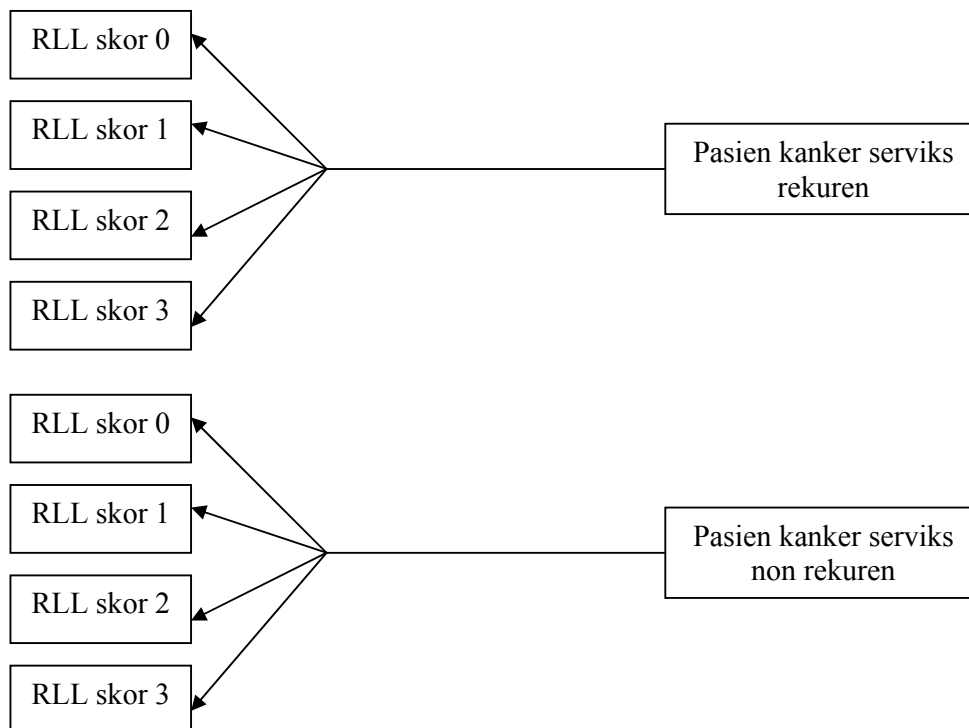
Penelitian ini meliputi bidang ilmu Patologi Anatomi, Obstetri dan Ginekologi, dan Imunologi.

4.2. Waktu dan lokasi penelitian

Penelitian dan pengumpulan data dilakukan selama 4 bulan terhitung dari bulan Maret sampai dengan bulan Juni 2009. Lokasi penelitian di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

4.3. Rancangan penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain *case control*.



4.4. Populasi dan sampel penelitian

4.4.1. Populasi

Populasi target : pasien kanker serviks rekuren.

Populasi terjangkau : pasien kanker serviks rekuren di RSUP Dr. Kariadi Semarang periode Januari 1999 – Desember 2008.

4.4.2. Sampel

4.4.2.1. Besar sampel

Besar sampel pada penelitian ini ditentukan dengan rumus yaitu:

$$n_1 = \frac{(z_\alpha \sqrt{2PQ} + z_\beta \sqrt{(P_1 Q_1 + P_2 Q_2)})^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Diketahui OR = 6,7, proporsi efek pada kelompok kontrol sebesar 0,46 dengan nilai kemaknaan sebesar 0,05 dan *power* sebesar 80%, maka besar sampel yang diperlukan adalah:

$$z_\alpha = 1,960; z_\beta = 0,842; OR = 8; P_2 = 0,25; \quad P_1 = \frac{OR \times P_2}{(1 - P_2) + (OR \times P_2)}$$

$$P_1 = \frac{8 \times 0,25}{(1 - 0,25) + (8 \times 0,25)} = 0,73; P = \frac{1}{2} (P_1 + P_2) = \frac{1}{2} (0,73 + 0,25) = 0,49;$$

$$Q = 1 - P = 1 - 0,49 = 0,51$$

$$n_1 = \frac{(1,96 \sqrt{2 \times 0,49 \times 0,51} + 0,842 \sqrt{(0,73 \times 0,27) + (0,25 \times 0,75)})^2}{(0,73 - 0,25)^2}$$

$$= 15$$

$$n_2 = 15$$

4.4.2.3. Kontrol

Pasien kanker serviks non rekuren dalam kurun waktu yang sama.

4.4.3. Kriteria inklusi

1. Kasus kanker serviks rekuren
2. Tersedia rekam medis
3. Terdapat sediaan hasil biopsi

4.4.4. Kriteria eksklusi

1. Penderita imunodefisiensi
2. Terapi primer histerektomi total
3. Ditemukan keganasan lain selain kanker serviks

4.5. Variabel penelitian

4.5.1. Variabel bebas

Sebagai variabel bebas adalah respon limfosit lokal dengan menggunakan skala ordinal.

4.5.2. Variabel tergantung

Sebagai variabel tergantung adalah rekurensi kanker serviks dengan menggunakan skala nominal.

4.6. Data penelitian

Data yang dikumpulkan adalah data sekunder yang diperoleh dari pemeriksaan hasil biopsi kanker serviks primer yang mengalami rekurensi dan tidak mengalami rekurensi sebagai kontrol.

