

**PERBANDINGAN RESPON TERAPI DAN TOKSISITAS REGIMEN  
KEMOTERAPI KOMBINASI ANTARA PACLITAXEL ,CARBOPLATIN,  
IFOSFAMIDE DENGAN PACLITAXEL, CARBOPLATIN PADA KANKER  
SERVIKS STADIUM II B**

*COMPARISON BETWEEN THERAPEUTIC RESPONSE  
CHEMOTHERAPY REGIMENT TOXICITY OF COMBINATION OF  
PACLITAXEL- CARBOPLATIN-IFOSDAMIDE AND PACLITAXEL-  
CARBOPLATIN IN CERVICAL CANCER STAGE II B*

**NAGUSMAN DANIL**

**C055181001**



**DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2022**

**PERBANDINGAN RESPON TERAPI DAN TOKSISITAS REGIMEN  
KEMOTERAPI KOMBINASI ANTARA PACLITAXEL ,CARBOPLATIN,  
IFOSFAMIDE DENGAN PACLITAXEL, CARBOPLATIN  
PADA KANKER SERVIKS STADIUM II B**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis

Program Studi

Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Disusun dan diajukan oleh

**Nagusman Danil**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS BIDANG ILMU OBSTETRI  
DAN GINEKOLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR**

**2022**

**TESIS****PERBANDINGAN RESPON TERAPI DAN TOKSISITAS REGIMEN  
KEMOTERAPI KOMBINASI ANTARA PACLITAXEL ,CARBOPLATIN,  
IFOSFAMIDE DENGAN PACLITAXEL, CARBOPLATIN  
PADA KANKER SERVIKS STADIUM II B**

Disusun dan diajukan oleh

**NAGUSMAN DANIL**

Nomor Pokok C055181001

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,

Dr. dr. Sharvianty Arifuddin, Sp. OG(K)  
Pembimbing Utama

dr. Eddy Hartono, Sp. OG(K)  
Pembimbing Anggota

Ketua Program Studi Pendidikan  
Dokter Spesialis-1 (PPDS-1)  
Departemen Obstetri dan Ginekologi  
Universitas Hasanuddin

Dr. dr. Nugraha U.P., Sp. OG(K)

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, Sp. PD-KGH, Sp. GK

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : **Nagusman Danil**

No. Pokok : C 055181001

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar- benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 8 Februari 2022

Yang menyatakan



**Nagusman Danil**

## PRAKATA

Dengan memanjatkan puji dan syukur kepada Allah SWT, atas segala berkat, karunia serta perlindungan-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini sebagaimana mestinya sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 pada Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis bermaksud memberikan informasi ilmiah mengenai Perbandingan respon terapi dan toksisitas regimen kemoterapi kombinasi Paclitaxel carboplatin ifosfamide dengan Paclitaxel Carboplatin stadium IIB yang dapat menjadi bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya.

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada **Dr.dr.Sharvianty Arifuddin, Sp.OG(K)** sebagai pembimbing I dan **dr. Eddy Hartono, Sp.OG(K)** sebagai pembimbing II atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada **Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM** sebagai pembimbing statistik yang telah memberikan arahan dan bimbingan dalam bidang statistik dan pengolahan data dalam penelitian ini. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada **Dr.dr. Nur Rakhmah, Sp.OG (K)** dan **dr. Ajardiana, Sp.OG(K)** sebagai penyanggah yang memberikan kritik dan saran dalam

menyempurnakan penelitian ini.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Kepala Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin **Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG(K)** Ketua Program Studi **Dr. dr. Nugraha U.P, Sp.OG(K)**; Sekretaris Program Studi, **Dr. dr. Ahmadi Farid , Sp.OG(K)**, seluruh staf pengajar beserta pegawai di Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang memberikan arahan, dukungan dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.
2. Penasihat akademik penulis **Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG(K)** yang telah mendidik dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan.
3. Teman sejawat peserta PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi khususnya angkatan Juli 2018 atas bantuan dan kerjasamanya selama proses pendidikan
4. Paramedis dan staf Departemen Obstetri dan Ginekologi di seluruh rumah sakit jejaring atas kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.
5. Orang tua penulis **Nazirman, Indra Miza, Aniswita** dan **Deta Jaya Rianti** telah memberikan restu untuk penulis melanjutkan pendidikan, disertai dengan doa, kasih sayang, dan dukungan yang luar biasa selama penulis menjalani pendidikan.
6. Istri tercinta **dr. Gisda Azzahra**, anak **Aidan Rasyid Al Qawiyy**,

kakak, adik, saudara- saudara dan keluarga besar yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, doa dan pengertiannya selama penulis mengikuti proses pendidikan.

7. Pasien yang telah bersedia mengikuti penelitian ini sehingga penelitian dapat berjalan sebagaimana mestinya.
8. Semua pihak yang namanya tidak tercantum namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Semoga tesis memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya serta Ilmu Obstetri dan Ginekologi pada khususnya di masa yang akan datang.

Makassar, 8 Februari 2022

Nagusman Danil

## ABSTRAK

NAGUSMAN DANIL. *Perbandingan Respon Terapi dan Toksisitas Regimen Kemoterapi Kombinasi Paclitaxel-Carboplatin-Ifosfamide dengan Paclitaxel-Carboplatin Stadium IIB* (dibimbing oleh Sharvianty Arifuddin, Eddy Hartono, Andi Alfian Z., Nur Rakhmah, dan Ajardiana).

Penelitian ini bertujuan melaporkan hasil perbandingan respon terapi dan toksisitas regimen kemoterapi kombinasi *Paclitaxel Carboplatin Ifosfamide* dengan *Paclitaxel Carboplatin* pada kanker serviks stadium IIB. Sampel dalam penelitian ini adalah tiga puluh pasien kanker serviks stadium IIB yang ditegakkan berdasarkan *anamnesis*, pemeriksaan fisik, dan CT Scan yang sebelumnya tidak pernah diobati dimasukkan ke dalam penelitian ini. Kemoterapi kombinasi *Paclitaxel* 175 mg/m<sup>2</sup>, *Carboplatin* 300 mg/m<sup>2</sup>, dan *Ifosfamide* 5000 mg/m<sup>2</sup> pada kelompok 1 (15 pasien) dibandingkan dengan *Paclitaxel* 175 mg dan *Carboplatin* 300 mg/m<sup>2</sup> pada kelompok 2 (15 pasien). Volume tumor diukur tiga dimensi dengan *Computerized Tomography Scan* (CT Scan) sebelum dan sesudah tiga siklus. Respon klinis dievaluasi dengan pemeriksaan fisik berdasarkan kriteria CTC (*Common Toxicity Criteria*). Hasil penelitian menunjukkan bahwa tingkat penurunan volume rata-rata tumor masing-masing pada kelompok 1 dan 2 sebesar 23.66% vs 39.08%,  $P = 0.009$  vs  $0.001$ ), respon parsial (46.7% vs 73.3%), respon progresif (13.3% vs 13.3%), dan tidak ada respon (40.0% vs 1.3%) dengan nilai  $p > 0,05$  yang berarti tidak ada perbedaan signifikan angka respon parsial, angka respon progresif, dan tidak ada respon antara kelompok TIP dan kelompok TP. Toksisitas kelas 2 (kriteria CTC) lebih dominan pada kelompok *Paclitaxel-Carboplatin-Ifosfamide* yaitu mual, kerontokan (53.3%) dan fatigue, muntah (46.7). Penelitian ini menyimpulkan bahwa regimen kemoterapi kombinasi *Paclitaxel-carboplatin* terbukti lebih efektif dalam mengurangi ukuran tumor dengan efek samping yang lebih minimal dibandingkan dengan regimen kombinasi *Paclitaxel-Carboplatin-Ifosfamide* pada kanker serviks stadium IIB.

Kata kunci: kanker serviks, kemoterapi, efek samping





## ABSTRACT

NAGUSMAN DANIL. *Comparison between Therapeutic Response and Chemotherapy Regimen Toxicity of Combination of Paclitaxel-Carboplatin-Ifosfamide and Paclitaxel-Carboplatin Stadium IIB* (supervised by Sharvianty Arifuddin, Eddy Hartono, Andi Alfian Z, Nur Rakhmah and Ajardiana).

The research aims at comparing the therapeutic response and the chemotherapy regimen toxicity of the combination of paclitaxel-carboplatin-ifosfamide and paclitaxel-carboplatin in the stadium IIB cervical cancer. Thirty patients with IIB stadium cervical cancer diagnosed based on the anamnesis, physical examination and CT Scan, who were previously not treated, were included in the research. The combination chemotherapy of the paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>, carboplatin 300 mg/m<sup>2</sup>, and ifosfamide 5000 mg/m<sup>2</sup> on group 1 (15 patients) was compared with paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> and carboplatin 300 mg/m<sup>2</sup> on group 2 (15 patients). The tumour volume was measured in three dimensions using the Computed Tomography Scan (CT Scan) before and after three cycles. The clinical response was evaluated using the physical examination based on the CTC (Common Toxicity Criteria). The research result indicates that the average tumour volume decreases significantly (23.66% vs 39.08%, on groups 1 and 2 respectively,  $P = 0.009$  vs  $0.001$ ), partial response (46.7% vs 73.3%), progressive response rate (13.3% vs 13.3%), and no response (40.0% vs 1.3%) with  $p > 0.05$  which means no significant differences on the partial response rate, progressive response, and no response rate between the group of TP nor TIP group. Class 2 toxicity (CTC) is more dominant in the paclitaxel, carboplatin, ifosfamide groups, nausea and hair loss (53.3%) and fatigue and vomiting (46.7%). It can be concluded that the chemotherapy regimen combination of the paclitaxel-carboplatin proves to be more effective in reducing the tumour size with the fewer side effect compared with the paclitaxel-carboplatin, ifosfamide regimen combination in the stadium IIB cervical cancer.

