

**PERANAN KADAR PETANDA TUMOR ANTIGEN
SQUAMOUS CELL CARCINOMA DAN *CARCINO
EMBRYONIC ANTIGEN* DALAM MENILAI RESPON KLINIK
PADA KANKER SERVIKS STADIUM LANJUT YANG
DIBERIKAN KEMOTERAPI BLEOMYCIN, ONCOVIN,
MITOMYCIN-C,CISPLATIN**

Tesis

Sebagai Salah Satu Persyaratan untuk Mencapai Gelar Keahlian

Program Studi

Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran

Disusun dan diajukan oleh

TURAH

Kepada

PROGRAM PASCA SARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2008

TESIS

**PERANAN KADAR PETANDA TUMOR ANTIGEN *SQUAMOUS CELL*
CARSINOMA DAN *CARSINO EMBRYONIC* ANTIGEN DALAM
MENILAI RESPON KLINIK PADA KANKER SERVIKS STADIUM
LANJUT YANG DIBERIKAN KEMOTERAPI BLEOMYCIN, ONCOVIN,
MITOMYCIN-C, CISPLATIN**

Disusun dan diajukan oleh

TURAH

No Pokok : P 1507204062

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
pada tanggal 17 Juli 2008
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui
Komisi Pembimbing

Prof.Dr.dr.HA.Arifuddin Djuanna,SpOGK	Dr.dr.Syahrul Rauf,SpOGK
Ketua	Anggota

**Ketua Program Studi
Biomedik,**

**Direktur Program Pasca Sarjana
Universitas Hasanuddin,**

Prof.dr.Rosdiana Natsir,Ph.D

Prof.Dr.dr.Abdul Razak Thaha, M.Sc

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Turah
No Pokok : P1507204062
Program Studi : Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran

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

Makassar, 17 Juli 2008

Yang menyatakan

Turah

KATA PENGANTAR

Dengan memanjatkan puji syukur kehadirat Allah SWT, atas segala berkat , karunia serta perlindungan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini sebagaimana mestinya. Penulisan tesis ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan spesialis pada Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Gagasan yang melatari tajuk permasalahan pada penelitian ini timbul dari pengamatan penulis terhadap respon pengobatan kanker serviks dengan kemoterapi BOMP dengan mengamati petanda tumor antigen SCC dan CEA. Penulis bermaksud menyumbangkan beberapa informasi tentang manfaat regimen sitostatika BOMP sebagai regimen yang baru dalam mengobati kanker serviks.

Saya menyadari bahwa penulisan tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, baik isi maupun bahasanya, sehingga kritik dan saran yang membangun sangat saya harapkan demi perbaikan selanjutnya. Dalam kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih kepada Prof. Dr.dr. H.A.Arifuddin Djuanna, SpOG,K dan Dr.dr.Syahrul Rauf, SpOG,K masing-masing sebagai ketua komisi pembimbing dan anggota komisi pembimbing atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan penelitiannya sampai dengan penulisan tesis ini. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada Dr.dr. Burhanuddin

Bahar, MS Staf pengajar Program Pasca Sarjana dan jurusan Biostatistik Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin, yang telah membantu saya dalam pengolahan data dan analisis statistik. Terakhir kami sampaikan juga ucapan terima kasih kepada mereka yang namanya tidak tercantum tetapi telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Makassar, Januari 2008

TURAH

ABSTRAK

TURAH. Peranan kadar petanda tumor antigen *Squamous Cell Carcinoma* (SCC) dan *Carcino Embryonic Antigen* (CEA) dalam menilai respon klinik pada kanker serviks stadium lanjut yang diberikan kemoterapi Bleomycin, Oncovin, Mitomycin-Cisplatin (BOMP). (Dibimbing oleh A.Arifuddin Djuanna, Syahrul Rauf).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peranan kadar petanda tumor antigen *Squamous Cell Carcinoma* (SCC) dan *Carcino Embryonic Antigen* (CEA) dalam menilai respon klinik pada kanker serviks stadium lanjut yang diberikan kemoterapi *Bleomycin, oncovin, Mitomycin-c, Cisplatin* (BOMP). Penelitian dilakukan di beberapa rumah sakit pendidikan Bagian Obstetri dan Ginekologi FK Unhas, Makassar periode Maret 2006-Agustus 2007. Rancangan: pra eksperimental dengan $\alpha < 0,05$.

Subjek penelitian adalah penderita kanker serviks stadium lanjut yang mendapatkan kemoterapi BOMP. Dilakukan pemeriksaan kadar petanda tumor antigen SCC dan CEA sebelum dan sesudah kemoterapi dan dinilai respon klinik pada kanker serviks stadium lanjut yang diberikan kemoterapi BOMP. Analisis statistik dilakukan dengan uji t test dan *Wilcoxon signed rank test*

Terdapat 30 kasus dengan umur rata-rata 47,07 tahun, paritas = 4 (56,7%), stadium IIB (70,8%). Kadar antigen SCC sebelum pengobatan terendah 3,50 ng/ml, tertinggi 59,10 ng/ml, sesudah pengobatan terendah 0,50 ng/ml, tertinggi 13,90 ng/ml. Kadar CEA sebelum pengobatan terendah 0,88 ng/ml, tertinggi 58,50 ng/ml, sesudah pengobatan terendah 0,03 ng/ml, tertinggi 12,30 ng/ml. Dengan uji t test dan *Wilcoxon signed rank test* didapatkan hubungan yang bermakna sebelum dan sesudah pengobatan dimana nilai $p < 0,05$. Hasil perubahan klinik sesudah pengobatan terdapat pengecilan massa tumor. Didapatkan hubungan bermakna efek terapi terhadap petanda tumor antigen SCC dan massa tumor berdasarkan respon komplit dan parsial. Didapatkan 10% kasus dengan respon komplit dan 90% dengan respon parsial. Setelah kemoterapi BOMP 43,3% kasus *operable* dan 56,7% kasus *inoperable*.

Kata kunci: kanker serviks, kemoterapi BOMP, petanda tumor antigen SCC dan CEA.

ABSTRACT

TURAH. The role of tumor markers' (SCC antigen and CEA) levels in evaluating the clinical response of advanced stage cervical cancer to BOMP (Bleomycin, Oncovin, Mitomycin, Cisplatin) chemotherapy. (Supervised by A. Arifuddin Djuanna, Syahrul Rauf).

The aim of this study was to evaluate the role of tumor markers' (SCC antigen and CEA) levels in evaluating the clinical response of advanced stage cervical cancer to BOMP (Bleomycin, Oncovin, Mitomycin, Cisplatin) chemotherapy. The study was conducted at several teaching hospitals of Obstetrics and Gynecology Department of the Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, within the period of March 2006 to August 2007. Study design: pre-experimental with an $\alpha < 0.05$.

The subject of this study was advanced-stage cervical cancer patients who were given BOMP chemotherapy. We performed an examination of SCC antigen and CEA levels before and after chemotherapy; afterward, we evaluated the clinical response of advanced stage cervical cancer to BOMP chemotherapy. Statistical analysis was using t test and Wilcoxon signed rank test.