4.7. Bahan dan alat penelitian

4.7.1. Bahan

1. Rekam medis
2. Sediaan hasil biopsi jaringan serviks

4.7.2. Alat

Mikroskop

4.7. Cara pengumpulan data

Consecutive sampling

4.8. Cara kerja penelitian

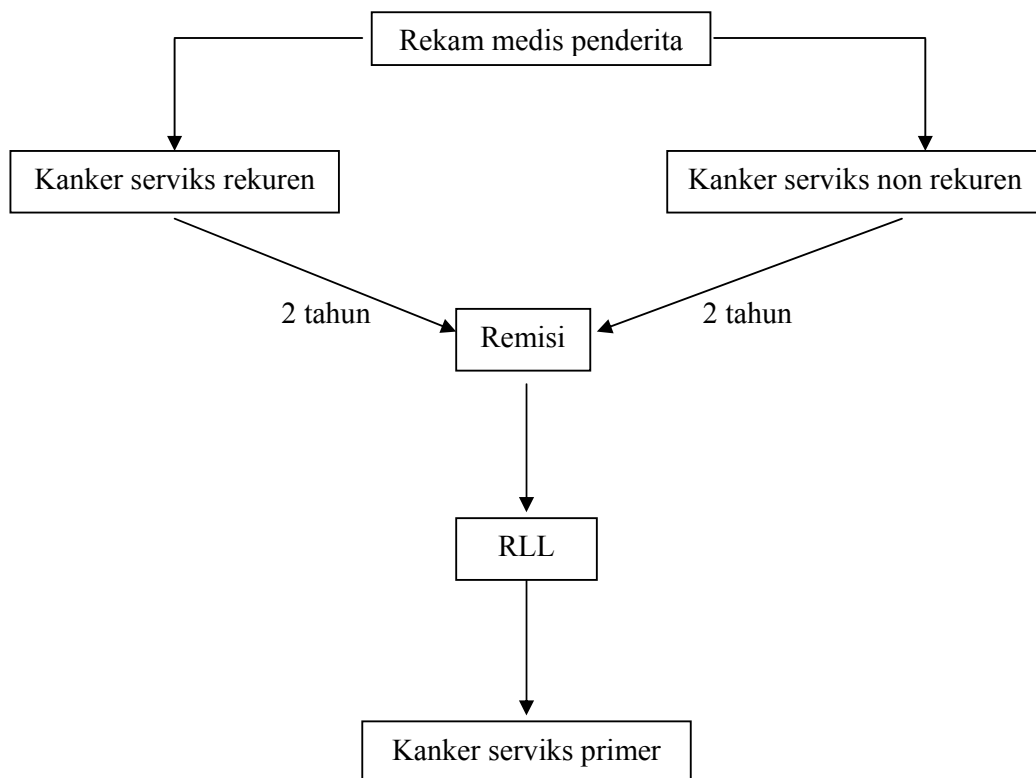
Sebaran respon limfosit lokal diamati pada sediaan biopsi kelompok kanker serviks primer sebelum mendapat terapi dari pasien rekuren dan non rekuren dalam jangka waktu 2 tahun setelah dinyatakan sembuh. Sediaan biopsi sesuai dengan rekam medis pasien yang telah diidentifikasi sebelumnya.

Pengamatan menggunakan mikroskop yang tersedia di bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang. Pengamatan

dilakukan dengan pembesaran 400 kali pada 4 lapangan pandang karena hasil biopsi kecil sehingga lapangan pandang yang tersedia terbatas. Hasil pengamatan setiap sediaan biopsi disesuaikan dengan skor respon limfosit lokal yang telah ditetapkan, yaitu:²⁷

Sebaran limfosit sekitar kelompok sel tumor	Skor
• Tidak ada.....	0
• Sedikit (sampai dengan ¼ lapangan pandang).....	1
• Sedang (sampai dengan ½ lapangan pandang).....	2
• Banyak (lebih dari ½ lapangan pandang).....	3

4.9. Alur penelitian



4.10. Pengolahan dan analisis data

Data yang diperoleh dari tiap kelompok *diedit*, *dikoding*, dan *dientri* ke dalam *file* komputer dengan menggunakan program *SPSS for Windows 15.0*. Jumlah skor respon limfosit lokal dari keempat lapangan pandang pada setiap sediaan biopsi merupakan nilai yang diolah untuk melihat perbedaan sebaran respon limfosit lokal antara pasien kanker serviks rekuren dan non rekuren, jumlah ini diuji normalitasnya dengan uji *Shapiro-Wilk*, bila distribusi data normal maka dilanjutkan dengan uji beda menggunakan uji t tidak berpasangan.

Jumlah skor juga dihitung harga mean dan standar deviasinya untuk mengelompokkan sebaran respon limfosit lokal menjadi respon limfosit lokal baik (RLL.B) dan respon limfosit lokal jelek (RLL.J).

Selanjutnya dihitung rasio odd dan interval kepercayaan 95%. Uji hipotesis dilakukan dengan menggunakan uji regresi logistik. Batas kemaknaan yang digunakan adalah 0,05, sehingga:

- a. Jika $p \leq 0,05$ maka ada perbedaan yang bermakna.
- b. Jika $p > 0,05$ maka tidak ada perbedaan yang bermakna.

4.11. Definisi operasional

1. Kanker serviks rekuren adalah kanker yang terdeteksi dalam 2 tahun saat pengamatan lanjut setelah dinyatakan remisi.
2. Kanker serviks non rekuren adalah kanker serviks yang tidak terdeteksi dalam 2 tahun saat pengamatan lanjut setelah dinyatakan remisi.

3. Kanker serviks primer adalah kanker serviks saat pertama kali terdiagnosis.
4. Respon limfosit lokal adalah limfosit yang terlihat di sekitar sel kanker pada pemeriksaan histopatologis.

BAB 5

HASIL PENELITIAN

Selama tahun 1999-2009 telah terkumpul sebanyak 34 penderita yang memenuhi kriteria inklusi yaitu 17 penderita rekuren dan 17 penderita non rekuren sebagai kontrol dengan rincian data sebagai berikut

Tabel 1. Distribusi tipe kanker serviks

Tipe kanker	N	%
Karsinoma epidermoid	31	91.2
Adenokarsinoma	2	5.9
Adenoskuamosa	1	2.9
Total	34	100.0

Penderita kanker serviks yang terbanyak ditemukan di RSUP Dr. Kariadi adalah karsinoma epidermoid sejumlah 31 orang (91,2%).