Key words: cervical cancer, chemotherapy, side effect



**DAFTAR ISI**

	HALAMAN
Halaman Sampul	i
Halaman Judul	ii
Halaman Pengesahan	iii
Halaman Pernyataan Keaslian Penelitian	iv
Prakata	v
Abstrak	viii
<i>Abstract</i>	ix
Daftar Isi	x
Daftar Tabel	xiii
Daftar Gambar	xiv
Daftar Lampiran	xv
<b>I. PENDAHULUAN</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	5
I. Tujuan Umum	5
II. Tujuan Khusus	5
D. Manfaat Penelitian	6
<b>II. TINJAUAN PUSTAKA</b>	<b>8</b>
A. Kanker serviks	8
I. Epidemiologi dan insidens kanker serviks	8

II. Etiologi dan Patogenesis	9
III. Gejala Klinik	11
IV. Penyebaran	12
V. Diagnosis	13
VI. Klasifikasi Histopatologi	13
VII. Stadium Klinik	14
VIII. Pengobatan	16
IX. Respon Terapi dan Efek Samping	25
X. Common Toxicity Criteria (CTC)	38
B. Kerangka Teori	43
C. Kerangka Konsep`	44
D. Hipotesis	44
E. Definisi Operasional	45
<b>III. METODE PENELITIAN</b>	<b>48</b>
A. Desain penelitian	48
B. Tempat dan Waktu Penelitian	48
C. Populasi Penelitian	48
D. Sampel dan cara pengambilan Sampel	48
E. Perkiraan besar sampel	49
F. Kriteria inklusi dan eksklusi	50
G. Aspek etik	51
H. Cara Kerja	52
I. Alur penelitian	54
J. Metode analisis	55

K. Jadwal penelitian	55
L. Personalia penelitian	56
<b>IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN</b>	<b>57</b>
A. Hasil penelitian	57
B. Pembahasan	64
C. Kelemahan Penelitian	71
<b>V. SIMPULAN DAN SARAN</b>	<b>72</b>
A. Simpulan	72
B. Saran	73
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>74</b>

**DAFTAR TABEL**

<b>Nomor</b>	<b>Halaman</b>
1. Indeks MASSC	32
2. Common Toxicity Kriteria	38
3. Karakteristik dasar pasien	58
4. Perubahan volume tumor	60
5. Respon terapi	61
6. Efek samping kemoterapi berdasarkan kelompok terapi	62

## DAFTAR GAMBAR

<b>Nomor</b>	<b>Halaman</b>
1. Perbandingan anatomi epitel serviks	9
2. Progresivitas penyakit pasca terpapar virus HPV	11
3. Penyebaran penyakit	12
4. Stadium Klinik Kanker Serviks berdasarkan sistem FIGO 2018	15
5. Stadium klinis kanker serviks	16
6. Struktur kimia Paclitaxel	18
7. Mekanisme kerja Paclitaxel	19
8. Diagram Fever dan Neurtopenia	28
9. Kerangka teori	43
10. Kerangka konsep	44
11. Alur penelitian	54

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Nomor</b>	<b>Halaman</b>
1. Naskah Penjelasan Untuk Responden	82
2. Surat Persetujuan Mengikuti Penelitian	85
3. Formulir Penelitian	87
4. Data Responden	91
5. Persetujuan Etik	95
6. Uji Statistik	96

## **BAB I PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang Masalah**

Kanker serviks merupakan masalah kesehatan masyarakat terutama di negara-negara berkembang dengan penduduk yang memiliki status sosial ekonomi yang rendah. Diperkirakan terdapat 18,1 juta kasus baru dengan angka kematian sebesar 9,6 juta, di mana 1 dari 6 wanita mengalami kanker. Data tersebut juga melaporkan bahwa 1 dari 11 perempuan meninggal karena kanker. (GLOBOCAN 2018)

Kanker serviks menempati urutan ke-7 di seluruh dunia dari segi angka kejadian (urutan ke urutan ke- 6 di negara kurang berkembang) dan urutan ke-8 sebagai penyebab kematian (menyumbangkan 3,2% mortalitas seperti leukimia). Kanker serviks menempati urutan tertinggi di negara berkembang, dan urutan ke 10 pada negara maju atau urutan ke 5 secara global. Sedangkan di Indonesia, berdasarkan Patologi Anatomi tahun 2010, kanker serviks menduduki urutan kedua dari 10 kanker terbanyak dengan insidens sebesar 12,7%. Departemen Kesehatan RI saat ini memperkirakan ada sekitar 90-100 wanita penderita kanker serviks baru per 100.0000 penduduk dan setiap tahun terjadi 40 ribu kasus kanker serviks (Kemenkes,2013 )

Angka kematian dan insidens kanker serviks di negara maju telah jauh menurun karena adanya skrining/ pemeriksaan rutin Papanicolaou (pap smear). Sedangkan angka morbiditas dan mortalitas akibat kanker serviks tidak pernah menurun di negara negara



berkembang karena skrining yang buruk.(O, U and T, 2013).

Buruknya prognosis kanker serviks, disebabkan banyak faktor terutama akibat perjalanan penyakit yang telah lanjut pada saat diagnosis ditegakkan, sekitar 20% pasien datang dengan stage III, dan lebih banyak lagi dengan stage IIIB dan IV. Data RS Wahidin Sudirohusodo menunjukkan pasien yang datang ke RS Persahabatan terbanyak dengan penyakit yang telah berada pada stage II B hingga IV. Pasien dengan stage lanjut (stage III dan IV) pada saat penyakit ditemukan maka hampir 90% meninggal dalam 1 tahun. Meskipun banyak faktor lain yang dapat mempengaruhi prognosis kanker serviks selain staging penyakit, misalnya jenis sel kanker, staging dan riwayat pengobatan.

Terapi utama kanker serviks stadium lanjut adalah kemoradiasi dan dilanjutkan dengan operasi karena kanker serviks merupakan kanker ginekologik yang kurang sensitif terhadap kemoterapi.(Lapresa *et al.*, 2015) Pada kanker serviks stadium IIB-IVA, FIGO merekomendasikan terapi baku yaitu radiasi eksterna dan brachytherapy, konkomitan dengan kemoterapi yang dikenal dengan sebutan kemoradiasi.(Bermudez, Bhatla and Leung, 2015)

Di mayoritas negara asia, terutama asia tenggara dan negara-negara berkembang hingga saat ini rata-rata memiliki permasalahan yang sama yaitu keterbatasan alat untuk radiasi. Oleh karena itu muncullah banyak

penelitian yang dilakukan oleh peneliti untuk mencari alternatif terapi

substitusi pada kanker serviks stadium lanjut. Dari beberapa data yang ada didapatkan bahwa kombinasi agen kemoterapi menunjukkan hasil yang cukup menjanjikan. (Sandler *et al.*, 2006)

Di Indonesia pun memiliki kendala yang sama, terbatasnya alat mengakibatkan tidak sesuai standarnya terapi pada kanker serviks stadium lanjut. Divisi Onkologi Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar menetapkan terapi kanker serviks IIB meliputi pemberian kemoterapi neoajuvan dilanjutkan histerektomi radikal. Kebijakan terapi menggunakan kemoterapi neoajuvan pada kanker serviks IIB disebabkan belum tersedianya fasilitas radioterapi yang memadai untuk penanganan kanker serviks stadium lanjut. Namun hingga saat ini di Makassar belum pernah ada penelitian yang dapat menguatkan klinisi dalam melakukan pemberian alternatif terapi pada kanker serviks stadium lanjut. Baik data mengenai respon terapi dan toksisitas pada kanker serviks stadium II B. (Lapresa *et al.*, 2015)

Sampai saat ini, kemoterapi kombinasi masih menjadi regimen yang digunakan dalam kemoterapi neoadjuvan. Paclitaxel, ifosfamide, dan carboplatin atau kombinasinya telah terbukti keefektifannya pada beberapa penelitian sebagai kemoterapi neoadjuvan. Suatu penelitian prospektif menyimpulkan bahwa kombinasi Paclitaxel, ifosfamide - carboplatin merupakan terapi yang layak sebagai neoadjuvan dalam mengurangi ukuran tumor ( Wang Y, 2011).

Kombinasi paclitaxel dan carboplatin adalah rejimen kemoterapi kombinasi standar untuk kanker serviks persisten atau berulang karena tingkat respons (RR) yang baik, kelangsungan hidup (PFS), dan keseluruhan survival (OS) dalam Gynecologic Oncologic Group (GOG). Dalam uji coba GOG, RR dari doublet adalah 29,1% dan kelangsungan hidup rata-rata adalah 12,9 bulan. ( Choi Ch, Kim Tj, 2006)

Pada penelitian yang dilakukan di *Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine*, Paclitaxel / ifosfamide / platinum (TIP) menunjukkan tingkat respons yang baik daripada TP pada pasien dengan kanker serviks berulang. Mempertimbangkan tingkat respons yang tinggi, TIP dapat menjadi pilihan untuk kanker serviks yang persisten atau berulang. ( Choi HJ, Paik E, 2018 ).

Dari hasil penelitian yang berbeda tersebut, Penelitian ini dilakukan untuk membandingkan respons terapi dan toksisitas regimen kemoterapi kombinasi antara paclitaxel ifosfamide carboplatine dengan paclitaxel carboplatine pada penderita kanker serviks stadium II B.

## **B. RUMUSAN MASALAH**

1. Apakah Regimen Kemoterapi kombinasi Paclitaxel, Carboplatine ,Ifosfamide memberikan respon terapi yang lebih baik pada kanker serviks stadium II B dibandingkan dengan regimen kemoterapi kombinasi Paclitaxel,Carboplatine?
2. Apakah toksisitas regimen kemoterapi kombinasi Paclitaxel, Carboplatine Ifosfamide lebih dapat ditolerir oleh penderita dibandingkan dengan kemoterapi kombinasi Paclitaxel, Carboplatine?

## **C. TUJUAN PENELITIAN**

### **I. Tujuan Umum**

Mengetahui perbandingan respon terapi dan toksistas kemoterapi kombinasi Paclitaxel,Carboplatine,Ifosfamide dengan Paclitaxel, Carboplatine pada kanker serviks stadium II B

### **II. Tujuan Khusus**

1. Mengetahui respon terapi pasien kanker serviks stadium II B terhadap kemoterapi kombinasi Paclitaxel Carboplatine Ifosfamide
2. Mengetahui respon terapi pasien kanker serviks stadium II B terhadap kemoterapi kombinasi Paclitaxel Carboplatine.
3. Membandingkan respon terapi antara regimen kemoterapi kombinasi Paclitaxel, Carboplatine, Ifosfamide dengan

Paclitaxel, Carboplatine pada pasien kanker serviks stadium IIB

4. Mengetahui toksisitas akibat pemberian kemoterapi kombinasi Paclitaxel Carboplatine Ifosfamide dan kombinasi kemoterapi Paclitaxel Carboplatine pada kanker serviks stadium II B.
5. Membandingkan efektifitas serta unit cost antara regimen kemoterapi kombinasi Paclitaxel, Carboplatine, Ifosfamide dengan Paclitaxel, Carboplatine pada pasien kanker serviks stadium II B

#### **D. MANFAAT PENELITIAN**

##### **I. Manfaat untuk klinisi**

Memberikan informasi ilmiah tentang respon terapi dan toksistas antara kemoterapi kombinasi Paclitaxel Carboplatine Ifosfamide dengan Paclitaxel Carboplatine pada kanker serviks stadium II B serta penerapannya di Divisi Onkologi Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

##### **II. Manfaat untuk pasien**

Memberikan informasi kepada pasien tentang respon terapi dan toksistas antara regimen kemoterapi kombinasi Paclitaxel Carboplatine Ifosfamide dengan Paclitaxel Carboplatine pada kanker serviks stadium II B

##### **III. Manfaat untuk ilmu pengetahuan**

- a. Memberikan informasi mengenai perbandingan antara respon terapi dan toksistas kemoterapi kombinasi Paclitaxel Carboplatine Ifosfamide dengan Paclitaxel Carboplatine pada kanker serviks stadium II B
- b. Memberikan data dasar bagi penelitian selanjutnya.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Kanker Serviks**

##### **I. Epidemiologi dan Insidens Kanker Serviks**

Kanker serviks merupakan penyebab terbesar kematian dan kanker ginekologik di seluruh dunia, dimana setengah juta kasus didiagnosis setiap tahun. Dilaporkan insidens kanker serviks lebih tinggi di negara sedang berkembang, dan merupakan kasus yang sering dijumpai pada perempuan- perempuan di Asia, Afrika dan Amerika Selatan, akibat kurangnya program skrining yang dilakukan.(Lapresa *et al.*, 2015b)

Di Amerika Serikat terdapat 15000 kasus baru dan 8000 diantaranya meninggal akibat kanker serviks.(Bermudez, Bhatla and Leung, 2015)