There were 30 cases with a mean age of 47.07 years old, parity of =4 (56.7%), stage IIB (70.8%). The lowest SCC antigen level before treatment was 3.50 ng/ml, the highest one was 59.10 ng/ml; whereas the lowest level after treatment was 0.50 ng/ml and the highest one was 13.90 ng/ml. The lowest CEA level before treatment was 0.88 ng/ml, the highest one was 58.50 ng/ml; whereas the lowest level after treatment was 0.03 ng/ml and the highest one was 12.30 ng/ml. By using t test and Wilcoxon signed rank test, there was a significant correlation between the levels before and after treatment ($p < 0.05$). Clinically, there was a reduction of tumor mass after treatment. There was a significant correlation the treatment response of tumor markers' SCC antigen dan tumor mass to complete response and partial response. After BOMP chemotherapy, There were 10% cases with a complete response and 90% cases with a partial response. there were 43.3% operable cases and 56.7% inoperable cases.

Keywords: cervical cancer, BOMP chemotherapy, SCC antigen and CEA, tumor marker

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman judul	i
Halaman pengajuan.....	ii
Halaman pengesahan.....	iii
Lembar pernyataan keaslian penelitian.....	iv
Kata pengantar.....	v
Abstrak	vii
Abstract	viii
Daftar isi.....	ix
Daftar tabel	xiii
Daftar gambar	xiv
Daftar Lampiran.....	xv
Daftar Singkatan.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN	
I.1. Latar belakang	1
I.2. Rumusan masalah	4
I.3. Tujuan penelitian	4
I.3.1. Tujuan umum.....	4
I.3.2. Tujuan khusus	5
I.4. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
II.1. Kanker serviks	6

II.1.1. Epidemiologi dan insiden	6
II.1.2. Etiologi dan patogenesis	7
II.1.3. Gejala Klinik	9
II.1.4. Penyebaran	9
II.1.5. Diagnosis	10
II.1.6. Klasifikasi histopatologi	10
II.1.7. Stadium Klinik	11
II.1.8. Pengobatan	12
II.1.8.1 Operatif	13
II.1.8.2. Radioterapi	13
II.1.8.3. Kemoterapi.....	13
II.1.9. Mekanisme kerja	16
II.2.Petanda tumor.....	17
II.2.1. Sintesis dan sekresi petanda tumor ...	17
II.2.2. Kegunaan petanda tumor	18
II.2.3. Metode penentuan kadar petanda tumor..	18
II.2.3.1. Tera radio imunologik	19
II.2.3.2. Tera immunospesifik enzimatik	19
II.2.4. Waktu pemeriksaan petanda tumor	19
II.2.5. Jenis petanda tumor	20
II.2.5.1. Antigen squamous cell carcinoma.....	21
II.2.5.2. Carcino embryonic antigen (CEA)...	22
II.3. Respon terapi.....	24

II.4. kerangka konsep.....	25
II.5. Hipotesis penelitian	26
II.6. Definisi operasional dan kriteria obyektif.....	27
BAB II METODOLOGI PENELITIAN	
III.1. Rancangan penelitian	29
III.2. Tempat penelitian.....	29
III.3. Populasi dan sampel penelitian.....	29
III.3.1. Populasi.....	29
III.3.2. Sampel Penelitian	30
III.3.3. Perkiraan besar sampel	31
III.3.4. Cara pengambilan sampel	31
III.4. Metode pengumpulan data.....	32
III.4.1. Alat dan bahan.....	32
III.4.2. Cara kerja	32
III.4.3. Teknik pemeriksaan antigen SCC	34
III.4.4. Teknik pemeriksaan CEA.....	34
III.5. Alur penelitian	36
III.6. Metode analisis dan penyajian data.....	37
III.7. Pengolahan dan analisis data.....	38
III.8. Aspek etis.....	38
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	
IV.1 Hasil.....	39

IV.2. Pembahasan	50
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	
V.1. Kesimpulan	56
V.2. Saran.....	57
DAFTAR PUSTAKA.....	58
LAMPIRAN	64

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Stadium klinik kanker serviks (sistem FIGO)1994.....	12
Tabel 2.	Jenis petanda tumor dan tahapannya.....	20
Tabel 3.	Distribusi karakteristik umum sampel penelitian.....	40
Tabel 4.	Perbandingan kadar antigen SCC sebelum dan sesudah pengobatan.....	41
Tabel 5.	Perbandingan kadar CEA sebelum dan sesudah pengobatan.....	42
Tabel 6.	Perbandingan kadar antigen SCC dan CEA sebelum dan sesudah pengobatan pada stadium IIA <i>bulky</i>	43
Tabel 7.	Perbandingan kadar antigen SCC dan CEA sebelum dan sesudah pengobatan pada stadium IIB.....	44
Tabel 8.	Perbandingan kadar antigen SCC dan CEA sebelum dan sesudah pengobatan pada stadium IIIA.....	45
Tabel 9.	Perbandingan kadar antigen SCC dan CEA sebelum dan sesudah pengobatan pada stadium IIIB.....	46
Tabel 10.	Perubahan klinik massa tumor sebelum dan sesudah pengobatan.....	46

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. kanker serviks	8
Gambar 2. Squamous cell carcinoma	11
Gambar 3. Setelah kemoterapi BOMP yang menjadi <i>operable</i>	47
Gambar 4. Respon terapi setelah pengobatan.....	47
Gambar 5. Efek terapi terhadap petanda tumor antigen SCC berdasarkan respon komplit dan parsial.....	48
Gambar 6. Efek terapi terhadap petanda tumor CEA berdasarkan respon komplit dan parsial.....	49
Gambar 7. Efek terapi terhadap massa tumor berdasarkan respon komplit dan parsial.....	50

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Medical consent.....	64
Lampiran 2. Surat persetujuan mengikuti penelitian	67
Lampiran 3. Formulir penelitian peranan kadar petanda tumor antigen SCC dan CEA dalam menilai respon klinik pada kanker serviks stadium lanjut yang diberikan kemoterapi BOMP	68
Lampiran 4. Komisi etik penelitian biomedis pada manusia FKUH.....	71
Lampiran 5. Tabel induk penelitian	72

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang / singkatan	Arti dan keterangan
SCC	Squamous Cell Carcinoma
CEA	Carcino Embryonic Antigene
PVB	Platinum (cisplatin), Vincristin, Bleomycin
BOMP	Bleomycin, Oncovin, Mitomycin C, platinum/cisplatin
HPV	Human Papilloma Virus
H SV-2	Herpes Simplex Virus tipe 2
SKK	Sambungan Skuamo Kolumner
NIS	Neoplasma Intraepitelial Serviks
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia
FIGO	Federation Internationale de Gynecologie et de Obstetrique
UICC	Union International Centre le Cancer
CCS	Cell Cycle Specific
CCNS	Cell Cycle - non Specific
TRI	Tera Radio Immunologik
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
KV	Koefisien variasi
Antigen TPS	Antigen Tissue Polypeptide Spesific
CA 125	Cancer Antigen 125

CA 19-9	Cancer Antign 19-9
CYFRA 21-1	Cytokeratin Fragment 21-1
MT	Massa tumor
ng	nanogram
ml	mililiter
cm	cintimeter