Tabel 2. Distribusi derajat differensiasi kanker serviks

Derajat differensiasi	N	%
Baik	16	47.1
Moderat	16	47.1
Jelek	2	5.9
Total	34	100.0

Penderita kanker serviks yang terbanyak ditemukan di RSUP Dr. Kariadi memiliki differensiasi baik-moderat (94,2%).

Tabel 3. Distribusi stadium klinis kanker serviks

Stadium klinis	N	%
IIB	14	41.2
IIIB	20	58.8
Total	34	100.0

Penderita berobat di RSUP Dr. Kariadi dalam keadaan lanjut dengan stadium klinis terbanyak adalah IIIB sejumlah 20 orang (58,8%).

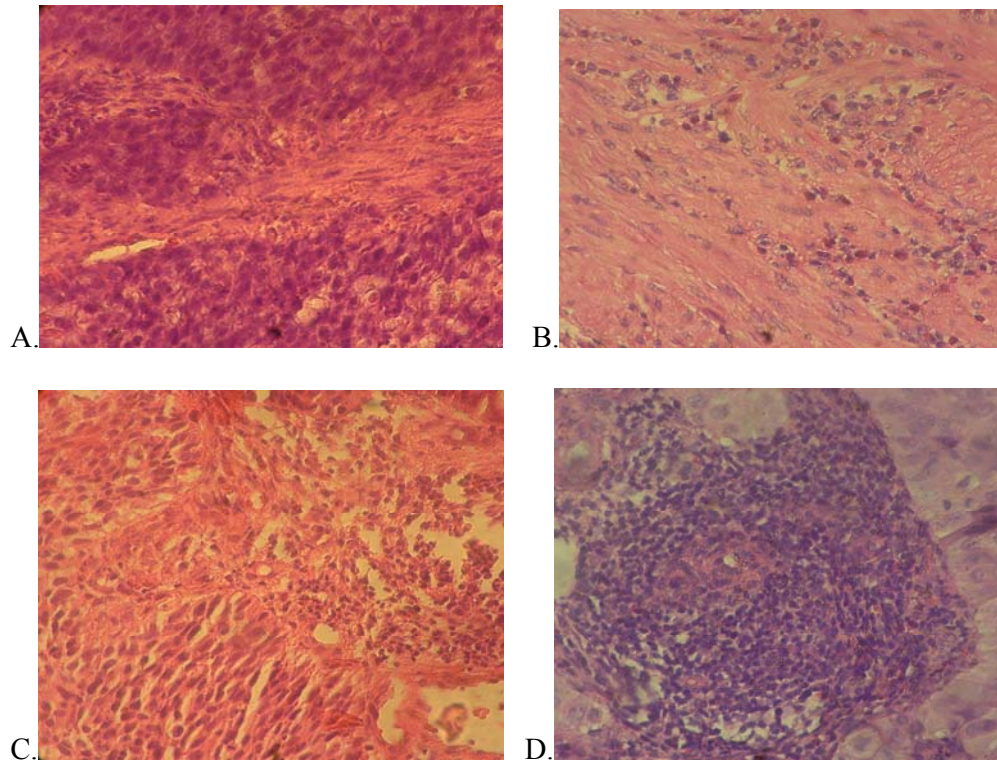
Tabel 4. Distribusi silang umur penderita dengan kejadian rekurensi kanker serviks

Umur	Rekurensi		Total
	Rekuren	Non rekuren	
35-39	1	4	5
40-44	5	4	9
45-49	6	3	9
50-54	2	2	4
55-59	0	3	3
60-64	2	1	3
65-69	1	0	1
Total	17	17	34

Penderita terbanyak adalah usia 40-49 tahun (53,0%), kemudian disusul oleh usia 35-39 tahun (14,7%). Umur terendah penderita adalah 35 tahun dan tertinggi yaitu 65 tahun. Pasien kanker serviks rekuren terbanyak 6 orang dijumpai pada umur 45-49 tahun, diikuti 5 orang pada umur 40-44 tahun, ditemukan pada usia terendah 40 tahun dan pada usia tertinggi 65 tahun.

Dari 34 sediaan biopsi primer pasien kanker serviks yang telah dikelompokkan menjadi kelompok rekuren dan non rekuren, sebanyak 2 sediaan tidak bisa ditentukan skor respon limfosit lokalnya dan karena metode penelitian

yang digunakan adalah *case control* maka didapatkan 15 sediaan penderita rekuren dan 15 sediaan penderita non rekuren.



Gambar 1. Respon limfosit lokal di sekitar kelompok sel tumor. A.skor RLL 0, B.skor RLL 1, C.skor RLL 2, D.skor RLL 3

Hasil uji *Shapiro-Wilk* menunjukkan distribusi data normal dengan $p = 0,353$ untuk kelompok rekuren dan $p = 0,209$ untuk kelompok non rekuren sehingga digunakan uji t tidak berpasangan.

Tabel 5. Uji beda RLL penderita rekuren dan non rekuren

RLL	Mean	SD	t	p
Rekuren	7,4	2,947	0,475	0,638
Non rekuren	6,93	2,404		

Nilai $p=0,638$ (bermakna bila $p<0,05$) maka tidak ada perbedaan bermakna sebaran respon limfosit lokal antara penderita kanker serviks rekuren dan non rekuren

Total skor respon limfosit lokal dari semua kelompok kemudian dihitung harga mean dan standar deviasinya dan didapatkan mean 7,2 (SD 2,6). Berdasarkan nilai tersebut di atas kemudian diambil batasan nilai kelompok yang digolongkan mempunyai Respon Limfosit Lokal Baik (RLL.B) dan Respon Limfosit Lokal Jelek (RLL.J) yaitu RLL.B bila mempunyai nilai lebih besar atau sama dengan harga Mean + 1 SD, sedangkan untuk RLL.J bila mempunyai nilai lebih rendah dari Mean + 1 SD.