Kanker serviks adalah kanker paling sering keempat pada wanita dengan perkiraan 570.000 kasus baru pada 2018 mewakili 6,6% dari semua kanker wanita. Sekitar 90% kematian akibat kanker serviks terjadi di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah. Tingkat kematian yang tinggi dari kanker serviks secara global dapat dikurangi melalui pendekatan komprehensif yang mencakup pencegahan, diagnosis dini, penyaringan yang efektif dan program perawatan. ( World Health Organization , 2020 )

FIGO melaporkan pada tahun 1998 menunjukkan kelompok usia

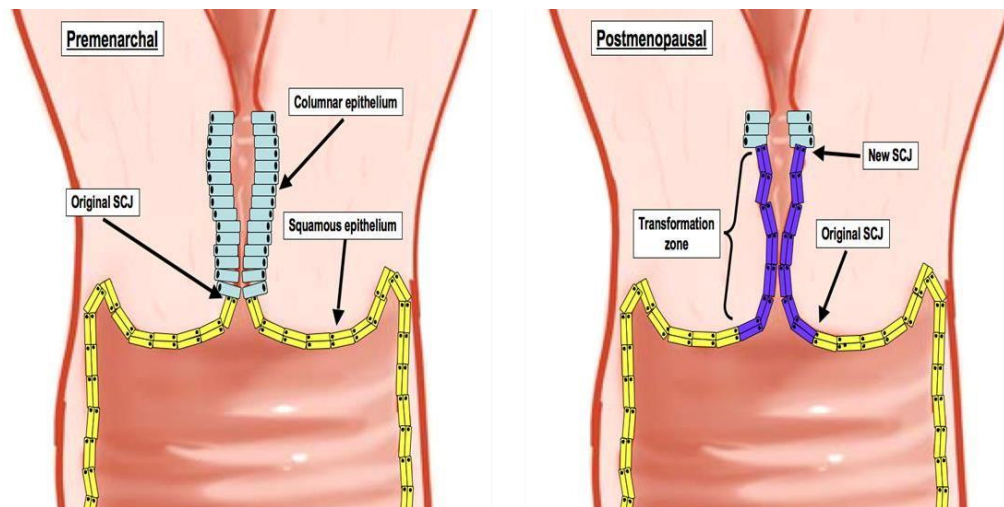
30- 39 tahun dan 60-69 tahun sama banyaknya. Kelompok usia 30-39 tahun pada stadium Ia, sedang stadium Ib dan II pada kelompok usia 40-49 tahun. Kelompok usia 60-69 tahun merupakan proporsi tertinggi pada stadium III dan IV.(American Joint Committee on Cancer, 2009)

## **II. Etiologi dan Patogenesis**

Lebih dan 20 tahun penelitian proses karsinogenesis karsinoma sel skuamus serviks diteliti dan diamati, sehingga diketemukan proses yang terjadi akibat pengaruh faktor karsinogen dan faktor serviks sendiri.(Baggish and Karram, 2006)

Infeksi *HPV* pada pasien dengan penyakit menular seksual dan perkembangan dan infeksi seperti tipe 16 dan 18 menyebabkan risiko terjadinya kanker serviks.(O, U and T, 2013) Hubungan seksual pertama kali pada usia muda, berganti-ganti pasangan seksual, sosial ekonomi rendah dan merokok juga dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker serviks.(Novoa Vargas and Echehollen Guzman, 2001)



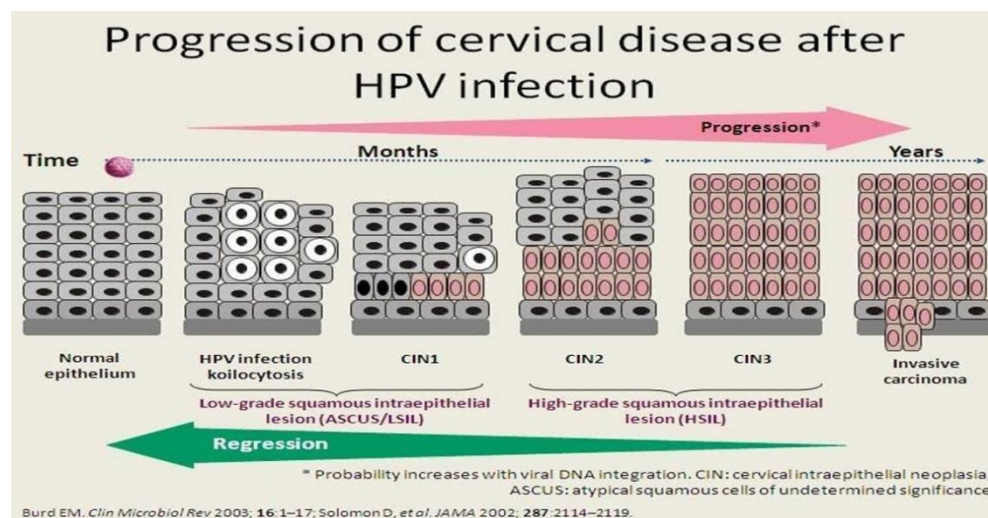


Gambar 1. Perbandingan anatomi epitel serviks (Herrero *et al.*, 2008)

Serviks mempunyai 2 jenis epitel yaitu epitel kolumner dan epitel skuamus, yang dipisahkan oleh Sambungan Skuamo Kolumner (SSK). Pada perkembangan epitel kolumner akan digantikan oleh epitel skuamus Baru. Proses pergantian epitel kolumner oleh epitel skuamus disebut proses metaplasia. Proses terjadinya kanker serviks sangat erat-hubungannya dengan proses metaplasia.(Benedet *et al.*, 2000)

Masuknya bahan yang dapat mengubah perantai sel secara genetik (mutagen) pada saat fase aktif metaplasia dapat menimbulkan sel-selyang berpotensi ganas dan perubahan ini terjadi di SSK. Sel yang mengalami mutasi akan berkembang menjadi sel displastik, sehingga terjadinya kelainan epitel yang disebut displasia. Dimulai dari displasia ringan, sedang, berat dan karsinoma insitu kemudian berkembang menjadi karsinoma invasif.(Benedet *et al.*, 2000) Enam puluh persen displasia ringan dan sedang berkembang menjadi karsinoma invasif

sedangkan displasia berat dan karsinoma in situ sebanyak 75%, dan waktu yang dibutuhkan untuk berkembang menjadi karsinoma invasif kira-kira 3 – 10 tahun.(B.E. *et al.*, 2006)



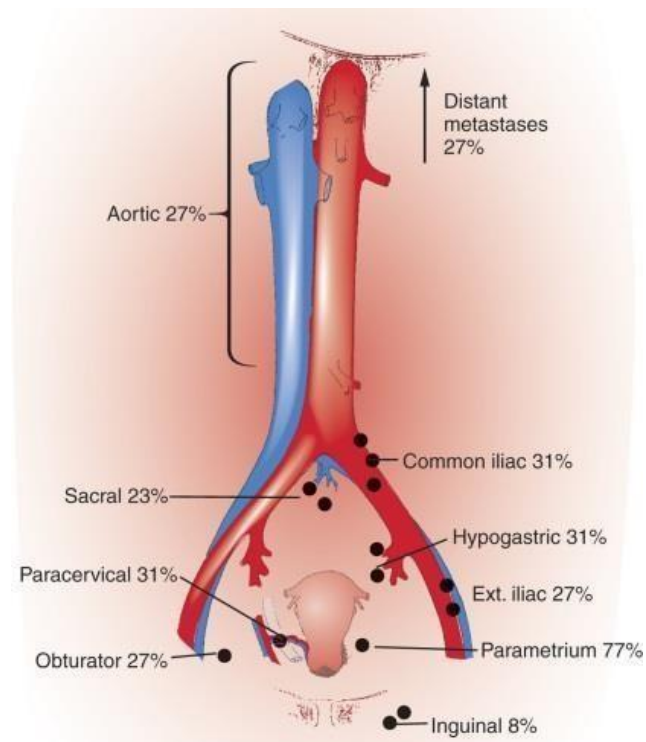
Gambar 2. Progresivitas penyakit pasca terpapar virus HPV (B.E. *et al.*, 2006)

### III. Gejala Klinik

Perdarahan abnormal merupakan gejala yang paling sering ditemukan pada kanker serviks. Gejala lainnya penurunan berat badan, anemia yang berat. Pada tingkat yang lebih lanjut ditemukan gejala nyeri pelvik, gangguan miksi dan defekasi.(Wiebe, Denny and Thomas, 2012)

Greer dkk di Southern California melaporkan dari 81 pasien, 56% pasien dengan perdarahan pervaginam yang abnormal, 28% dengan pap smear yang abnormal, 9% dengan nyeri pelvik, 4% dengan leukore dan 4% dengan gejala lain.(Greer *et al.*, 2006)

#### IV. Penyebaran



Gambar 3. Penyebaran penyakit (Edianto Deri, 2010)

Penyebaran yang utama ialah invasi langsung ke dalam jaringan dan secara limfogen. Penyebaran melalui pembuluh limfe ke kelenjar pada ligamentum latum, daerah iliaka, daerah obturatorius, prasakral dan paraaortik. Dengan berlanjutnya proses tumor, makin banyak pula kelenjar limfe yang terkena. Penyebaran langsung dapat pula terjadi ke parametrium, korpus uteri, vagina, rektum dan vesika urinaria. Pertumbuhan yang bersifat invasif pada jaringan sekitarnya akan

menyebabkan berbagai kelainan tergantung organ yang terkena. Hidroureter, hidronefrosis dan kegagalan fungsi ginjal dapat terjadi.(Wiebe, Denny and Thomas, 2012)

Menurut Taylor kelenjar yang sering terkena adalah kelenjar iliaka komunis, obturatorius, iliaka eksterna, hipogastrika dan paraaortik. Kelenjar prasakral, parametrial, inguinal dan kelenjar limfe yang jauh jarang terkena. Penyebaran secara hematogen jarang terjadi pada stadium awal. Pada kanker serviks stadium lanjut dapat menyebar ke paru-paru dan tulang khususnya pada vertebra. Sangat jarang ditemukan penyebaran ke hati, otak dan kulit.(Wiebe, Denny and Thomas, 2012)

## **V. Diagnosis**

Diagnosis kanker serviks ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis serta pemeriksaan histopatologi yang kemudian ditunjang dengan pemeriksaan laboratorium (pemeriksaan fungsi hati, fungsi ginjal), pemeriksaan foto rontgen (toraks dan pielografi intravena) serta pemeriksaan endoskopi vesika urinaria dan rektum.(Edianto Deri, 2010)

## **VI. Klasifikasi Histopatologi**

Secara histopatologi kanker serviks terdiri dari beberapa jenis. Paling sering ditemukan jenis karsinoma sel skuamus sekitar 80 - 95%, sedang jenis adenokarsinoma ditemukan 10 - 15%. Beberapa tipe lain yang sangat jarang ditemukan adalah karsinoma *glassy cell*,

karsinoma adenoskuamus dan karsinoma adenoid kistik.(Novoa Vargas and Echegollen Guzman, 2001)