BAB I

PENDAHULUAN

I.I Latar belakang masalah

Kanker serviks masih merupakan masalah yang cukup besar di negara-negara sedang berkembang termasuk Indonesia karena insidens dan angka kematiannya yang tinggi.^{1,2} Data yang dikumpulkan dari 13 laboratorium Patologi Anatomi di Indonesia menunjukkan frekuensi kanker serviks tertinggi.² Data WHO menyebutkan kira-kira 230.000 wanita meninggal karena kanker serviks setiap tahunnya, 190.000 diantaranya terjadi di negara-negara sedang berkembang.^{3,4}

Amiruddin dkk (2002) melaporkan 234 kasus baru kanker serviks (50,9%) dari 460 kasus baru kanker ginekologi yang ditemukan dari periode Mei 1999 - November 2001 di beberapa rumah sakit di Makassar dan sebagian besar datang pada stadium lanjut.⁵

Respon pengobatan dengan sitostatika ini berkisar antara 19–50 %. Akhir – akhir ini tengah dikembangkan pemberian sitostatika pada karsinoma serviks mendahului terapi pembedahan atau terapi radiasi.⁶

Untuk kasus karsinoma serviks stadium lanjut maka terapi pilihan radioterapi yang diberikan secara kombinasi yaitu eksternal dan intrakaviter, terutama untuk karsinoma serviks stadium IIB sampai stadium IVA , sedang pada karsinoma serviks stadium IVB dimana sudah terjadi

metastasis jauh biasanya hanya diterapi kemoterapi atau kombinasi dengan radioterapi lokal.⁷

Regimen kemoterapi yang digunakan di Makassar untuk penanganan karsinoma serviks adalah kombinasi 3 obat yaitu Cisplatin, Vincristin dan Bleomycin (PVB) atau dengan kombinasi 4 obat yaitu Mitomycin – C , Vincristin, Bleomycin dan Cisplatin (BOMP).⁷ Kombinasi 4 obat kemoterapi ini (BOMP) digunakan pada kasus karsinoma serviks stadium lanjut terutama pada kasus dengan riwayat kegagalan kombinasi 3 obat kemoterapi (PVB).^{2,8}

Keberhasilan penanggulangan kanker serviks dengan pemeriksaan apusan pap's smear, namun tidak menghentikan penyelidikan untuk terus berupaya menemukan metode pemeriksaan lain, diantaranya petanda tumor. Petanda tumor yang digunakan untuk kanker serviks adalah antigen SCC dan CEA.⁸ Keberhasilan Kato, dkk menemukan antigen *Squamous Cell Carcinoma Associated* pada tahun 1977 langsung dari kanker serviks, diharapkan dapat bermanfaat.⁹

Sel kanker mengalami 3 tahapan proses, yaitu proses proliferasi, diferensiasi dan degradasi. Selama proses tersebut, sel kanker akan menghasilkan petanda tumor yang sesuai dengan tahapannya. Untuk antigen CEA berada pada tahapan diferensiasi.¹⁰

CEA ditemukan pertama kali oleh Gold pada penyakit adenokarsinoma kolon. Sebaran peningkatan kadar CEA pada neoplasma ginekologi, yaitu kanker serviks 53%, neoplasma ovarium ganas 46%,

kanker endometrium 37% dan neoplasma ginekologik jinak 18%. Peningkatan kadar CEA dapat menjadi indikator adanya kegagalan pengobatan atau penyakit berlangsung progresif atau telah terjadi metastasis. Karena itu penting untuk dilakukan pemeriksaan kadar petanda tumor CEA pada penderita kanker serviks stadium lanjut.¹¹

Penelitian di Makassar tentang evaluasi kadar petanda tumor antigen SCC dalam menilai respon kemoterapi terhadap penderita kanker serviks stadium lanjut oleh Nawir N. Pada penelitian tersebut digunakan 3 obat kemoterapi yaitu PVB. Didapatkan hasil terdapat hubungan yang bermakna antara petanda tumor antigen SCC sebelum dan sesudah pemberian kemoterapi dan terdapat peningkatan kadar petanda tumor antigen SCC pada kanker serviks stadium lanjut.¹²

Peneliti yang dilakukan oleh Samad A tentang penilaian kadar petanda tumor antigen SCC dan CEA pada kanker serviks. Mendapatkan kecenderungan peningkatan kadar petanda tumor baik antigen SCC maupun CEA dengan meningkatnya stadium kanker serviks, kadar petanda tumor yang meningkat diatas nilai normal, baik untuk antigen SCC maupun CEA pada umumnya terjadi pada stadium lanjut pada penderita kanker serviks.¹³

Penelitian yang dilakukan oleh Dappi RR yaitu peranan petanda tumor antigen SCC dalam menilai respon kemoterapi MVBC pada karsinoma serviks stadium lanjut, didapatkan hasil terdapat hubungan yang bermakna antara petanda tumor antigen SCC sebelum dan sesudah

kemoterapi dan terdapat peningkatan kadar petanda tumor antigen SCC pada kanker serviks stadium lanjut.¹⁴

1.2. Rumusan masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah diatas dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut :

Bagaimana peranan kadar petanda tumor antigen SCC dan CEA dalam menilai respon klinik pada kanker serviks stadium lanjut yang diberikan kemoterapi BOMP ?

1.3. Tujuan penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Menilai peranan kadar petanda tumor antigen SCC dan CEA dalam menilai respon klinik pada kanker serviks stadium lanjut yang diberikan kemoterapi BOMP .

1.3.2. Tujuan khusus :

1.3.2.1. Menentukan kadar petanda tumor antigen SCC dan CEA sebelum kemoterapi BOMP pada kanker serviks stadium lanjut.

1.3.2.2. Menentukan kadar petanda tumor antigen SCC dan CEA sesudah kemoterapi BOMP pada kanker serviks stadium lanjut.

- 1.3.2.3. Membandingkan kadar petanda tumor antigen SCC dan CEA sebelum dan sesudah kemoterapi BOMP pada kanker servik stadium lanjut.
- 1.3.2.4. Membandingkan hasil kadar petanda tumor antigen SCC dan CEA sesudah kemoterapi BOMP dengan respon klinik pada kanker servik stadium lanjut.

1.4. Manfaat penelitian

- 1.4.1. Memberikan informasi tentang kadar petanda tumor antigen SCC dan CEA dalam menilai respon klinik pada kanker serviks stadium lanjut yang diberikan kemoterapi BOMP .
- 1.4.2. Memberikan informasi tentang manfaat kadar petanda tumor SCC dan CEA serta respon klinik pada kanker serviks stadium lanjut serta kemungkinan penerapannya di Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
- 1.4.3. Memberikan data dasar dan acuan pada penelitian selanjutnya, tentang aspek imunologi petanda tumor serologik lainnya dalam menilai respon kemoterapi pada penderita kanker serviks.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Kanker serviks

II.1.1. Epidemiologi dan insiden

Kanker serviks masih menjadi penyebab utama kematian penderita tumor ganas pada wanita di seluruh dunia.¹⁵ Di Amerika Serikat pada tahun 2001 ada 13.000 kasus baru kanker serviks dan 4.100 kematian akibat kanker serviks.¹⁶ Insiden kanker serviks di Amerika Serikat ditemukan dua kali lebih sering pada wanita kulit hitam dibanding dengan wanita kulit putih.¹⁷