Sesuai dengan batasan di atas, ditemukan sebanyak 24 penderita (80,0%) termasuk kelompok yang mempunyai RLL.J, sedangkan sisanya sebanyak 6 penderita (20,0%) mempunyai RLL.B.

Tabel 6. Distribusi silang umur penderita dengan kelompok RLL

Umur	Kelompok		Total
	RLL.J	RLL.B	
35-39	2	2	4
40-44	6	2	8
45-49	7	1	8
50-54	3	0	3
55-59	3	0	3
60-64	2	1	3
65-69	1	0	1
Total	24	6	30

Respon limfosit lokal jelek terbanyak terdapat pada umur 40-49 tahun (13 penderita) sedangkan respon limfosit lokal baik terbanyak terdapat pada umur 35-44 tahun (4 penderita).

Tabel 7. Distribusi silang derajat differensiasi dengan kategori RLL

Derajat differensiasi	kategori skor RLL		Total
	RLL jelek	RLL baik	
Baik	13	1	14
Moderat	10	5	15
Jelek	1	0	1
Total	24	6	30

Penderita dengan RLL jelek terbanyak mempunyai derajat differensiasi baik (13 penderita), sedangkan penderita dengan RLL baik terbanyak mempunyai differensiasi moderat

Hasil analisis hubungan umur dengan kejadian rekurensi menghasilkan Nilai $p=0,524$ maka tidak ada hubungan bermakna antara umur dengan kejadian rekurensi sehingga dalam penelitian ini umur tidak memiliki peran pada rekurensi kanker serviks uteri.

Tabel 8. Hubungan RLL dengan kejadian rekurensi kanker serviks

kategori	RLL	Nilai	kasus atau kontrol dalam 2 tahun		Total
			kasus	kontrol	
skor RLL jelek	RLL jelek	Nilai	12	12	24
		Nilai harapan	12.0	12.0	24.0
		%	40.0%	40.0%	80.0%
RLL baik	RLL baik	Nilai	3	3	6
		Nilai harapan	3.0	3.0	6.0
		%	10.0%	10.0%	20.0%
Total		Nilai	15	15	30
		Nilai harapan	15.0	15.0	30.0
		%	50.0%	50.0%	100.0%

$$\chi^2 = 0,00; df = 1; OR = 1; p = 1,00; IK95\% 0,17; 5,98$$

Baik kasus rekuren maupun non rekuren terbanyak memiliki respon limfosit lokal jelek (24 penderita). Tabel di atas tidak memenuhi syarat uji *Chi Square* dan karena jumlah kasus dan kontrol sama maka koreksi *Yates* tidak menunjukkan hasil yang bermakna, sehingga dilanjutkan dengan uji *Fisher* yang menunjukkan $p=1,0$ maka tidak ada hubungan yang bermakna antara respon limfosit lokal dengan rekurensi kanker serviks uteri.

BAB 6

PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kanker serviks terbanyak diderita oleh wanita pada umur 40-49 tahun (53,0%) dan jumlah terkecil didapat pada umur 65-69 tahun (2,9%). Hal ini sesuai dengan data kanker di Indonesia pada tahun 2002 yang menyatakan kisaran umur penderita yaitu 45-54 tahun dan data kanker dari WHO pada tahun 2008 yang menyatakan bahwa insidensi kanker serviks mencapai puncak pada dekade keenam.^{1,2} Tipe kanker yang ditemukan juga masih didominasi oleh karsinoma epidermoid (91,2%), sesuai dengan penelitian Sirait et al di RSUP Dr. Kariadi pada tahun 2004.⁴

Pada tabel 3 diketahui bahwa penderita kanker serviks yang datang ke RSUP Dr. Kariadi biasanya sudah dalam stadium klinis lanjut yaitu IIB dan IIIB. Hal ini menyebabkan jenis modalitas terapi yang diberikan pada semua penderita sama sehingga dalam penelitian ini tidak dilakukan analisis terhadap modalitas terapi dan rekurensi kanker serviks.

Respon limfosit lokal atau *Tumor Infiltrating Lymphocyte (TIL)* terutama dilakukan oleh limfosit T, baik CD4⁺ maupun CD8⁺, untuk melisis sel tumor melalui proses pengenalan antigen.¹⁵ Beberapa penelitian yang telah dilakukan menyatakan bahwa infiltrasi limfosit di dalam dan sekitar kelompok sel tumor berhubungan dengan peningkatan prognosis. Sebaliknya, penurunan proporsi limfosit menyebabkan jeleknya respon antitumor.^{15,23,28}

Dari hasil uji statistik dengan uji Fisher menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara respon limfosit lokal dengan rekurensi kanker

serviks dengan $p=1,0$ (bermakna bila $p<0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa respon limfosit lokal dalam penelitian ini tidak memiliki peran pada kejadian rekurensi kanker serviks.

Hasil penelitian tersebut diduga disebabkan oleh beberapa faktor, baik faktor teknis maupun substansi. Salah satunya adalah adanya beberapa sediaan biopsi yang tidak dapat diobservasi, baik karena pengecatan yang terlalu tebal maupun karena sediaan berupa kerokan sehingga tidak terdapat stroma yang dapat dijadikan lapangan pandang. Hal ini bisa diatasi dengan mengambil sampel sebanyak mungkin lalu diseleksi kembali sehingga sediaan yang dinilai benar-benar sediaan yang representatif.