Adenokarsinoma berasal dan pertumbuhan ganas epitel kelenjar endoserviks. Pada pemeriksaan mikroskopik terlihat susunan kelenjar yang tidak teratur dengan inti yang hiperkromatik, besar, ireguler dan basofilik. Pada tingkat lanjut kelenjar tersusun lebih berdekatan, inti hiperkromatik, kasar, ireguler dan eosinofilik. Jenis histopatologi dianggap sebagai salah satu faktor prognosis. Differensiasi yang buruk memberi prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan yang berdifferensiasi baik. Jenis histologi adenokarsinoma sering diperdebatkan karena dianggap memberi prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan karsinoma sel skuamus.(Ritter, Baldauf and Gandar, 1985)

## **VII. Stadium Klinik**

Pemeriksaan untuk menentukan stadium klinik dilakukan secara bimanual dan rektal. Stadium klinik yang digunakan adalah pembagian berdasarkan *The Federation Internationale de Gynecologie et d Obstetrique* (FIGO) dan pembagian stadium ini digunakan oleh *Union International Centre le Cancer (UICC)*.(Benedet *et al.*, 2000)

## Stadium Klinik Kanker Serviks berdasarkan sistem FIGO 2018 :

**TABLE 1** FIGO staging of cancer of the cervix uteri (2018).

Stage	Description
I	The carcinoma is strictly confined to the cervix (extension to the uterine corpus should be disregarded)
IA	Invasive carcinoma that can be diagnosed only by microscopy, with maximum depth of invasion <5 mm <sup>a</sup>
IA1	Measured stromal invasion <3 mm in depth
IA2	Measured stromal invasion ≥3 mm and <5 mm in depth
IB	Invasive carcinoma with measured deepest invasion ≥5 mm (greater than Stage IA), lesion limited to the cervix uteri <sup>b</sup>
IB1	Invasive carcinoma ≥5 mm depth of stromal invasion, and <2 cm in greatest dimension
IB2	Invasive carcinoma ≥2 cm and <4 cm in greatest dimension
IB3	Invasive carcinoma ≥4 cm in greatest dimension
II	The carcinoma invades beyond the uterus, but has not extended onto the lower third of the vagina or to the pelvic wall
IIA	Involvement limited to the upper two-thirds of the vagina without parametrial involvement
IIA1	Invasive carcinoma <4 cm in greatest dimension
IIA2	Invasive carcinoma ≥4 cm in greatest dimension
IIB	With parametrial involvement but not up to the pelvic wall
III	The carcinoma involves the lower third of the vagina and/or extends to the pelvic wall and/or causes hydronephrosis or nonfunctioning kidney and/or involves pelvic and/or para-aortic lymph nodes <sup>c</sup>
IIIA	The carcinoma involves the lower third of the vagina, with no extension to the pelvic wall
IIIB	Extension to the pelvic wall and/or hydronephrosis or nonfunctioning kidney (unless known to be due to another cause)
IIIC	Involvement of pelvic and/or para-aortic lymph nodes, irrespective of tumor size and extent (with r and p notations) <sup>c</sup>
IIIC1	Pelvic lymph node metastasis only
IIIC2	Para-aortic lymph node metastasis
IV	The carcinoma has extended beyond the true pelvis or has involved (biopsy proven) the mucosa of the bladder or rectum. (A bullous edema, as such, does not permit a case to be allotted to Stage IV)
IVA	Spread to adjacent pelvic organs
IVB	Spread to distant organs

**Gambar 4.** Stadium Klinik Kanker Serviks berdasarkan sistem FIGO 2018

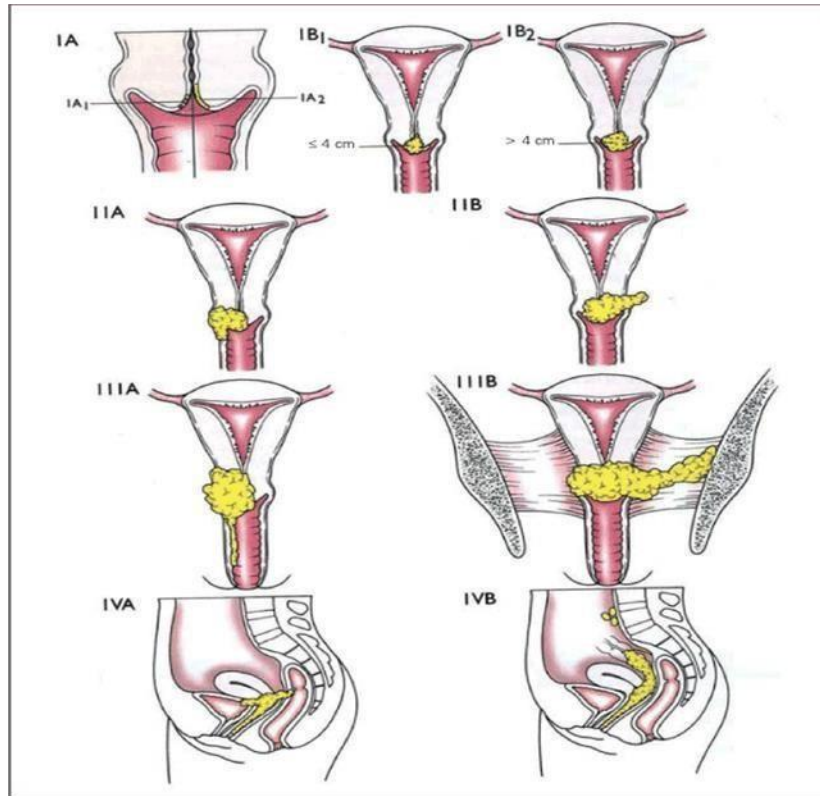


Figure 1. Staging of uterine cervix carcinoma according to FIGO<sup>(3)</sup>.

Gambar 5. Stadium klinis kanker serviks

## VIII. Pengobatan

Pengobatan utama kanker serviks adalah operasi, radioterapi dan kemoterapi atau gabungan ketiganya tergantung pada luas dan stadium penyakit. Pada kanker serviks stadium lanjut kemoterapi dan radioterapi merupakan pengobatan yang utama. Pilihan pengobatan tergantung pada kondisi penderita serta tenaga dan fasilitas yang tersedia. (Greer *et al.*, 2006)

### VIII.1 Operatif

Histerektomi total pada stadium Ia1 dan Ia2 bila fungsi organ tidak diperlukan lagi sekaligus pengangkatan puncak vagina.

Histerektomi radikal dan limfadenektomi pelvik bilateral dilakukan pada stadium Ib dan IIa.(Baggish and Karram, 2006)

### VIII.2. Radioterapi

Radioterapi pada kanker serviks dibedakan atas tujuan kuratif dan paliatif. Tujuan kuratif adalah mematikan sel-sel ganas pada serviks uteri dan yang menjalar pada jaringan parametrium serta kelenjar getah bening pelvis dengan tetap mempertahankan keutuhan jaringan sehat di sekitarnya. Untuk kasus-kasus kanker serviks stadium lanjut, terapi pilihan adalah radioterapi yang diberikan secara kombinasi yaitu eksternal dan intrakaviter. terutama untuk stadium IIb sampai IVa, sedangkan untuk stadium IVb dilakukan kemoterapi saja atau dengan kombinasi radioterapi lokal.(Nishio *et al.*, 2016)

### VIII.3. Kemoterapi

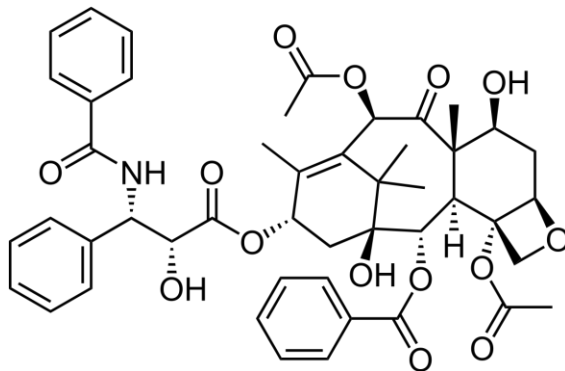
Kemoterapi merupakan pengobatan yang bersifat *adjuvant* atau *paliatif*. Dasar dari pengobatan dengan kemoterapi adalah usaha untuk merusak sel-sel tumor ganas melalui intervensi proses molekuler dalam sel-sel tumor ganas tanpa merusak terlampau banyak sel-sel normal. Sel yang aktif membelah dengan fraksi pertumbuhan besar akan lebih sensitif terhadap obat-obat sitostatika daripada tumor dengan fraksi



pertumbuhan yang kecil. Obat-obat sitostatika bekerja pada salah satu atau beberapa fase dan siklus sel sehingga memerlukan pengobatan yang berulang. (Therasse, 2006)

Penelitian ini akan membandingkan respon terapi dan toksisitas antara kemoterapi kombinasi yang terdiri dari paclitaxel  $50\text{mg}/\text{m}^2$ , Ifosfamide  $5000\text{gram}/\text{m}^2$  dan carboplatin  $300\text{mg}/\text{m}^2$  dengan kemoterapi kombinasi paclitaxel  $50\text{mg}/\text{m}^2$  dan carboplatin  $300\text{mg}/\text{m}^2$  pada penderita kanker serviks stadium IIB.

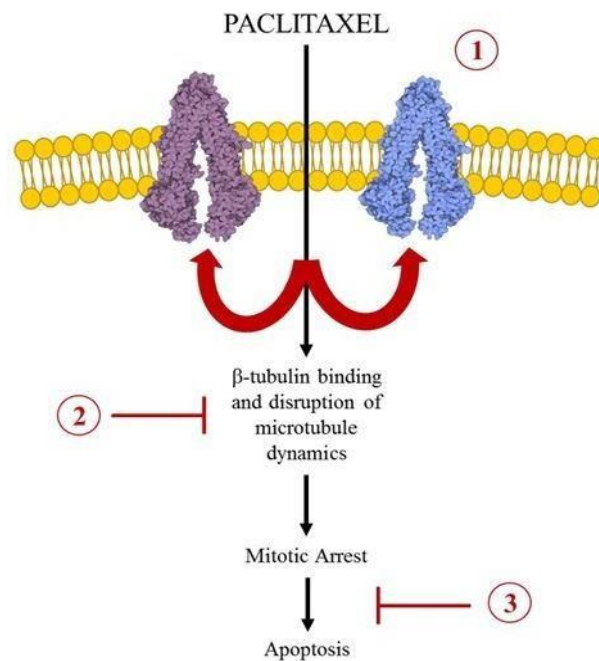
### VIII.3.1. Paclitaxel



Gambar 6. Struktur kimia Paclitaxel (Therasse, 2006)

Kemoterapi golongan taxane bekerja dengan berikatan pada tubulin subunit  $\beta$ , menginduksi polimerisasi tubulin dan menstabilkan mikrotubulus. Mikrotubulus yang dihasilkan dengan kemoterapi golongan taxane resisten terhadap penguraian. Hal ini mengakibatkan gangguan proses mitosis dan akhirnya mengakibatkan apoptosis atau kematian sel. Kemoterapi golongan taxane bekerja pada siklus sel fase G2-M. Selain

berikatan dengan tubulin, kemoterapi golongan taxane juga memiliki aktivitas fosforilasi onkoprotein yang menghambat apoptosis yaitu bcl-2. Diperkirakan bahwa fosforilasi bcl-2 menginaktivasi onkoprotein dan memicu terjadinya apoptosis.(Oshiro *et al.*, 2009)



Gambar 7. Mekanisme kerja Paclitaxel (Oshiro *et al.*, 2009)

Efek samping hematologi Neutropenia kurang dari 2.000 sel / mm<sup>3</sup> (90%) dan kurang dari 500 sel / mm<sup>3</sup> (52%), adalah toksisitas hematologi yang paling penting. Neutropenia umumnya cepat reversibel. Timbulnya neutropenia umumnya terjadi setelah 8 sampai 10 hari dan pemulihan umumnya terjadi setelah 15 sampai 21 hari. Neutropenia tidak tampak meningkat dengan pajanan kumulatif, atau menjadi lebih sering atau berat untuk pasien yang sebelumnya dirawat dengan terapi radiasi.