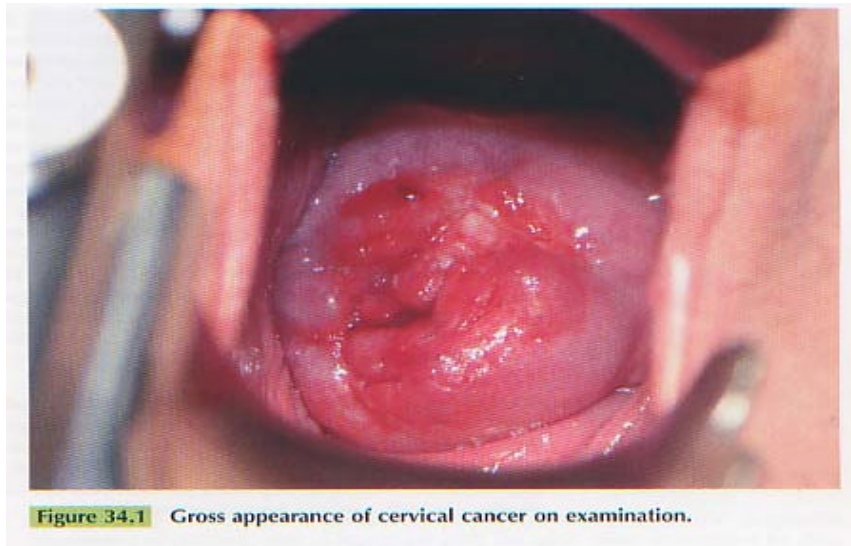
Berdasarkan data dari Departemen Kesehatan, jumlah penderita kanker di Indonesia diperkirakan 90 – 100 kasus baru diantara 100.000 penduduk pertahunnya atau sekitar 180.000 kasus baru pertahunnya dimana kanker serviks menempati urutan pertama dari kanker ginekologi.¹⁸⁻²⁰

Kanker serviks merupakan 11 % dari semua kasus kanker pada wanita dan 66% dari semua kanker genital pada wanita. Data di rumah sakit dr. Sardjito Yogyakarta dari tahun 1998-1999 menunjukkan perubahan gambaran data kanker serviks sebelumnya. Insiden adenokarsinoma serviks meningkat sampai 19,9 % sedangkan karsinoma sel skuamosa mengalami penurunan menjadi 77,3 %.²¹

II.1.2. Etiologi dan Patogenesis

Sebab langsung dari kanker serviks belum diketahui.²² Ada bukti kuat kejadiannya mempunyai hubungan erat dengan sejumlah faktor ekstrinsik. Diantaranya yang penting yaitu insiden lebih tinggi pada mereka yang kawin dari pada yang tidak kawin, terutama pada gadis yang koitus pertama dialami pada usia amat muda (kurang 16 tahun).^{22,23} Insiden meningkat dengan tingginya paritas, jarak persalinan yang terlampau dekat.^{16,22} Hubungan seksual yang sering berganti-ganti pasangan, sosial ekonomi rendah, kebiasaan merokok.²²⁻²⁵ Sering ditemukan pada wanita yang mengalami infeksi HPV (*human papilloma virus*) tipe 16 dan 18, ditemukan juga pada wanita yang terinfeksi HSV-2 (*herpes simplex virus- 2*).²⁶⁻²⁸

Serviks mempunyai 2 jenis epitel yaitu epitel kolumner dan epitel skuamosa, yang dipisahkan oleh sambungan skuamo kolumner (SSK). Pada perkembangan, epitel kolumner akan digantikan oleh epitel skuamosa baru. Proses pergantian epitel kolumner oleh epitel skuamosa disebut proses metaplasia. Proses terjadinya kanker serviks sangat erat hubungannya dengan proses metaplasia.²⁹



Gambar 1. Kanker Serviks
Dikutip dari kepustakaan 16

Kanker serviks uteri 95% terdiri dari karsinoma sel skuamosa dan sisanya merupakan adenokarsinoma dan jenis kanker lain. Hampir seluruh kanker serviks uteri didahului derajat pertumbuhan prakanker yaitu displasia dan karsinoma in situ. Pada masa dinamis dengan pengaruh faktor – faktor pencetus dapat terjadi perubahan atipik , yang secara klinik disebut NIS.³⁰

NIS bila tidak ditanggulangi dengan baik akan dapat berlanjut menjadi karsinoma invasif. Sedangkan displasia berat dan karsinoma in situ sebanyak 75%, kira – kira diperlukan waktu 3 sampai 10 tahun dari karsinoma in situ menjadi karsinoma invasif. Perkembangan dari displasia ringan menjadi karsinoma in situ kira – kira 5 tahun, dari displasia sedang 3 tahun, dan dari displasia berat 1 tahun. Belum ditemukan patokan meramalkan NIS mana yang berkembang dan mana yang tidak.³⁰

II.1.3. Gejala Klinik

Gejala awal dari kanker serviks adalah keputihan, perdarahan dan getah yang keluar dari vagina.³¹ Gejala klasik adalah intermiten yaitu perdarahan setelah sanggama.³¹⁻³³ Gejala lanjut yaitu rasa nyeri akibat infiltrasi tumor ke serabut saraf. Gejala yang lain berupa disuri, hematuri, perdarahan spontan pervaginam saat defekasi atau obstruksi kandung kemih.^{31,33}

II.1.4. Penyebaran

Penyebaran yang utama ialah invasi langsung ke dalam jaringan dan secara limfogen. Penyebaran melalui pembuluh limfe ke kelenjar pada ligamentum latum, daerah iliaka, daerah obturatorium, parasakral dan paraaortik. Dengan berlanjutnya proses tumor, makin banyak pula kelenjar limfe yang terkena. Penyebaran langsung dapat pula terjadi di 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.³⁴

Penyebaran secara hematogen jarang terjadi pada stadium awal. Pada kanker serviks lanjut dapat menyebar ke paru-paru dan tulang khususnya pada vertebra. Sangat jarang penyebaran ke hati, otak dan kulit.³⁵

II.1.5. Diagnosis

Diagnosis kanker serviks ditegakkan berdasarkan atas dasar anamnesis, pemeriksaan fisik 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.¹¹

II.1.6. Klasifikasi Histopatologi

Secara histopatologi kanker serviks terdiri dari beberapa jenis, paling sering ditemukan jenis karsinoma sel skuamosa sekitar 80 – 95% , sedang jenis adenokarsinoma ditemukan 10 – 15%.⁷ Beberapa tipe lain yang sangat jarang ditemukan adalah karsinoma *glassy cell* , karsinoma adenoskuamosa dan karsinoma adenoid kistik.³⁶

Karsinoma sel skuamosa terjadi pada SSK dan hampir seluruhnya tanpa keratinisasi. Hal ini disebabkan epitel berlapis serviks dan epitel torak selapis endoserviks merupakan epitel yang tidak berkeratin. Sel tumor bentuk pleiomorf, rasio inti sitoplasma meninggi. Secara makroskopik pada tingkat lanjut dapat ditemukan bentuk yang khas menyerupai bunga kubis dikenal sebagai bentuk eksofitik dan juga ditemukan adanya ulkus. Berdasarkan derajat diferensiasi sel dibagi dalam 3 jenis yaitu diferensiasi baik, diferensiasi sedang dan diferensiasi buruk.³⁷