Selain itu, waktu yang diperlukan untuk melakukan penelitian ini tidak mencukupi karena metode pengambilan data dari rekam medis penderita yang tidak tepat serta terbatasnya rekam medis yang bisa diteliti, dikarenakan rekam medis yang tersedia hanya dalam 3 – 4 tahun terakhir, hal ini menyebabkan banyaknya penderita yang tidak memenuhi standar rekurensi yaitu dalam 2 tahun setelah remisi. Cara yang dapat dilakukan agar pengambilan data lebih cepat dan tepat yaitu dengan terlebih dahulu memastikan penderita yang akan diteliti rekam medisnya berdasarkan data di bagian obstetri dan ginekologi. Penggunaan metode penelitian yang lebih baik seperti metode kohort juga dapat mengatasi keterbatasan jumlah rekam medis yang dapat diteliti karena setiap kasus baru kanker serviks dapat dijadikan sampel penelitian

Respon limfosit lokal yang terlihat pada sediaan biopsi ternyata tidak selalu menunjukkan fungsi sitotoksik yang adekuat, hal ini terutama disebabkan

oleh faktor-faktor immunosupresif dari kanker. Sheu et al telah melakukan penelitian tentang ini dan menyatakan bahwa TGF- β dan IL-10 mampu menurunkan sekresi sitokin imunoregulator sel T dan menginduksi keadaan anergi dari sel T sehingga menyebabkan kegagalan melisis sel tumor.²⁸ Selain itu, lolosnya sel tumor juga disebabkan oleh terakumulasinya tipe lain dari limfosit yaitu sel T regulator yang menekan fungsi antitumor dari limfosit T sitotoksik. Tingginya kadar sel T regulator berhubungan dengan penurunan prognosis tumor.²³ Selain sel T regulator terdapat beberapa sub tipe limfosit lain yang menginfiltrasi jaringan kanker serviks primer, namun perannya selama ini belum terlalu jelas.¹⁵ Hal ini diduga menunjang hasil penelitian menjadi tidak bermakna maka diperlukan pengecatan khusus seperti pengecatan imunohistokimia yang dapat membedakan sub tipe limfosit, sehingga penilaian respon limfosit lokal dapat lebih spesifik.

BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1. Kesimpulan

1. Baik kasus rekuren maupun non rekuren, terbanyak memiliki respon limfosit lokal jelek.
2. Tidak ada perbedaan bermakna sebaran respon limfosit lokal antara penderita kanker serviks rekuren dan non rekuren
3. Respon limfosit lokal tidak memiliki peran pada kejadian rekurensi kanker serviks.

7.2. Saran

Untuk dapat membuktikan respon limfosit lokal berperan pada kejadian rekurensi kanker serviks perlu dilakukan hal-hal sebagai berikut:

1. Mencegah adanya sediaan yang tidak dapat diobservasi dengan mengambil sampel sebanyak mungkin lalu diseleksi kembali.
2. Mencari cara yang lebih cepat dan tepat untuk mengumpulkan data dan sediaan biopsi dari penderita kanker serviks dengan terlebih dahulu memastikan penderita yang akan diteliti rekam medisnya berdasarkan data di bagian obstetri dan ginekologi.
3. Menggunakan metode penelitian yang berbeda seperti metode kohort sehingga dapat mengatasi keterbatasan jumlah rekam medis yang dapat diteliti dan menggunakan pengecatan khusus seperti pengecatan

imunohistokimia yang dapat membedakan sub tipe limfosit, sehingga penilaian respon limfosit lokal dapat lebih spesifik.

Selain itu beberapa variabel yang terdapat pada penelitian ini dapat dijadikan sasaran penelitian lebih lanjut.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih penulis ucapkan kepada Allah SWT atas segala kelancaran dan kemudahan yang diberikan dalam penyusunan laporan ini, juga kepada orangtua atas dukungan moral selama penelitian ini dilaksanakan, dr. Ika Pawitra Miranti, M.Kes, Sp.PA. selaku pembimbing penelitian. dr. T Mirza Iskandar, Sp.OG(K) beserta residen obstetri dan ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro atas konsultasinya dan memudahkan saya dalam pengambilan sampel. Direktur RSUP Dr. Kariadi beserta staf yang telah memberi izin kepada saya untuk mengumpulkan sampel. Direktur rumah sakit St. Elisabeth dan Ketua Laboratorium Diagnostik WASPADA yang telah memudahkan saya dalam pengambilan sediaan biopsi guna penelitian ini, serta seluruh pihak yang telah memberikan dukungan dan bantuan dalam penelitian dan penyusunan laporan ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. International Agency for Research on Cancer. Cancer Site by Site. In : World Cancer Report 2008. Lyon: WHO, 2008: 418-23.
2. Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia. Kanker di Indonesia Tahun 2002 Data Histopatologi. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2002.
3. Sarjadi, Padi T, Ika Pawitra. Insiden Kanker Penduduk Semarang Tahun 1990-1999. Media Medika Indonesiana 2001; 36 (1):4.
4. Sirait AM, Ryadina W, Sihombing M. Survival Kanker Serviks di RS Dr Kariadi Semarang. Media Medika Indonesiana 2004; 39 (2):7.
5. Petignat P, Roy M. Diagnosis and Management of Cervical Cancer. BMJ [serial online] 2007 Oct; 335(7623):765-68. Available from: URL:<http://www.bmj.com/cgi/content/extract/335/7623/765>
6. Ramchandani SM, Houck KL, Hernandez E, Gaughan JP. Predicting Persistent/Recurrent Disease in the Cervix After Excisional Biopsy. MedGenMed [serial online] 2007 Apr; 9(2):24. Available from: URL:<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1994835>
7. Kalliala I, Anttila A, Pukkala E, Nieminen P. Risk of Cervical and Other Cancers After Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: Retrospective Cohort Study. BMJ [serial online] 2005 Nov; 331:1183-5. Available from: URL:<http://www.bmj.com/cgi/content/full/331/7526/1183>
8. Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I, Sparén P. Long Term Risk of Invasive Cancer After Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3: Population Based Cohort Study. BMJ [serial online] 2007 Nov; 335(7629):1077. Available from: URL:<http://www.pubmedcentral.nih.gov>
9. Verguts J, Bronselaer B, Donders G, Arbyn M, Van Eldere J, Drijckoningen M, Poppe W. Prediction of Recurrence After Treatment for High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia: The Role of Human Papillomavirus Testing and Age at Conisation. BJOG 2006; 113 (11): 1303 – 7.
10. Nagai Y, Toma T, Moromizato H, Maehama T, Asato T, Kariya K, et al. Persistence of Human Papillomavirus Infection as A Predictor for Recurrence in Carcinoma of The Cervix After Radiotherapy. AJOG 2004; 191 (6): 1907-13.