Leukopenia kurang dari 4.000 sel / mm<sup>3</sup> (90%) dan kurang dari 1.000 sel / mm<sup>3</sup> (17%), trombositopenia kurang dari 100.000 sel / mm<sup>3</sup> (20%) dan kurang dari 50.000 sel / mm<sup>3</sup> (7%), dan anemia kurang dari 11 g / dl (78%) dan kurang dari 8 g / dl (16%) telah dilaporkan. Infeksi (30%), perdarahan (14%), transfusi sel darah merah (25%) dan transfusi trombosit (2%) telah dilaporkan.(NHS, 2015)

Frekuensi dan tingkat keparahan reaksi hipersensitivitas tidak terpengaruh oleh dosis atau jadwal administrasi. gejala yang parah dilaporkan terjadi dalam satu jam pertama dari infus. Dosis tunggal deksametason intravena dapat digunakan dalam kombinasi dengan obat tambahan dialokasikan untuk mencegah reaksi hipersensitivitas terkait paclitaxel.(Itoh *et al.*, 2007)

Efek samping hipersensitivitas (41%) termasuk reaksi parah (2%) telah dilaporkan. Gejala yang paling sering diamati seperti dyspnea, flushing, nyeri dada, dan takikardia. Reaksi hipersensitivitas kecil kebanyakan terdiri dari flushing (28%), ruam (12%), hipotensi (4%), dyspnea (2%), takikardia (2%), dan hipertensi (1%). (Cella *et al.*, 2003)

Efek samping sistem saraf termasuk neurotoksisitas, terutama termasuk manifestasi perifer neurosensorik (60%), umumnya ringan sampai sedang. Namun, gejala-gejala yang parah (3%) juga telah dilaporkan. Peristiwa neurologis serius lainnya (kurang dari 1%) telah dilaporkan termasuk kejang grand mal, sinkop, ataksia,

neuroencephalopathy dan neuropati otonom mengakibatkan ileus paralitik. Gangguan saraf optik (19%) juga dilaporkan. Frekuensi dan tingkat keparahan manifestasi neurologis tergantung dosis dan kumulatif. Satu studi menemukan bahwa meskipun neurotoksisitas itu sering, itu tetap ringan atau subklinis sampai setidaknya 1400 mg / m<sup>2</sup> diberikan selama 8 siklus.(Cella *et al.*, 2003)

Neuropati perifer mungkin muncul dalam waktu 24 hingga 72 jam ketika dosis tinggi diberikan. Frekuensi neuropati perifer juga telah dilaporkan telah meningkat dengan dosis kumulatif. Ini biasanya digambarkan sebagai mati rasa dan paresthesia. Efek samping gastrointestinal termasuk mual dan muntah (52%), diare (38%) dan mucositis (31%) telah dilaporkan. obstruksi usus, perforasi usus dan kolitis iskemik telah dilaporkan jarang. Tiga kasus pankreatitis juga telah dilaporkan. Efek samping fungsi hati termasuk peningkatan bilirubin (7%), alkaline phosphatase (22%) dan AST (SGOT) (19%) telah dilaporkan pada pasien dengan tingkat dasar normal. nekrosis hati dan ensefalopati hepatik menyebabkan kematian dilaporkan jarang. Sebuah kasus koma hepatik yang fatal juga dilaporkan.(NHS, 2015)

Efek samping ginjal termasuk edema telah dilaporkan di 21% dari semua pasien yang menerima paclitaxel dan 17% dari pasien tanpa edema dasar. edema berat telah dilaporkan pada 1% dari pasien. Efek samping dermatologi termasuk perubahan kulit sementara karena reaksi

hipersensitivitas dan kelainan kulit yang berhubungan dengan radiasi recall telah dilaporkan. Alopecia (87%) dan kerontokan kumulatif rambut tubuh juga telah dilaporkan. Alopecia biasanya dimulai 1 sampai 2 minggu setelah pengobatan dan biasanya reversibel. (Itoh *et al.*, 2007; NHS, 2015)

### VIII.3.2. Ifosfamide

Ifosfamide termasuk dalam kelas agen alkilasi oksazafosforin. Dimetabolisme di hati oleh enzim CYP450 menjadi metabolit aktif. Metabolit aktif ini (derivatif fosforamid mustard dan akrolein) berikatandengan DNA dan menghambat sintesis DNA. Dua mekanisme kerja metabolit ini adalah sebagai berikut. Pertama, menyebabkan kerusakan sel dengan membentuk ikatan silang interstrand atau intrastrand selanjutnya, menyebabkan apoptosis sel. (Sannu A, Radha R, 2017 ;Voelcker G, 2018 ) Metabolit aktif ini meningkatkan pengaturan oksigen reaktif (ROS), sehingga terjadi kerusakan DNA yang tidak dapat diperbaiki dan pembentukan protein terhenti. Jika dibandingkan dengan senyawa alkilasi lainnya, siklofosfamid dan ifosfamid memiliki aktivitas anti-tumor lebih banyak. Filtrasi terutama terjadi melalui ginjal, dan dosis memerlukan penyesuaian sesuai dengan fungsi ginjal. ( Voelcker G, 2018 )

Efek samping yang terjadi biasanya, seperti gangguan gastrointestinal : mual dan muntah (lebih dari 50%), kram perut dan anoreksia. Biasanya dianjurkan untuk minum banyak air saat menjalani

terapi ini. Antiemetik umumnya diberikan bersama dengan obat. Efek samping dermatologis, seperti alopecia merupakan efek samping tersering (90%). Sistem saraf pusat: ensefalopati. (15%). Hematologi: leukopenia, anemia, trombositopenia. (30 hingga 50%). Ginjal: hematuria (90%), jika tidak di kombinasi. Endokrin dan metabolik: asidosis metabolik. (30%). Jantung: Aritmia. (di bawah 10%) ( Dupuis LL, Boodhan, 2013 ; Floyd JD, Nguyen DT, 2005 )

Sebagian besar toksisitas ifosfamide berasal dari metabolit aktifnya. Acrolein menyebabkan toksisitas terkait ginjal dan kandung kemih. Ketika ginjal menyaring metabolit-metabolit ini, maka akan terjadi terbentuknya senyawa oksigen aktif dan nitrogen, sehingga terjadi kerusakan pada sel- sel ginjal dan urothelial. Toksisitas ini termasuk neurotoksisitas. Toksisitas sistem saraf pusat muncul sebagai ensefalopati dengan berbagai tingkat keparahan (kebingungan, halusinasi, kantuk, koma). Ini muncul di sekitar 30% dari kasus. Mekanisme ini tidak diketahui secara pasti dan gejalanya muncul dengan pemberian obat dosis tinggi baik secara oral ataupun intravena. Tetapi lebih banyak dengan pemberian oral. ( Nicolao P, Giometto B, 2003)

Mekanisme neurotoksisitas masih belum diketahui. Studi terbaru menunjukkan pemanfaatan metilen biru untuk pengobatan dan profilaksis ensefalopati yang diinduksi ifosfamide. Methylene blue membantu dalam mengembalikan gejala dalam 24 jam pemberiannya. Sebagai profilaksis, dosis metilen biru adalah 50 mg oral dalam larutan glukosa 5% setiap

empat jam sampai pemulihan ( Turner AR, Duong CD, 2003 )

### VIII.3.3. Carboplatin

Merupakan senyawa platinum generasi kedua dengan efek antineoplastik luas. Carboplatin tersusun atas satu atom platinum yang membentuk kompleks dengan grup amonia dan residu cyclobutane-dicarboxyl. Agen ini diaktivasi intraseluler untuk membentuk kompleks platinum reaktif yang berikatan dengan grup nukleofilik pada DNA, sehingga menginduksi *cross-links* DNA. DNA yang telah diinduksi Carboplatin tersebut serta efek protein menyebabkan terjadinya apoptosis serta inhibisi pertumbuhan sel.(NHS, 2015)

Efek samping hematologi trombositopenia dengan jumlah trombosit di bawah 50.000 / mm<sup>3</sup> pada 25% pasien dan di 35% dari pasien yang sebelumnya dirawat dengan kanker ovarium, neutropenia dengan jumlah granulosit bawah 1.000 / mm<sup>3</sup> di 16% dari pasien, dan leukopenia dengan WBC dibawah 2.000 / mm<sup>3</sup> pada 15% pasien. Anemia dengan hemoglobin yang kurang dari 11 g / dL telah diamati pada 71% dari pasien yang memulai terapi dengan nilai awal di atas nilai tersebut. Insiden anemia meningkat dengan meningkatnya paparan.(NHS, 2015)

Efek samping gastrointestinal terjadi pada 65% pasien. Dalam sekitar sepertiga dari pasien ini, muntah tersebut dilaporkan sebagai yang parah. Efek samping gastrointestinal lainnya termasuk nyeri (17%), diare (6%), sembelit (6%), dan stomatitis. Efek samping sistem saraf seperti neuropati perifer yang telah dilaporkan di 4% dari pasien, dengan

parestesia ringan terjadi paling sering. (van der Vijgh, 1991; Marani *et al.*, 1996; Markman MD *et al.*, 1999)

Efek samping fungsi hati meliputi tes fungsi hati yang abnormal dilaporkan pada pasien dengan nilai-nilai dasar yang normal menerima dosis standar termasuk bilirubin total (5%), SGOT (15%), dan alkali fosfatase (24%), dan 5%, 19%, dan 37 % masing-masing pada pasien. Kelainan ini adalah ringan dan reversibel pada sekitar satu-setengah dari kasus. Efek samping ginjal termasuk kelainan di 6% dari hasil tes kreatinin. Sebagian besar kelainan dilaporkan reversibel. Ada setidaknya dua laporan kasus dalam literatur pasien dengan yang sudah ada sebelumnya disfungsi ginjal memburuk menjadi gagal ginjal karena terapi carboplatin intravena. Dalam salah satu kasus, gagal ginjal muncul pada terapi dosis tinggi. Ada juga sedikitnya dua laporan dalam literatur gagal ginjal akut yang terkait dengan penggunaan carboplatin intraperitoneal. pasien tidak memiliki pengembalian penuh fungsi ginjal. Kreatinin adalah ukuran yang paling sensitif dari fungsi ginjal pada pasien yang menerima carboplatin.( NHS, 2015)

## **IX. Respon Terapi dan Efek Samping**

Respon terapi dan efek samping dinilai setelah pemberian kemoterapi siklus ke 3 kriteria CTC. Respon terapi dinilai sebagai respon komplit, parsial, tidak ada respon dan progresif sesuai kriteria RECIST.(National Institute of Cancer, 2010)

Respon komplit didefinisikan sebagai hilangnya tumor berdasarkan



pemeriksaan CT Scan. Respon parsial adalah berkurangnya tumor < 30%

setelah kemoterapi. Tidak ada respon adalah tidak berkurangnya ukuran tumor setelah kemoterapi. Progresif adalah berlambahnya pertumbuhan kanker  $\geq 25\%$  dari sebelum pengobatan.(Eisenhauer *et al.*, 2009)

Kewaspadaan yang akan kami lakukan untuk mencegah efek samping dan meminimalisir hal tersebut diantaranya :

- Pemberian premedikasi obat kemoterapi :
  - Dexamethasone 20mg/ intravena
  - Ondancetron 8mg/ intravena
  - Neurobion 5000 + NaCl 100cc
- Pencehagan Hematuria : Uromitexan 20% dari dosis antineoplastic sebelum pemebrian ; Uromitexan 1 : 1 dosis antineoplastic ; setelah kemoterapi, Uromitexan 50 % dari dosis antineoplastic
- Pencegahan febrile neutropenia,hal-hal yang perlu kami perhatikan diantara :

Sebelum subjek di lakukan penelitian di lakukan pemeriksaan darah rutin,kimia darah,GDS dan elektolit,jika didapatkan salah satu dari pemeriksaan rendah,misalnya leukopenia. Maka pasien dapat di berikan *Filgrastim/growth coloni stimulating factor* (leucogen) diberikan tidak kurang dari 24 jam setelah pemberian kemoterapi secara subkutan dengan dosis 5 mcg/kg satu kali sehari.