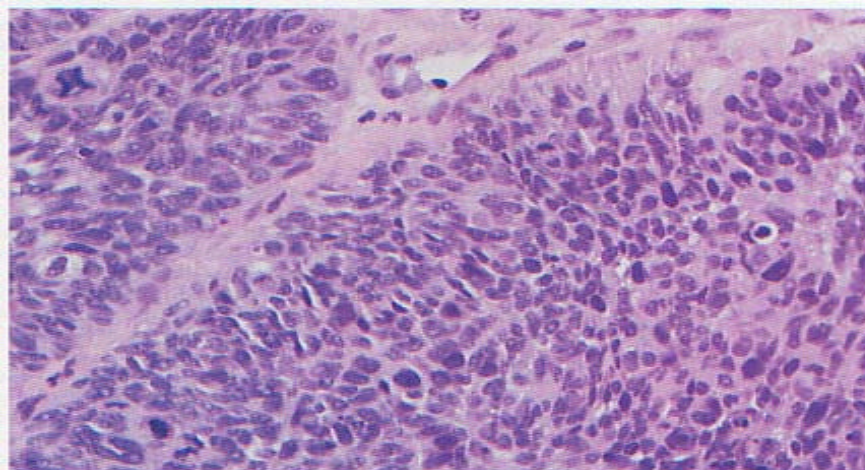


Figure 34.4 Invasive squamous cell carcinoma, large cell nonkeratinizing type. Tumor cells form irregular nests and have abundant eosinophilic cytoplasm and distinct cell borders indicative of squamous differentiation.

Gambar 2. Squamous Cell Carcinoma

Dikutip dari kepustakaan 16

Adenokarsinoma berasal dari 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, besar, ireguler dan eosinofilik. Sel tumor telah menembus membrane basalis dan menginfiltrasi stroma sekitarnya, struktur tersebut berdiferensiasi baik. Diferensiasi jelek dimana struktur kelenjar sama sekali tidak teratur sehingga sulit menentukan jenisnya.³⁷

II.1.7. 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).¹⁶

Tabel I. Stadium Klinik Kanker Serviks (Sistem FIGO) 1994

Stadium 0	Karsinoma in situ Intraepitel karsinoma (NIS 3)
Stadium I	Karsinoma terbatas pada serviks (terlibatnya korpus uteri dapat diabaikan)
IA	Diagnosis ditegakkan berdasarkan pemeriksaan mikroskopis (invasi stroma dini)
IA1	Kedalaman invasi = 3 mm, diameter lesi = 7 mm
IA2	Kedalaman invasi > 3 mm dan = 5 mm , diameter lesi = 7 mm
IB	Secara klinik lesi terlihat terbatas pada serviks atau lesi lebih besar dari IA
IB1	Ukuran lesi = 4cm
IB2	Ukuran lesi > 4 cm
Stadium II	Karsinoma meluas keluar uterus, tetapi belum mencapai dinding panggul atau belum mencapai 1/3 distal vagina
IIA	Proses belum mencapai parametrium
IIB	Telah mencapai parametrium
Stadium III	Proses mencapai 1/3 distal vagina, atau telah mengganggu fungsi ginjal atau ditemukan hidronefrosis
IIIA	Telah mencapai 1/3 distal vagina, belum mencapai dinding panggul
IIIB	Telah mencapai dinding panggul atau telah terdapat kelainan fungsi ginjal dan / hidronefrosis
Stadium IV	Karsinoma meluas keluar rongga panggul, atau secara klinis meliputi mukosa kandung kemih atau rektum
IVA	Proses telah mencapai organ lain , vesika urinaria dan rektum, hasil biopsi dari organ positif
IVB	Telah terjadi metastasis jauh

II.1.8. Pengobatan

Prinsip pengobatan karsinoma serviks adalah mengobati lesi primer dan tempat-tempat penyebarannya. Pengobatan utama kanker serviks adalah operasi, radioterapi dan kemoterapi atau gabungan ketiganya tergantung pada luas dan stadium penyakit. Pada karsinoma

serviks stadium lanjut kemoterapi dan radioterapi merupakan pengobatan yang utama. Pilihan pengobatan tergantung pada kondisi penderita serta tenaga dan fasilitas yang tersedia.³⁷

II.1.8.1. Operatif

Pembedahan terbatas untuk pasien karsinoma serviks stadium I dan IIA.³² Histerektomi total pada stadium A1 dan IA2 bila fungsi organ tidak diperlukan lagi sekaligus pengangkatan puncak vagina. Histerektomi radikal dan limfadenektomi pelvis bilateral dilakukan pada stadium B dan IIA.⁸

II.1.8.2. Radioterapi

Radioterapi dapat diberikan pada semua stadium.³⁸ Untuk 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 atau dengan kombinasi radioterapi lokal.³⁹

II.1.8.3. Kemoterapi

Pemberian obat sitostatika untuk mengecilkan tumor sebelum operasi atau radiasi disebut *neoadjuvant chemotherapy/ radiotherapy*.^{38,39}

Kemoterapi diharapkan memiliki toksisitas selektif artinya menghancurkan sel kanker tanpa merusak sel jaringan normal. Pada

umumnya antineoplastik menekan sel pertumbuhan atau proliferasi sel dan menimbulkan toksisitas, karena menghambat pembelahan sel normal yang proliferasinya cepat misalnya sumsum tulang, epitel germinativum, mukosa saluran cerna, folikel rambut dan jaringan limfosit. Terapi hanya dapat dikatakan berhasil baik, bila dosis yang digunakan dapat mematikan sel tumor yang ganas dan tidak terlalu mengganggu sel normal yang berproliferasi.⁴⁰

Kemoterapi kombinasi yang digunakan pada penelitian ini terdiri dari mitomycin-C 20 mg/m², vincristin 0,5 mg/m², bleomycin 30 UI dan cisplatin 50 mg/m² (BOMP).

1. Mitomycin - C

Mitomycin – C adalah jenis antibiotik yang diisolasi dari *streptomyces caespitosu*.^{41,42} Mitomycin –C adalah *alkylating agent*, menghambat sintesis dan fungsi DNA. Mitomycin - C merupakan kemoterapi yang *cell cycle phase-nonspesifik*.⁴³ Dosis yang dianjurkan untuk pemakaian Mitomycin –C sebagai terapi tunggal adalah 20 mg/m² diberikan IV 6–8 minggu, dan sebagai kemoterapi kombinasi 10 mg/m².⁴³

Efek samping dan efek toksik yang dapat terjadi yaitu supresi sumsum tulang antara lain platelets, leukosit dan eritrosit, myelosupresi, anemia. Efek pada gastrointestinal yaitu mual, muntah, anoreksia, stomatitis. Efek pada ginjal terjadi peningkatan serum BUN dan kreatinin. Anemia mikroangiopati hemolitik dengan gagal ginjal yang progresif

(*hemolytic-uremic syndrome*) dan dekompensasi kardiopulmoner. Alopesia dapat terjadi pada pemberian terapi Mitomycin – C.^{42,43}