11. Park JY, Lee KH, Dong SM, Kang S, Park SY, Seo SS. The Association of Pre-Conization High-Risk HPV Load and The Persistence of HPV Infection and Persistence/Recurrence of Cervical Intraepithelial Neoplasia After Conization. *Gynecologic Oncology* [serial online] 2008 Mar; 108(3):549-54. Available from: URL:<http://www.sciencedirect.com/science>
12. Robinson WR, Hamilton CA, Michaels SH, Kissinger P. Effect of Excisional Therapy and Highly Active Antiretroviral Therapy on Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women Infected with Human Immunodeficiency Virus. *AJOG* [serial online] 2001 Mar; 184(4):538-43. Available from: URL:<http://www.ajog.org/article>
13. Goldie SJ, Gaffikin L, Goldhaber-Fiebert JD, Gordillo-Tobar A, Levin C, Mahé C, et al. Cost-Effectiveness of Cervical-Cancer Screening in Five Developing Countries. *NEJM* [serial online] 2005 Nov; 353:2158-68. Available from: URL:<http://content.nejm.org/cgi/content/full/353/20/2158>
14. Kobayashi A, Greenblatt RM, Anastos K, Minkoff H, Massad LS, Young M, et al. Functional Attributes of Mucosal Immunity in Cervical Intraepithelial Neoplasia and Effects of HIV Infection. *Cancer Research* [serial online] 2004 Sep; 64:6766-74. Available from: URL:<http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/full/64/18/6766#BIBL>
15. Piersma SJ, Jordanova ES, van Poelgeest MIE, Kwappenberg KMC, van der Hulst JM, Drijfhout JW, et al. High Number of Intraepithelial CD8⁺ Tumor-Infiltrating Lymphocytes is Associated with the Absence of Lymph Node Metastases in Patients with Large Early-Stage Cervical Cancer. *Cancer Research* [serial online] 2007 Jan; 67:354-61. Available from: URL:<http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/full/67/1/354>
16. O'Brien PM, Tsirimonaki E, Coomber DW, Millan DW, Davis JA, Campo MS. Immunoglobulin Genes Expressed by B-Lymphocytes Infiltrating Cervical Carcinomas Show Evidence of Antigen-Driven Selection. *Cancer Immunol Immunother* [serial online] 2001 Dec; 50(10):523-32. Available from: URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11776374>
17. Chiou SH, Sheu BC, Chang WC, Huang SC, Ho HN. Current Concepts of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Human Malignancies. *Journal of Reproductive Immunology* [serial online] 2005 Oct; 67(1):35-50. Available from: URL:<http://www.jrijournal.org/article>
18. Sheu BC, Hsu SM, Ho HN, Lin RH, Tornng PL, Huang SC. Reversed CD4/CD8 Ratios of Tumor-Infiltrating Lymphocytes are Correlated with the Progression of Human Cervical Carcinoma. *Cancer* 1999 Oct; 86 (8): 1537-43.

19. Finn OJ. Cancer Immunology. NEJM [serial online] 2008 Jun; 358:2704-15. Available from: URL:<http://content.nejm.org/cgi/content/full>
20. Aziz MF, Andrijono, Saifuddin AB, editors. Buku Acuan Nasional Onkologi Ginekologi. 1st. ed. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, 2006.
21. Department of Reproductive Health and Research and the Department of Chronic Diseases and Health Promotion. Comprehensive Cervical Cancer Control : A Guide to Essential Practice. Geneva: WHO, 2006.
22. Moeloek FA, Nuranna L, Wibowo N, Purbadi S, editors. Standar Pelayanan Medik Obstetri dan Ginekologi. Jakarta: Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia, 2006.
23. Merino DC, Pulido EG, Tamarit AA, de Villena MECM. Cancer and Immune Response: Old and New Evidence for Future Challenges. The Oncologist [serial online] 2008 Dec; 13(12):1246-54. Available from: URL:<http://theoncologist.alphamedpress.org/cgi/content/full/13/12/1246>
24. Leitao MM Jr, Chi DS. Recurrent Cervical Cancer. Curr Treat Options Oncol [serial online] 2002 Apr; 3(2):105-11. Available from: URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12057073>
25. Wang CJ, Lai CH, Huang HJ, Hong JH, Chou HH, Huang KG, et al. Recurrent Cervical Carcinoma After Primary Radical Surgery. AJOG 1999 Apr; 181 (3): 518-24.
26. Yuan CC, Wang PH, Lai CR, Tsu EJ, Yen MS, Ng HT. Recurrence and Survival Analyses of 1,115 Cervical Cancer Patients Treated with Radical Hysterectomy. Gynecol Obstet Invest [serial online] 1999; 47:127-132. Available from:
27. Sarjadi. Karsinoma Epidermoid Serviks Uterus. ed. Semarang: Universitas Diponegoro, 1985.
28. Sheu BC, Lin RH, Lien HC, Ho HN, Hsu SM, Huang SC. Predominant Th2/Tc2 Polarity of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Human Cervical Cancer. The Journal of Immunology 2001 Jun; 167: 2972-78.