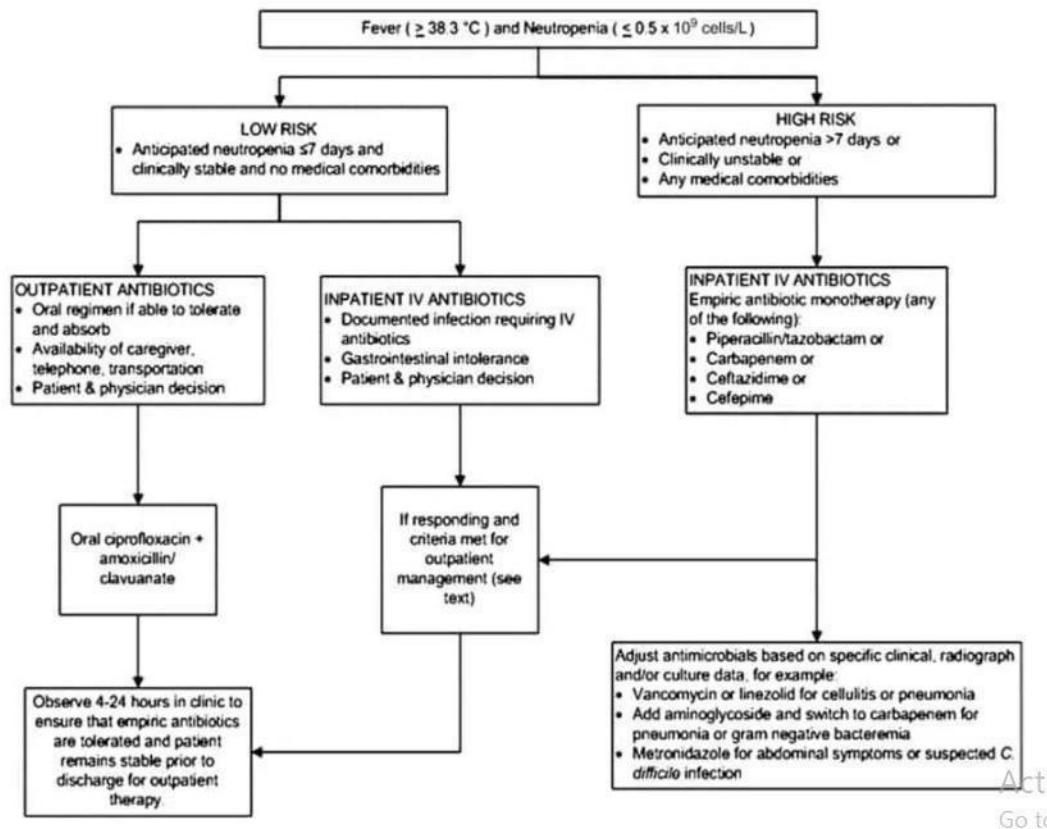
- Tatalaksana Febrile Neutropenia :

Tatalaksana febrile neutropenia dibedakan berdasarkan risiko pada pasien. Penilaian awal dapat dilakukan dengan:

- Melakukan pemeriksaan fisik lengkap, termasuk melihat adanya tanda infeksi dan peradangan pada jalur intravena
  - Mencari tanda dan gejala infeksi pada sistem respirasi, saluran pencernaan, kulit, sistem urogenital, orofaring, dan sistem saraf pusat
  - Mencari tahu hasil kultur darah sebelumnya di rekam medik bila ada
  - Lakukan pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan darah lengkap, fungsi hati, fungsi ginjal, faal koagulasi, rontgen thoraks *C- reactive protein* (CRP), urinalisis, dan kultur. Kultur utamanya menggunakan sampel darah, namun dapat juga diambil dari urin, feses, luka pada kulit, ataupun infeksi yang terdapat pada jalur insersi intravena.

Jika selama perawatan tetap terjadi efek samping yang tidak diinginkan :

1. Pemberhentian obat kemoterapi sementara dan di ganti dengan cairan Ringer laktat/Nacl 0,9%
2. Di berikan difenhidramin dan dexamenthasone intravena
3. Sesak pasien di berikan Oksigen nasal canule/ Face mask.
4. Serta dilakukan evaluasi secara menyeluruh.



Gambar 8. Diagram Fever dan Neutropenia

*Febrile neutropenia* merupakan salah satu komplikasi dari kemoterapi pada pasien kanker. *Febrile neutropenia* adalah suatu keadaan munculnya demam saat terjadi neutropenia signifikan. Neutropenia akan meningkatkan risiko seseorang terkena infeksi dan meningkatkan derajat keparahan infeksi tersebut.

Secara klinis, *febrile neutropenia* didefinisikan sebagai peningkatan suhu tubuh > 38 C dengan pembacaan berturut-turut dalam waktu 2 jam, dan disertai dengan jumlah hitung neutrofil absolut <0,5 x 10<sup>9</sup> /L. ( ESMO clinical practice guidelines,2015)

Komplikasi *febrile neutropenia* pasca kemoterapi pada pasien kanker seringkali menyebabkan diturunkannya dosis kemoterapi atau ditundanya pemberian kemoterapi sehingga dapat mempengaruhi respon terapi.( Guidelines of the National Comprehensive Cancer Center,2010)

Faktor Risiko Terjadinya Febrile Neutropenia Pasca Kemoterapi. *Febrile neutropenia* dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi serta membutuhkan perawatan intensif di Rumah Sakit. Risiko kejadiannya bergantung pada karakteristik pasien, tipe keganasan, komorbiditas, dan komplikasi infeksi.( Kuderer NM,et all,2006) Tingkat mortalitas *febrile neutropenia* pasca kemoterapi pada pasien dengan solid tumor sekitar 5%, sedangkan pada pasien dengan keganasan hematologi adalah sekitar 11%.( Naurois JD, et all,2010). Faktor risiko terjadinya *febrile neutropenia* pada pasien kanker yang mendapatkan kemoterapi dibagi menjadi dua yaitu faktor pasien dan faktor regimen kemoterapi.

Faktor risiko yang berasal dari pasien diantaranya adalah jenis kanker, stadium kanker, kondisi kesehatan sebelum kemoterapi, komorbiditas yang dimiliki pasien, dan usia  $\geq 70$  tahun.

Sedangkan faktor regimen kemoterapi juga termasuk faktor risiko terjadinya *febrile neutropenia* karena beberapa regimen kemoterapi lebih mielotoksik dibandingkan regimen yang lain.(Crawford J,et al,2004) Contohnya kombinasi siklofosamid, methotrexate dan 5-fluorourasil

yang kurang mielotoksik dibandingkan dengan kombinasi siklofosamid, doksorubisin dan 5-fluorourasil, sehingga kombinasi yang pertama lebih

sering digunakan untuk pasien usia tua dengan kanker payudara. Bila diberikan regimen kemoterapi dengan mielotoksisitas yang tinggi, maka pasien dapat diberikan injeksi *growth factors* atau *colony-stimulating factors* yang bertujuan untuk membantu menstimulasi perkembangan neutrofil sehingga dapat mencegah terjadinya *febrile neutropenia* (JAMA oncol. 2017)

Keparahan Infeksi pada Febrile Neutropenia Pasca Kemoterapi. Kondisi neutropenia dapat meningkatkan risiko terjadinya infeksi secara cepat. Prognosis *febrile neutropenia* pasca kemoterapi menjadi lebih buruk pada pasien dengan hasil kultur bakteri darah yang positif, dimana tingkat mortalitas menjadi sekitar 18% bila ditemukan kultur bakteri gram negatif dan tingkat mortalitas 5% bila ditemukan kultur bakteri gram positif.[1] Bakteri gram negatif yang sering menginfeksi pasien kanker diantaranya *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* dan *Pseudomonas aeruginosa*. Sedangkan bakteri gram positif yang sering menginfeksi pasien kanker diantaranya *Staphylococcus sp*, *Streptococcus sp* dan *Enterococcus*. (Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis. 2002)

Tatalaksana febrile neutropenia dibedakan berdasarkan risiko pada

pasien. Penilaian awal dapat dilakukan dengan:

- Menggali riwayat medis pasien untuk mengetahui jenis kanker, stadium kanker, regimen terapi yang diberikan, pemberian antibiotik profilaksis sebelumnya, penggunaan kortikosteroid dalam waktu lama, prosedur pembedahan yang dilakukan, dan adanya riwayat alergi termasuk alergi obat.
- Melakukan pemeriksaan fisik lengkap, termasuk melihat adanya tanda infeksi dan peradangan pada jalur intravena
- Mencari tanda dan gejala infeksi pada sistem respirasi, saluran pencernaan, kulit, sistem urogenital, orofaring, dan sistem saraf pusat
- Mencari tahu hasil kultur darah sebelumnya di rekam medik bila ada
- Lakukan pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan darah lengkap, fungsi hati, fungsi ginjal, faal koagulasi, rontgen thoraks *C- reactive protein* (CRP), urinalisis, dan kultur. Kultur utamanya menggunakan sampel darah, namun dapat juga diambil dari urin, feses, luka pada kulit, ataupun infeksi yang terdapat pada jalur insersi intravena (ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology* .2010)

#### Penentuan Indeks Prognosis Pasien

Derajat risiko pasien serta prognosis dapat dihitung menggunakan indeks skoring MASCC (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*), dimana komplikasi diperkirakan rendah bila indeks MASCC  $\geq 21$  (risiko 5%) dan komplikasi diperkirakan tinggi bila indeks MASCC  $\leq 15$  (risiko 40%).<sup>[8]</sup>

**Tabel 1. Indeks MASSC**

Karakteristik	Skor
Gejala ringan	5
Gejala sedang	3
Gejala berat	0
Tekanan darah sistolik > 90 mmHg	5
Tidak memiliki riwayat PPOK	4
Tumor solid / limfoma tanpa adanya infeksi jamur sebelumnya	4
Tidak dehidrasi	3
Saat demam, pasien sedang poliklinis	3
Usia < 60 tahun	2