2. Vincristin

Vincristin merupakan alkaloid murni dari tanaman *vinca rosea*. Vincristin sering digunakan dalam kombinasi dengan antikanker lain karena jarang menyebabkan depresi hematologik, bila digunakan sebagai obat tunggal cepat menimbulkan relaps.⁴⁰

Efek samping khusus ialah menyangkut sistem saraf. Gangguan saraf otonom dapat berupa konstipasi dan nyeri abdominal. Gangguan saraf otak berupa ptosis diploopia dan *paralysis abducens*. Alopesia terjadi pada lebih dari 20% pasien, sedangkan mual dan muntah jarang terjadi. Toksisitas ini meningkat pada gangguan fungsi hati.⁴⁰

3. Bleomycin

Bleomycin merupakan sekelompok glukopeptida yang dihasilkan dari *streptomyces verticillus*.^{40,41,43} Bleomycin menghambat sintesis DNA, kemungkinan juga RNA dan sintesis protein, merupakan kemoterapi yang *cell cycle phase-specific*. Dosis yang digunakan 30 mg kombinasi dengan cisplatin secara intravena. Dosis 15 – 30 mg/m² secara intramuskular.^{41,43}

Efek samping dan efek toksik yaitu toksik paru, pneumonitis sampai fibrosis paru. Efek pada kulit berupa hiperpigmentasi, eritema, rash, pruritus. Efek pada gastrointestinal adalah mual, muntah, dan anoreksia. Alopesia terjadi pada pemberian bleomycin dan juga terjadi reaksi anafilaksis.⁴³

4. Cisplatin

Cisplatin adalah sitostatika *nonalkylating* , merupakan antitumor yang paling poten dalam penggunaan klinis. Cisplatin bekerja dengan menghambat sintesis DNA dengan melepaskan atom klorin kemudian berikatan dengan DNA, RNA. Dosis cisplatin berbeda tiap peneliti yaitu antara 40 – 75 mg/m².⁴⁴

Efek samping dan efek toksik cisplatin yaitu reaksi anafilaksis hipersensitivitas antara lain takikardi, wheezing, hipotensi dan edema muka. Efek lainnya mual, muntah, nefrotoksik, ototoksik, neurotoksik, hepatotoksik dan supresi sumsum tulang.^{43,44}

II.1.9. Mekanisme kerja (hubungan kerja antikanker dengan siklus sel)

Sel tumor dapat berada dalam 3 keadaan : (1) yang sedang membelah (siklus proliferasi) ;(2) yang dalam keadaan istirahat (tidak membelah ,Go) ;(3) yang secara permanen tidak membelah. Sel tumor yang sedang membelah terdapat dalam beberapa fase yaitu fase mitosis (M), pascamitosis (G1), fase sintesis DNA (fase S), fase pramitosis (G2). Jadi yang menambah jumlah sel kanker ialah sel yang dalam siklus proliferasi dan dalam fase Go.⁴⁰

Ditinjau dari siklus sel , obat dapat digolongkan dalam 2 golongan yaitu yang memperlihatkan toksisitas selektif terhadap fase-fase tertentu

dari siklus sel (*cell cycle specific/CCS*) dan zat *cell cycle – nonspecific* (CCNS).⁴⁰

II.2. Petanda tumor

Dalam menangani kanker serviks kita sering dihadapkan pada berbagai tantangan antara lain kesulitan memantau respon pengobatan, khususnya untuk dapat mendeteksi secara dini keadaan residif. Telah banyak penelitian dilakukan sebagai upaya mengatasi masalah tersebut, antara lain dengan penemuan petanda tumor.¹¹

Petanda tumor adalah zat-zat yang secara khusus diproduksi oleh sel kanker dan dilepaskan ke dalam darah atau cairan tubuh dalam jumlah yang dapat dideteksi. Antigen sebagai petanda tumor ini dapat diukur dengan pemeriksaan imunologik dan secara hipotetik kadarnya sebanding dengan populasi sel ganas atau besarnya massa tumor. Sampai batas tertentu , petanda tumor ini dapat dipakai untuk penapis diagnosis, penentuan prognosis , penentuan stadium dan klasifikasi tumor.⁴⁵

II.2.1. Sintesis dan sekresi petanda tumor

Petanda tumor merupakan produk sel-sel tubuh sebagai respons terhadap proses keganasan. Setelah disintesis dan diproduksi, petanda tumor ini akan dilepaskan ke dalam peredaran darah, cairan dan jaringan tubuh sehingga secara kuantitatif (biokimiawi maupun imuno kimiawi) kadar dapat diperiksa.⁹

II.2.2. Kegunaan petanda tumor

Dengan perkembangan metodologi pemeriksaan dan makin spesifiknya antibodi monoklonal yang dipakai, dewasa ini telah banyak petanda tumor yang ditemukan. Petanda tumor ini dapat digunakan untuk:⁹

1. deteksi dini atau uji saring untuk kanker primer
2. diagnosis
3. menentukan tingkat keganasan sebelum dilakukan terapi
4. deteksi adanya kekambuhan dan metastasis
5. evaluasi prognosis
6. pemantauan respons terhadap terapi.

II.2.3. Metode penentuan kadar petanda tumor

Pada umumnya petanda tumor merupakan suatu protein yang oleh sifatnya dapat ditentukan dengan metode reaksi secara imunologik. Prinsip dasar pemeriksaan ini adalah reaksi antara antigen dan antibodi. Beberapa pemeriksaan imunodiagnostik petanda tumor seperti imunodifusi berganda, imunodifusi radial serta imunoelektroforesis telah mulai ditinggalkan karena dianggap kurang peka. Saat ini telah dikembangkan suatu metode yang lebih sensitif dan spesifik yaitu penentuan secara reaksi imunologik bertanda.¹⁴

II.2.3.1. Tera Radio Imunologik (TRI)

Teknik ini mula-mula digunakan untuk pemeriksaan hormon, tetapi kemudian dikembangkan untuk pemeriksaan antigen kanker. Tera radio imunologik mempunyai beberapa keuntungan bila dibandingkan dengan teknik lain, yaitu lebih sensitif dan spesifik serta dapat mengukur material dari jenis yang beraneka ragam. Tetapi penggunaan TRI harus dilakukan dengan hati-hati mengingat digunakannya radioaktif yang dapat menimbulkan radiasi terhadap pemeriksa.¹²

II.2.3.2. Tera Imunospesifik Enzimatik (ELISA)

Teknik pemeriksaan ini juga berdasarkan tera imunologik berlabel. Cara pemeriksaan sama dengan TRI, hanya menggunakan enzim sebagai labelnya sehingga memberikan beberapa keuntungan, yaitu :1) tidak menimbulkan bahaya reaksi terhadap pemeriksa, 2) relatif lebih murah dan mudah, 3) peralatan yang diperlukan sangat minimal, 4) waktu pemeriksaan lebih singkat.¹²