Lampiran 1

Stadium kanker serviks berdasarkan FIGO 2000 yaitu:

- Stadium 0 Karsinoma insitu, karsinoma intraepitelial
- Stadium I Karsinoma masih terbatas di serviks (penyebaran ke korpus uteri diabaikan)
- Stadium Ia Invasi kanker ke stroma hanya dapat dikenali secara mikroskopik, lesi yang dapat dilihat secara langsung walau dengan invasi yang sangat superfisial dikelompokkan sebagai stadium Ib. Kedalaman invasi ke stroma tidak lebih dari 5 mm dan lebarnya lesi tidak lebih dari 7 mm
- Stadium Ia1 Invasi ke stroma dengan kedalaman tidak lebih dari 3 mm dan lebar tidak lebih dari 7 mm
- Stadium Ia2 Invasi ke stroma dengan kedalaman lebih dari 3 mm tapi kurang dari 5 mm dan lebar tidak lebih dari 7 mm
- Stadium Ib Lesi terbatas di serviks atau secara mikroskopis lebih dari Ia
- Stadium Ib1 Besar lesi secara klinis tidak lebih dari 4 cm
- Stadium Ib2 Besar lesi secara klinis lebih dari 4 cm
- Stadium II Telah melibatkan vagina, tetapi belum sampai 1/3 bawah atau infiltrasi ke parametrium belum mencapai dinding panggul
- Stadium IIa Telah melibatkan vagina tapi belum melibatkan parametrium
- Stadium IIb Infiltrasi ke parametrium, tapi belum mencapai dinding panggul
- Stadium III Telah melibatkan 1/3 bawah vagina atau adanya perluasan sampai dinding panggul. Kasus dengan hidronefrosis atau gangguan fungsi

ginjal dimasukkan dalam stadium ini, kecuali kelainan ginjal dapat dibuktikan oleh sebab lain

Stadium IIIa Keterlibatan 1/3 bawah vagina dan infiltrasi parametrium belum mencapai dinding panggul

Stadium IIIb Perluasan sampai dinding panggul atau adanya hidronefrosis atau gangguan fungsi ginjal

Stadium IV Perluasan ke luar organ reproduktif

Stadium IVa Keterlibatan mukosa kandung kemih atau mukosa rektum

Stadium IVb Metastase jauh atau telah keluar dari rongga panggul

Lampiran 2

Penetapan pengobatan kanker serviks berdasarkan Standar Pelayanan Medik Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia (2006):

Stadium 0

- Bila fungsi uterus masih diperlukan: *cryosurgery*, konisasi, terapi laser atau LLETZ (*Large Loop Electrocauter Transformation Zone*). Histerektomi diindikasikan pada patologi ginekologi lain, sulit pengamatan lanjut, dan sebagainya
- Pengamatan Pap Smear lanjut pada tunggul serviks dilakukan tiap tahun. Dengan kekambuhan 0,4%

Stadium Ia

Skumousa :

- Ia1 – dilakukan konisasi pada pasien muda, histerektomi vaginal/abdominal pada pasien usia tua.
- Ia2 – histerektomi abdomen dan limfadenektomi pelvik, modifikasi histerektomi radikal dan limfadenektomi pelvik
- Keadaan diatas PLUS tumor anaplastik atau invasi vaskuler–limfatik, dilakukan histerektomi radikal dan limfadenektomi pelvik.

Bila ada kontraindikasi operasi, dapat diberikan radiasi.

Stadium Ib/IIa

- Bila bentuk serviks berbentuk “barrel”, usia <50 tahun, lesi primer <4 sm, indeks obesitas (I.0) <0,70 dan tidak ada kontraindikasi operasi, maka pengobatan adalah operasi radikal. Satu atau dua ovarium pada usia muda

dapat ditinggalkan dan dilakukan ovariectomi keluar lapangan radiasi sampai diatas L IV. Post operatif dapat diberikan ajuvan terapi (kemoterapi, radiasi atau gabungan) bila :

Radikalitas operasi kurang

Kelenjar getah bening pelvis/paraaorta positif

Histologik : *small cell carcinoma*

Diferensiasi sel buruk

Invasi dan atau limfotik vaskuler

Invasi mikroskopik ke parametria

Adenokarsinoma/adenoskuamosa

- Bila usia 50 tahun, lesi >4 sm, I.O >0,70, atau penderita menolak/ada kontraindikasi operasi maka diberikan radiasi. Bila kemudian ada resistensi, maka pengobatan selanjutnya adalah histerektomi radikal.

Stadium IIb-IIIb

- Diberikan radiasi. Pada risiko tinggi kemoterapi dapat ditambah untuk meningkatkan respon pengobatan, dapat diberikan secara induksi atau simultan. Secara induksi: bila radiasi diberikan 4-6 minggu sesudah kemoterapi. Secara simultan: bila radiasi diberikan bersamaan dengan kemoterapi.
- Dilakukan CT-Scan dahulu, bila kelenjar getah bening membesar $\geq 1,5$ sm dilakukan limfadenektomi dan dilanjutkan dengan radiasi.
- Dapat diberikan kemoterapi intra arterial dan bila respon baik dilanjutkan dengan histerektomi radikal atau radiasi bila respon tidak ada.

Stadium IVa

- Radiasi diberikan dengan dosis paliatif, dan bila respon baik maka radiasi dapat diberikan secara lengkap. Bila respon radiasi tidak baik maka dilanjutkan dengan kemoterapi. Dapat juga diberikan kemoterapi sebelum radiasi untuk meningkatkan respon radiasi.

Stadium IVb

- Bila ada simtom dapat diberikan radiasi paliatif dan bila memungkinkan dilanjutkan dengan kemoterapi.
- Bila tidak ada simtom tidak perlu diberikan terapi, atau kalau memungkinkan dapat diberikan kemoterapi.
- Catatan : bila terjadi perdarahan masif yang tidak dapat terkontrol, maka dilakukan terapi embolisasi (sel form) intra arterial (iliaka interna/hipogastrika).