Profilaksis febrile neutropenia diantaranya:

- Antibiotik: Sejak tahun 1990, antibiotik fluoroquinolone digunakan sebagai profilaksis. Tetapi seiring dengan peningkatan resistensi bakteri maka pemberian antibiotik profilaksis sebelum kemoterapi harus mempertimbangkan manfaat dan risiko pada masing-masing pasien. Studi meta analisis Cochrane masih merekomendasikan penggunaan **levofloxacin** atau **ciprofloxacin**( Erratum, Ann Intern Med 2006 )
- *Growth colony stimulating factor* (G-CSF): dapat diberikan sebagai profilaksis bila kemungkinan risiko >20%. Untuk pasien dengan risiko sedang (10-20%) maka harus dipertimbangkan usia dan komorbiditas. G-CSF dapat diberikan 5 ug/kg/hari secara subkutan selama 24-72 jam setelah hari terakhir kemoterapi sampai sekitar

10 hari ( ESMO clinical practice guidelines. Annals of oncology. 2016)

#### Tatalaksana pada Pasien Risiko Rendah

Pasien *febrile neutropenia* pasca kemoterapi dikatakan memiliki risiko komplikasi rendah bila skor MASCC  $\geq 21$ , kondisi hemodinamik pasien stabil, tidak mengalami leukemia akut atau kegagalan fungsi organ, tidak menderita pneumonia, pembengkakan pada jalur intravena, serta tidak memiliki infeksi pada jaringan lunak. Pada pasien ini, antibiotik dapat diberikan secara oral. Namun, bila sebelumnya pasien mendapatkan antibiotik intravena, maka dapat diganti menjadi antibiotik oral setelah 48 jam bebas demam.

Pemberian antibiotik quinolone tunggal (moxifloxacin) dilaporkan tidak inferior dibandingkan pemberian antibiotik kombinasi (quinolone dengan amoksisilin serta asam klavulanat). Namun, antibiotik kombinasi saat ini lebih banyak dipilih karena semakin banyaknya infeksi bakteri gram positif pada pasien *febrile neutropenia*.

Antibiotik quinolone oral tidak dapat diberikan untuk pasien *febrile neutropenia* yang mendapatkan antibiotik quinolone sebagai profilaksis. Pasien *febrile neutropenia* dengan risiko rendah dapat keluar rumah sakit lebih awal bila kondisi stabil, gejala klinis membaik, dan tidak demam minimal 24 jam saat dirawat di Rumah Sakit (J Clin Oncol 2008). Pemulangan pasien lebih awal dapat mengurangi biaya yang dikeluarkan



pasien serta menurunkan risiko infeksi nosokomial.( Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2013)

### **Tatalaksana pada Pasien dengan Risiko Tinggi**

Pasien *febrile neutropenia* pasca kemoterapi dikatakan memiliki risiko komplikasi tinggi bila skor MASCC < 21 maka harus dirawat inap di Rumah Sakit, diberikan injeksi antibiotik spektrum luas secara intravena, serta dimonitor secara intensif karena risiko terjadinya sepsis sangat tinggi.( Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2013)

#### **Resusitasi dan Disposisi Pasien Febrile Neutropenia:**

Pada pasien risiko tinggi, lakukan identifikasi sumber infeksi. Apabila sumber infeksi berasal dari tempat insersi jarum infus, maka IV *line* harus dilepaskan sementara. Apabila terdapat abses, maka dapat dilakukan tindakan pembedahan. Perawatan pasien sebaiknya dilakukan di ruangan yang terpisah dengan pasien lain, misalnya di ICU.

Terapi antibiotik empiris dapat dilakukan secara monoterapi (misalnya ceftazidime, cefepime, imipenem, meropenem atau piperacillin- tazobaktam) ataupun kombinasi (golongan beta laktam dan aminoglikosida). ( Annals of oncology. 2016)

Pemberian terapi spesifik bisa diberikan bila diketahui pathogen dan sumber infeksinya, diantaranya:

- Penggunaan jalur kateter intravena sentral: pasien *febrile neutropenia* yang menggunakan jalur kateter intravena sentral harus dilakukan kultur

darah dari kateter tersebut dan darah tepi untuk mengetahui *differential time to positivity* (DTTP), bila DTTP

+/- 2 jam maka dicurigai bakteremia spesifik akibat pemasangan kateter. Antibiotik yang dapat digunakan adalah Vankomisin. Pada pasien yang dicurigai sumber infeksi berasal dari pemasangan jalur IV dan pasien dalam kondisi stabil maka kateter IV tidak perlu dicabut tanpa adanya bukti hasil pemeriksaan mikrobiologi.[13] Kateter IV dapat dipertimbangkan untuk dicabut bila terdapat *pocket infection, tunnel infection*, bakteremia persisten walaupun sudah diberikan terapi yang adekuat, infeksi *mycobacterium atypical*, dan infeksi jamur candida.

- Pneumonia: Apabila pasien terdiagnosa pneumonia, maka antibiotik yang diberikan harus mencakup organisme atipikal seperti Legionella dan Mycoplasma, yaitu dengan cara menambahkan makrolida atau fluoroquinolone dengan antibiotik beta laktam. Pada pasien risiko tinggi dengan neutropenia berat dan gambaran infiltrasi paru pada foto rontgen, maka direkomendasikan untuk diberikan antifungal seperti vorikonazol atau liposomal amfoterisinB
- Selulitis: Pasien *febrile neutropenia* dengan selulitis dapat diberikan antibiotik vankomisin. Alternatif lain adalah linezolid dan daptomycin
- Sepsis: Bila terdapat sepsis yang disebabkan oleh infeksi saluran pencernaan, maka antibiotik metronidazole dapat ditambahkan.

Kecuali bila pasien sudah mendapatkan piperasilin-tazobaktam atau karbapenem

- Kandidiasis: Terapi lini pertama dari kandidiasis adalah liposomal amfoterisin B dan ekinokandin seperti caspofungin. Pemberian antifungal harus diberikan sampai neutropenia membaik, atau setidaknya sekitar 14 hari
- Diare: Bila pasien diare maka harus dipertimbangkan adanya infeksi *Clostridium difficile*, dapat diberikan vankomisin oral atau metronidazole.
- Lesi vesikuler: Pasien *febrile neutropenia* dengan lesi vesikuler dapat diberikan acyclovir. Bila kecurigaan mengarah ke infeksi cytomegalovirus, maka terapi yang diberikan adalah Gancyclovir.

Bila demam masih dialami dalam waktu 48 jam tetapi kondisi klinis stabil, maka terapi antibiotik dilanjutkan. Bila kondisi pasien tidak stabil, maka terapi dapat diganti dengan antibiotik yang lebih luas atau sesuai dengan hasil pemeriksaan kultur dan resistensi. Bila demam masih dialami > 4 – 6 hari walaupun dengan pemberian antibiotik yang tepat, maka mungkin diperlukan penambahan terapi antifungal.

Bila pasien sudah tidak demam selama 48 jam, tidak didapatkan bakteri pada kultur darah, dan hitung neutrofil  $\geq 0,5 \times 10^9 /l$ , maka pemberian antibiotik dapat dihentikan. Bila pasien sudah tidak demam selama 5 – 7 hari, tetapi hitung neutrofil  $< 0,5 \times 10^9 /l$ , maka terapi antibiotik dapat dihentikan, kecuali pada kasus tertentu misalnya pada kasus leukemia

akut yang dapat dilanjutkan sampai 10 hari atau hitung neutrofil menjadi  $\geq 0,5 \times 10^9 /l$ .

Penggunaan G-CSF :

*Granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF) dapat diberikan sebagai profilaksis *febrile neutropenia* apabila risiko pasien  $\geq 20\%$ . Dosis yang dapat digunakan adalah 5 mcg/kgBB/haru secara subkutan 24-72jam setelah regimen kemoterapi terakhir hingga angka hitung neutrofil membaik atau stabil. (Annals of oncology. 2016)

**X. COMMON TOXICITY CRITERIA CTC)**

(National Institute of Cancer, 2010) Tabel 2. Common Toxicity Kriteria (National Institute of Cancer, 2010)

	Grade				
Toxicity	0	1	2	3	4
<b>CONSTITUTIONAL SYMPTOMS</b>					
Fatigue (lethargy, malaise, asthenia)	None	increased fatigue over baseline, but not altering normal activities	moderate (e.g., decrease in performance status by 1 ECOG level <u>or</u> 20% Karnofsky or <i>Lansky</i> ) <u>or</u> causing difficulty performing some activities	severe (e.g., decrease in performance status by $\geq 2$ ECOG levels <u>or</u> 40% Karnofsky or <i>Lansky</i> ) <u>or</u> loss of ability to perform some activities	bedridden or disabling
<b>DERMATOLOGY/SKIN</b>					

Alopecia	Normal	mild hair loss	pronounced hair loss	-	-
<b>GASTROINTESTINAL</b>					
Nausea	none	able to eat	oral intake significantly decreased	no significant intake, requiring IV fluids	-
<b>Grade</b>					
<b>Toxicity</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
Vomiting	none	1 episode in 24 hours over pretreatment	2-5 episodes in 24 hours over pretreatment	≥6 episodes in 24 hours over pretreatment; or need for IV fluids	Requiring parenteral nutrition; or physiologic consequences requiring intensive care; hemodynamic collapse

---

**HEPATIC**


---

SGOT (AST)	WNL	> ULN - 2.5 x ULN	> 2.5 - 5.0 x ULN	> 5.0 - 20.0 x ULN	> 20.0 x ULN
------------	-----	-------------------	-------------------	--------------------	--------------

(serum glutamic

oxaloacetic

transaminase)

---

SGPT (ALT)	WNL	> ULN - 2.5 x ULN	> 2.5 - 5.0 x ULN	> 5.0 - 20.0 x ULN	> 20.0 x ULN
------------	-----	-------------------	-------------------	--------------------	--------------

(serum glutamic

pyruvic

transaminase)

---

**METABOLIC/LABORATORY**


---

Hemoglobin (Hgb)	WNL	< LLN - 10.0 g/dl	8.0 - < 10.0 g/dl	6.5 - < 8.0 g/dl	< 6.5 g/dl
------------------	-----	-------------------	-------------------	------------------	------------

		< LLN - 100 g/L	80 - < 100 g/L	65 - 80 g/L	< 65 g/L
--	--	-----------------	----------------	-------------	----------

		< LLN - 6.2	4.9 - < 6.2 mmol/L	4.0 - < 4.9 mmol/L	< 4.0 mmol/L
--	--	-------------	--------------------	--------------------	--------------

---

		mmol/L			
--	--	--------	--	--	--

---

Toxicity	Grade				
	0	1	2	3	4
Leukocytes (total WBC)	WNL	< LLN - $3.0 \times 10^9$ /L < LLN - 3000/mm <sup>3</sup>	$\geq 2.0$ - < $3.0 \times 10^9$ /L $\geq 2000$ - < 3000/mm <sup>3</sup>	$\geq 1.0$ - < $2.0 \times 10^9$ /L $\geq 1000$ - < 2000/mm <sup>3</sup>	< $1.0 \times 10^9$ /L < 1000/mm <sup>3</sup>
Platelets	WNL	< LLN - < $75.0 \times 10^9$ /L < LLN - 75000/mm <sup>3</sup>	$\geq 50.0$ - < $75.0 \times 10^9$ /L $\geq 50000$ - < 75000/mm <sup>3</sup>	$\geq 10.0$ - < $50.0 \times 10^9$ /L $\geq 10000$ - < 50000/mm <sup>3</sup>	< $10.0 \times 10^9$ /L < 10000/mm <sup>3</sup>