II.2.4. Waktu pemeriksaan petanda tumor

Untuk memperoleh hasil optimal pada penggunaan petanda tumor, maka pemeriksaan harus ditentukan tepat waktu secara klinis dan diperiksa dengan memakai metode yang mempunyai *koefisien variasi* (KV) yang cukup kecil, sehingga pada waktu diagnosis maupun pemantauan terapi, dimana diperlukan pemeriksaan secara seri, dapat diandalkan artinya kenaikan atau penurunan hasil dapat menggambarkan

keberhasilan terapi atau menunjukkan adanya kekambuhan dan bukan karena variasi hasil pemeriksaan itu sendiri.⁹

Pemeriksaan pertama harus dilakukan sebelum operasi atau sebelum terapi dimulai dan pemeriksaan berikutnya harus dilakukan sebelum penderita meninggalkan rumah sakit. Sebab penanganan selanjutnya tergantung dari hasil pemeriksaan ini.⁹

II.2.5. Jenis petanda tumor

Terdapat berbagai petanda tumor yang bersifat spesifik dan dipergunakan secara luas di bidang onkologi ginekologi. Petanda tumor non spesifik adalah zat-zat yang dapat diproduksi oleh berbagai jenis tumor yang berlainan. Sedangkan petanda tumor spesifik hanya diproduksi oleh satu jenis tumor. Beberapa jenis petanda tumor yang telah berhasil dikenali dapat dilihat pada tabel 2.^{9,11,12,14}

Tabel 2 . Jenis petanda tumor dan tahapannya¹⁴

Tahapan Proses	Petanda Tumor
Proliferasi	Antigen TPS
Diferensiasi	CEA, AFP, CA 125, CA 19-9, Antigen SCC
Degradasi	CYFRA 21-1

Keterangan :

Antigen TPS

= *Antigen Tissue Polypeptide Spesifik*

CEA

= *Carcino Embryonic Antigen*

CA 125

= *Cancer Antigen 125*

CA 19-9

= *Cancer Antigen 19-9*

Antigen SCC

= *Antigen Squamous Cell Carcinoma*

CYFRA 21-1

= *Cytokeratin Fragment 21 -1*

II.2.5.1. Antigen Squamous Cell Carcinoma (SCC)

Petanda ganas telah lama dimanfaatkan pada penanganan kanker ginekologik. Diantaranya adalah beta HCG untuk penyakit trofoblas ganas dan alfa fetoprotein untuk kanker kantung telur (*yolk sac*) dan disgerminoma.⁴⁶

Pada tahun 1977, antigen SCC secara langsung ditemukan dari kanker serviks yang merupakan molekul glikoprotein dengan berat molekul 48.000 dalton. Dengan pewarnaan imunoperoksidase, antigen SCC dijumpai pada sitoplasma dan membran sel kanker serviks. Namun demikian didapatkan juga intensitas rendah pada jaringan serviks yang normal. Dengan teknik pewarnaan imunoperoksidase intensitas kandungan antigen SCC berbeda-beda menurut jenis histopatologi kanker serviks. Kenyataan ini menimbulkan dugaan adanya perbedaan tingkat sekresi diantara masing-masing jenis histopatologi kanker serviks.⁹

Antigen SCC mencapai sirkulasi darah dengan cara sekresi keruntuhan sel. Metabolisme antigen SCC terjadi di hati sehingga merusak faal hati, sehingga perlu juga diperhitungkan dalam menilai kadar petanda tumor ini. Antigen SCC adalah petanda tumor yang merupakan subfraksi kompleks *TA-4* antigen. Karsinoma sel skuamosa merupakan jenis kanker serviks yang terbanyak dijumpai dan dalam perkembangannya menghasilkan antigen SCC. Tinggi rendahnya kadar antigen SCC pada penderita kanker serviks, ada hubungannya dengan aktifitas sel-sel kanker dan jenis kanker dengan pertandukan atau tanpa

pertandakan sehingga antigen SCC dapat pula dipakai sebagai suatu petanda tumor.⁴⁶

Antigen SCC bermanfaat untuk diagnosis karsinoma sel skuamosa dari serviks, juga untuk menilai perluasan penyakit dan pemantauan setelah pengobatan. Pada kejadian residif, pengukuran secara serial kadar serum antigen SCC menunjukkan kenaikan titer mendahului gejala klinik 1 -24 jam.^{46,47}

Kadar antigen SCC meningkat hampir pada semua kanker serviks. Pada stadium lanjut, kadar antigen SCC meningkat terutama pada jenis sel skuamosa dengan pertandakan. Ada kecenderungan dengan semakin buruknya derajat diferensiasi mempunyai hubungan dengan semakin tingginya kadar antigen SCC.⁴⁷

Berbagai penelitian mendapatkan nilai normal antigen SCC atau nilai batas normal (cut off) adalah 2,5 ng/ml.⁴⁷

II.2.5.2. *Carcino Embryonic Antigen (CEA)*

Petanda tumor ini mulai dipublikasikan pada tahun 1965 oleh Gold dan Freedman adalah merupakan glikoprotein dengan berat molekul 180.000-200.000 dalton. Oleh kandungan karbohidrat yang tinggi (lebih dari 70%), CEA dapat larut dalam asam perkhlorat dan dapat diisolasi dari berbagai macam kanker, terutama yang berasal dari traktus gastrointestinal. CEA ditemukan pada jaringan intestinal janin dan dalam jumlah yang kecil ditemukan pada jaringan intestinal orang dewasa sehat.^{11,13,44,45}

CEA dilepas oleh beberapa jenis sel kanker dan memasuki sirkulasi darah serta cairan tubuh lainnya sehingga terjadi peningkatan kadarnya ditempat tersebut. Peningkatan kadar CEA dalam darah juga ditemukan pada kasus bukan keganasan, seperti sirosis hepatis dan penyakit radang panggul. Pada 95% orang dewasa sehat, kadarnya tidak melebihi 2,5 ng/ml, kadar ini merupakan batas yang dianggap normal.^{11,13,44}