Lampiran 3

Uji normalitas skor RLL:

Tests of Normality

	kasus atau kontrol dalam 2 tahun	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
total skor RLL	kasus	.181	15	.200(*)	.938	15	.353
	kontrol	.184	15	.181	.922	15	.209

* This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

		total skor RLL	
		Equal variances assumed	Equal variances not assumed
Levene's Test for Equality of Variances	F	.487	
	Sig.	.491	
t-test for Equality of Means	t	.475	.475
	df	28	26.915
	Sig. (2-tailed)	.638	.638
	Mean Difference	.467	.467
	Std. Error Difference	.982	.982
	95% Confidence Interval of the Difference	Lower -1.545	Lower -1.549
		Upper 2.478	Upper 2.482

Mean dan standar deviasi skor RLL:

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
total skor RLL	30	2	12	7.17	2.653
Valid N (listwise)	30				

kategori skor RLL

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	RLL jelek	24	80.0	80.0	80.0
	RLL baik	6	20.0	20.0	100.0
	Total	30	100.0	100.0	

Hasil uji Fisher:

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
kategori skor RLL * kasus atau kontrol dalam 2 tahun	30	100.0%	0	.0%	30	100.0%

kategori skor RLL * kasus atau kontrol dalam 2 tahun Crosstabulation

			kasus atau kontrol dalam 2 tahun		Total
			kasus	kontrol	kasus
kategori skor RLL	RLL jelek	Count	12	12	24
		Expected Count	12.0	12.0	24.0
		% of Total	40.0%	40.0%	80.0%
	RLL baik	Count	3	3	6
		Expected Count	3.0	3.0	6.0
		% of Total	10.0%	10.0%	20.0%
Total		Count	15	15	30
		Expected Count	15.0	15.0	30.0
		% of Total	50.0%	50.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.000(b)	1	1.000	1.000	.674
Continuity Correction(a)	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.000	1	1.000		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	.000	1	1.000		
N of Valid Cases	30				

a Computed only for a 2x2 table

b 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.00.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Upper	Lower
Odds Ratio for kategori skor RLL (RLL jelek / RLL baik)	1.000	.167	5.985
For cohort kasus atau kontrol dalam 2 tahun = kasus	1.000	.409	2.446
For cohort kasus atau kontrol dalam 2 tahun = kontrol	1.000	.409	2.446
N of Valid Cases	30		

Lampiran 4

Data penderita kanker serviks rekuren dan non rekuren di RSUP Dr. Kariadi Semarang tahun 1999-2008

No	Pasien	Umur	Tipe kanker	Diff	Stadium	Kelompok	No biopsi	RLL1	RLL2	RLL3	RLL4	Total	Kategori RLL
1	sulastri	35	ca epidermoid	baik	IIB	kontrol	E037715	3	3	3	3	12	RLL baik
2	nur patonah	37	ca epidermoid	moderat	IIB	kontrol	8526	2	3	2	3	10	RLL baik
3	sumiyati	39	ca epidermoid	baik	IIB	kontrol	43955	2	1	1	1	5	RLL jelek
4	yusni	39	adenosquamosa	moderat	IIB	kontrol	41125	1	1	1	1	4	RLL jelek
5	sudarsih	41	ca epidermoid	moderat	IIIB	kontrol	30695	2	2	3	3	10	RLL baik
6	sriyatin	43	ca epidermoid	moderat	IIIB	kontrol	30095	1	1	2	2	6	RLL jelek
7	hartini	43	ca epidermoid	baik	IIB	kontrol	20114	1	1	2	1	5	RLL jelek
8	sri subektiningsih	46	ca epidermoid	moderat	IIIB	kontrol	E037096	1	1	2	0	4	RLL jelek
9	maryati	48	ca epidermoid	moderat	IIIB	kontrol	54444	2	2	2	1	7	RLL jelek
10	mariana	48	ca epidermoid	baik	IIB	kontrol	E057695	3	2	2	2	9	RLL jelek
11	sri sulastri	50	ca epidermoid	moderat	IIIB	kontrol	40013	1	1	2	1	5	RLL jelek
12	surti	55	ca epidermoid	moderat	IIIB	kontrol	60149	2	2	2	2	8	RLL jelek
13	rakinem	57	ca epidermoid	baik	IIIB	kontrol	21458	1	1	2	2	6	RLL jelek
14	siti rahayu	58	ca epidermoid	baik	IIIB	kontrol	E060408	3	1	2	1	7	RLL jelek
15	sukandri	60	ca epidermoid	baik	IIIB	kontrol	44727	1	1	2	2	6	RLL jelek
16	suni	45	ca epidermoid	baik	IIB	kasus	75686	2	2	2	3	9	RLL jelek
17	jumini	43	ca epidermoid	moderat	IIIB	kasus	58624	2	2	2	3	9	RLL jelek
18	hartini	53	ca epidermoid	baik	IIIB	kasus	E071252	2	3	1	2	8	RLL jelek
19	suwarni	40	ca epidermoid	baik	IIB	kasus	63367	2	3	1	3	9	RLL jelek
20	tien moetinah	61	ca epidermoid	baik	IIIB	kasus	40283	1	1	1	1	4	RLL jelek
21	parti	42	ca epidermoid	moderat	IIIB	kasus	72311	3	3	3	3	12	RLL baik
22	waryuni	43	ca epidermoid	baik	IIB	kasus	70204	1	1	0	0	2	RLL jelek
23	darni	53	ca epidermoid	baik	IIIB	kasus	070128S	2	1	2	2	7	RLL jelek

24	rosidah	42	ca epidermoid	baik	IIB	kasus	56298	3	1	2	2	8	RLL jelek
25	jumiah	45	adenocarsinoma	jelek	IIIB	kasus	65955	2	1	0	0	3	RLL jelek
26	uripah	48	ca epidermoid	moderat	IIB	kasus	62196	2	3	3	2	10	RLL baik
27	marsinem	45	ca epidermoid	moderat	IIIB	kasus	48848	1	1	2	3	7	RLL jelek
28	rasmini	65	ca epidermoid	moderat	IIB	kasus	47955	1	1	1	1	4	RLL jelek
29	komariah	46	ca epidermoid	moderat	IIIB	kasus	30079	2	3	2	1	8	RLL jelek
30	siti arbaiyah	60	ca epidermoid	moderat	IIIB	kasus	56020	3	3	3	2	11	RLL baik