---

**RENAL/GENITOURINARY**


---

Creatinine	WNL	> ULN - 1.5 x ULN	> 1.5 - 3.0 x ULN	> 3.0 - 6.0 x ULN	> 6.0 x ULN
------------	-----	----------------------	-------------------	-------------------	-------------

*Note: Adjust to age-appropriate levels for pediatric patients.*

---

**NEUROLOGY**

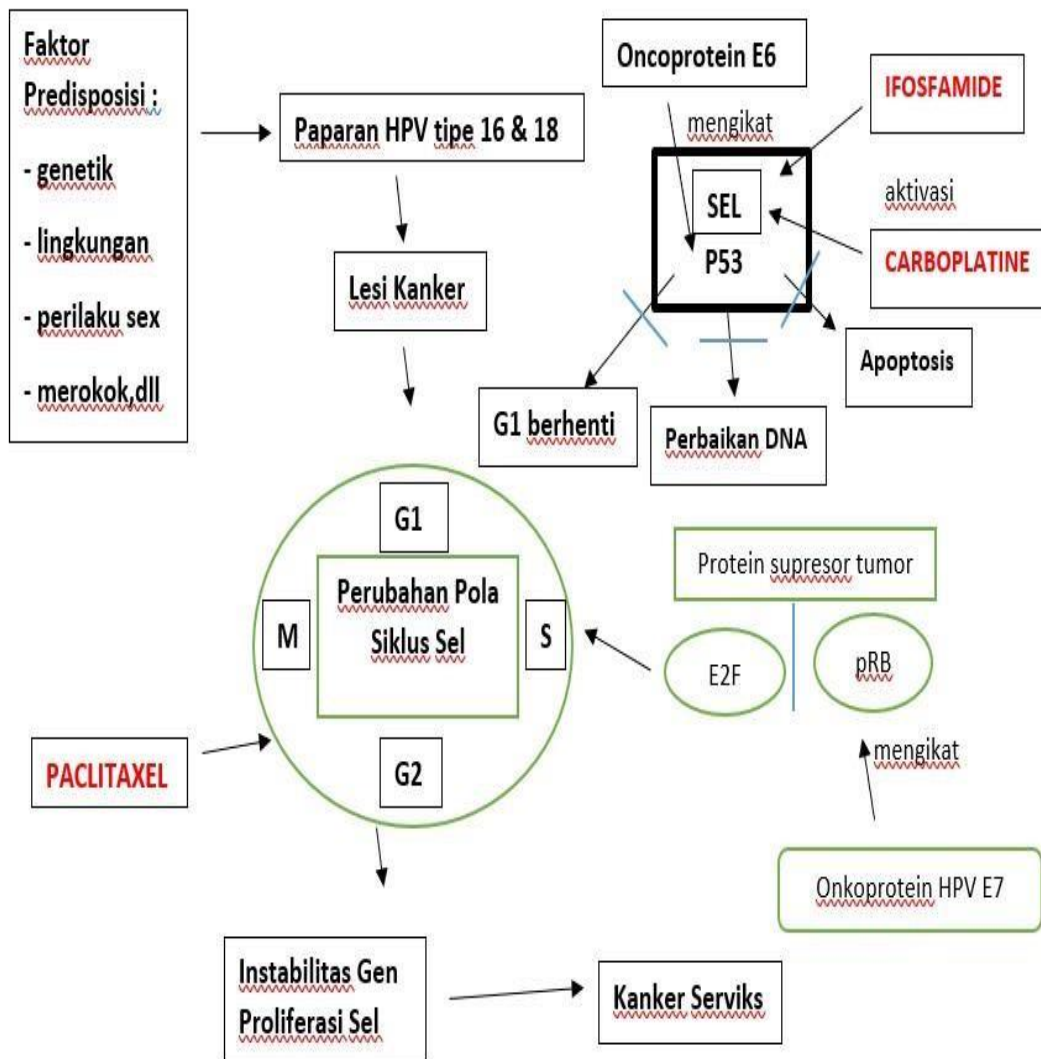

---



Neuropathy- motor	normal	subjective weakness but no objective findings	mild objective weakness interfering with function, but not interfering with activities of daily living	objective weakness interfering with activities of daily living	paralysis
Neuropathy- sensory	normal	loss of deep tendon reflexes or paresthesia (including tingling) but not interfering with function	objective sensory loss or paresthesia (including tingling), interfering with function, but not interfering with activities of daily living	sensory loss or paresthesia interfering with activities of daily living	permanent sensory loss that interferes with function

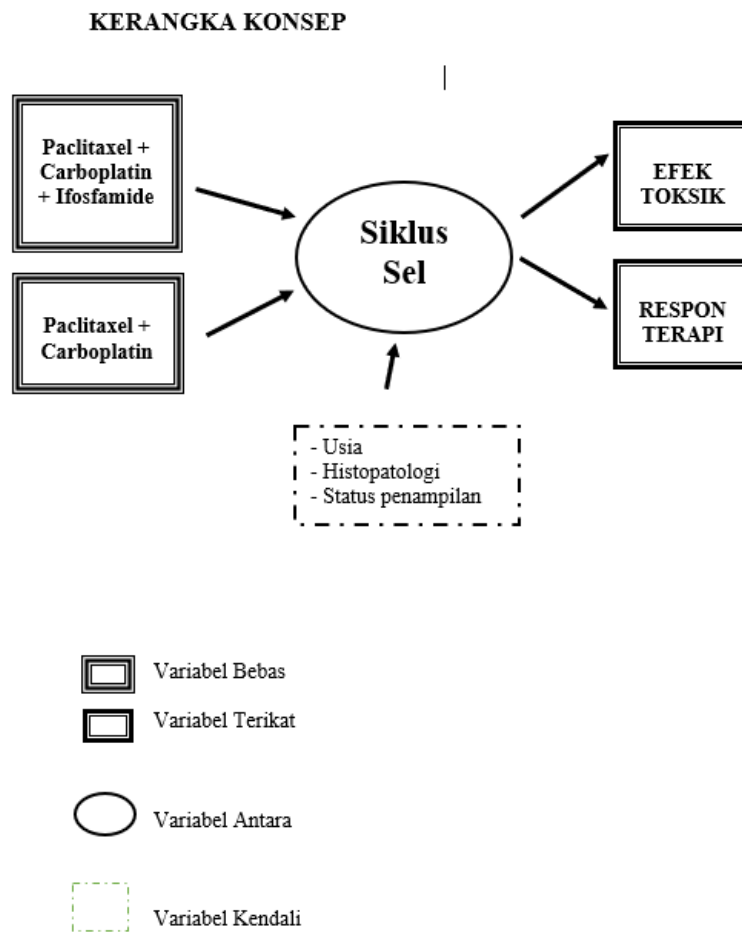
## B. Kerangka Teori

### KERANGKA TEORI



Gambar 9. Kerangka teori

### C. Kerangka Konsep



Gambar 10. Kerangka konsep

### D. Hipotesis

Kemoterapi kombinasi paclitaxel  $175\text{mg}/\text{m}^2$ , Carboplatine  $300\text{mg}/\text{m}^2$  dan ifosfamide  $5000\text{mg}/\text{m}^2$  akan memberikan respon lebih baik dalam menekan pertumbuhan maupun mereduksi ukuran tumor dengan efek samping yang lebih ringan dibandingkan dengan kemoterapi kombinasi paclitaxel  $175\text{mg}/\text{m}^2$  dan carboplatin  $300\text{mg}/\text{m}^2$

## E. Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi Operasional	Cara	Pengukur	Alat/Metode	Skala
1	Kanker serviks stadium IIB	Kanker serviks stadium IIB berdasarkan FIGO 2018 adalah keganasan pada mulut rahim yang sudah menginvasi uterus (bagian parametrium uterus) tetapi tidak meluas ke 1/3 bawah vagina atau dinding pelvis.	Diagnosis ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan bimanual dan dikonfirmasi melalui pemeriksaan radiologi U Whole Abdomen / CT Scan Whole Abdomen	PPDS Obgin	Pemeriksaan Fisis dan Radiologi	kategorik (1) Kanker Serviks IIB (2) Bukan Kanker Serviks IIB
2	Status Gizi	Status kesehatan pasien	Mengukur BB dan TB pasien	PPDS obgin	Timbangan dan meteran	Kategorik (1) < 18.5 (2) ≥ 18.5 dan < 25 (3) ≥ 25
3	Umur	Umur pada saat datang ke rumah sakit sesuai tanggal lahir yang tertera pada kartu identitas dalam satuan tahun	Anamnesis	PPDS Obgin	KTP	Kategorik (tahun) (1) 35-55 (2) 46-55 (3) > 55
4	Kornofsky	Penilaian status	Anamnesis	PPDS Obgin	Kornofsky	Kategori

No	Variabel	Definisi Operasional	Cara	Pengukur	Alat/Metode	Skala
.		performa pasien sebelum dilakukan kemoterapi			score	90% < 90%
5	Pendidikan	Pendidikan terakhir yang diperoleh dengan mengikuti kegiatan atau program pendidikan yang terstruktur serta terencana oleh badan pemerintahan misalnya melalui sekolah ataupun universitas	Anamnesis	PPDS Obgin	KTP	ordinal (1) SD (2) SMP (3) SMA (3) Perguruan Tinggi
6	Status perkawinan	Status perwakinan adalah status bagi mereka yang kawin sah secara hukum	Anamnesis	PPDS Obgin	KTP	kategorik (1) kawin (2) belum kawin
7.	Histopatologi	Diagnosa yang di buat berdasarkan hasil pemeriksaan biopsi serviks	Biopsi serviks	PPDS Obgin		Kategorik SCCK SCCNK ADC
8	Efek samping Kemoterapi	Efek yang di nilai setelah di lakukan kemoterapi 3 siklus	Anamnesis, pemeriksaan fisik dan penunjang	PPDS Obgin	Kriteria CTC	kategorik

No	Variabel	Definisi Operasional	Cara	Pengukur	Alat/Metode	Skala
9	Volume Reduksi	Volume tumor yang dinilai sebelum dilakukan kemoterapi dan di nilai kembali setelah kemoterapi 3 siklus	Diagnosa di tegakkan berdasarkan pemeriksaan Ct Scan setelah 3 siklus dengan Menggunakan kriteria RICEST	Radiologi	Ct Scan / Kriteria RECIST	kategorik (1) Makassar (2) Bugis (3)
10	Paritas	Jumlah atau banyaknya persalinan yang pernah dialami ibu baik lahir hidup maupun mati	Anamnesis	PPDS Obgin	Kuesioner	kategorik (1) Primi & Nullipara (2) Multiparitas
11	Respon terapi	Berdasarkan panduan RECIST ( <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> )	Radiologi	PPDS Obgin	CT Scan Whole Abdomen	kategorik (1) Complete Respon (2) Partial Response (3) Tidak ada respon (4) Progressive Respon