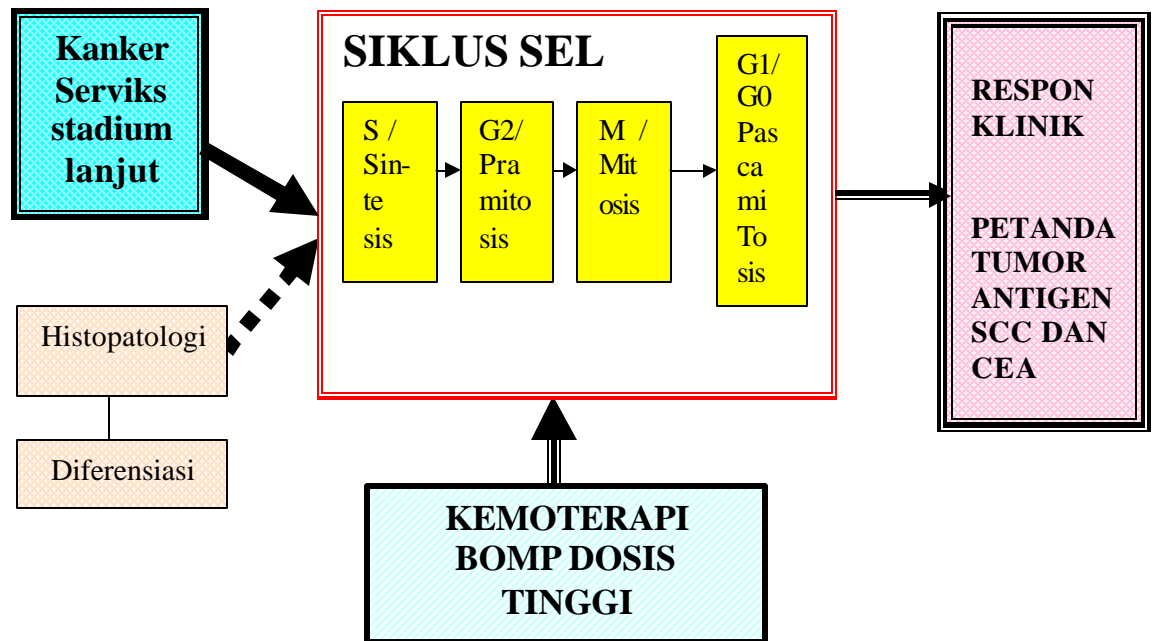
Pemeriksaan kadar CEA pada kanker serviks sebelum pengobatan, mempunyai manfaat dalam memperkirakan perjalanan penyakit. Beberapa hal yang menjadi alasan adalah penderita dengan kanker stadium lanjut yang progresif, mempunyai kadar CEA lebih tinggi dibanding pada penderita kanker stadium dini. Penderita dengan kadar CEA sebelum pengobatan lebih dari 5 ng/ml, mempunyai prognosis yang buruk dibanding dengan penderita pada stadium kanker yang sama, tetapi kadar CEA dibawah 5 ng/ml.^{11,13}

Penderita kanker serviks stadium I dengan kadar CEA yang tinggi, memperlihatkan kemungkinan residif sebanyak 50%, tetapi bila kadar CEA normal, kemungkinan residif 10%. Pada 40% penderita kanker serviks stadium I B dengan kadar diatas 5 ng/ml, ternyata kanker telah mengalami metastasis ke kelenjar paraaorta. Dengan demikian, pengukuran kadar CEA sebelum pengobatan dapat memperkirakan perjalanan penyakit, serta bermanfaat dalam meramalkan respon terapi.^{13,44}

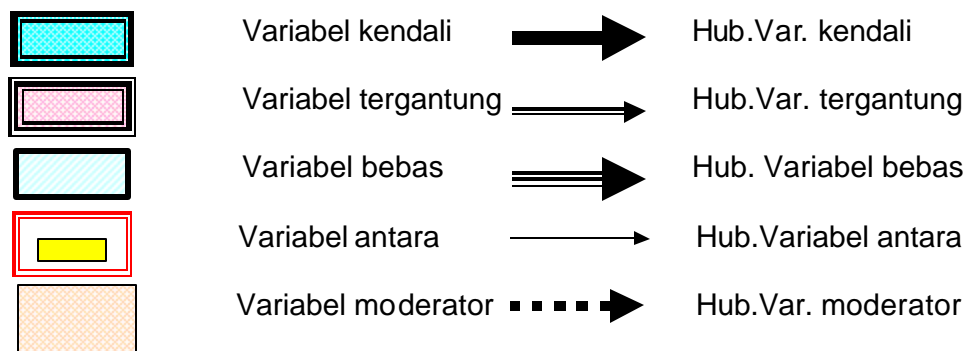
II.3. Respon terapi

Respon terapi dinilai berdasarkan kriteria WHO sesuai pemeriksaan histopatologi yaitu respon komplit, respon parsial, tidak ada respon dan progresif. Respon komplit didefinisikan sebagai hilangnya semua sel-sel kanker. Respon parsial adalah berkurangnya penyakit kanker = 50% dari sebelum pengobatan. Tidak ada respon adalah berkurangnya penyakit kanker < 50% atau terjadi peningkatan pertumbuhan = 25% sebelum pengobatan. Progresif adalah bertambahnya pertumbuhan kanker = 25% sebelum pengobatan.⁴⁸

II. 4. KERANGKA KONSEP



Keterangan :



Variabel penelitian

1. Variabel bebas : Kanker serviks yang diberikan kemoterapi
2. Variabel tergantung : Petanda tumor antigen SCC dan CEA
Respon klinik
3. Variabel antara : Siklus sel
4. Variabel kendali : Stadium kanker serviks
5. Variabel moderator : Diferensiasi
Histopatologi

II.5. Hipotesis penelitian

1. Terdapat penurunan kadar petanda tumor antigen SCC dan CEA setelah pemberian kemoterapi BOMP pada kanker serviks stadium lanjut.
2. Terdapat perubahan klinik dengan pengecilan massa tumor setelah pemberian kemoterapi BOMP.
3. Pemeriksaan kadar petanda tumor antigen SCC dan CEA lebih efektif dalam menilai respon kemoterapi BOMP pada kanker serviks stadium lanjut.

II.6. Definisi operasional dan kriteria obyektif

1. Kanker serviks: suatu penyakit dengan ditemukannya sel-sel ganas pada serviks yang dipastikan dengan pemeriksaan histopatologik. Pemeriksaan dan penilaian histopatologik dilakukan oleh ahli Patologi Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
2. Petanda tumor: zat yang diproduksi oleh sel kanker dan dilepaskan ke dalam darah atau cairan tubuh berfungsi sebagai sumber isyarat adanya keganasan. Pemeriksaan dan penilaian petanda tumor dilakukan oleh ahli Patologi Klinik di laboratorium Prodia.
 - Antigen SCC: petanda tumor yang merupakan subfraksi TA-4 antigen yang dihasilkan oleh kanker serviks. Kadar antigen SCC diukur dengan menggunakan metode pemeriksaan ELISA, dikatakan abnormal jika kadarnya lebih dari 2,5 ng/ml.
 - CEA: petanda tumor yang merupakan glikoprotein berbobot molekul 200 kd, yang terdapat pada permukaan membran sel dan dalam keadaan normal ditemukan pada jaringan embrional. Kadar CEA diukur dengan menggunakan metode pemeriksaan ELISA, dikatakan abnormal bila kadarnya lebih dari 5 ng/ml.

3. Stadium kanker serviks: stadium klinik yang ditetapkan berdasarkan FIGO 1994 dan penentuan stadium dilakukan oleh konsulen sub bagian onkologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
4. Respon terapi: gejala klinik dan laboratorium yang terjadi setelah pemberian terapi sitostatika BOMP.
 - Respon terapi baik bila petanda tumor antigen SCC dan CEA menurun dari kadar sebelum pemberian kemoterapi.
 - Tidak ada respon bila kadar petanda tumor antigen SCC dan CEA menetap atau bertambah setelah mendapatkan kemoterapi.
 - Respon komplit: hilangnya semua massa tumor .
 - Respon parsial: berkurangnya massa tumor = 50% dari sebelum pengobatan.
 - Tidak ada respon: berkurangnya massa tumor < 50% atau terjadi peningkatan pertumbuhan = 25% dari sebelum pengobatan.

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

III.1. Rancangan penelitian

Desain yang digunakan dalam penelitian ini adalah *praeksperimental* dengan pendekatan *longitudinal* yang bertujuan mengetahui peranan kadar petanda tumor antigen SCC dan CEA dalam menilai respon klinik pada kanker serviks stadium lanjut yang diberikan kemoterapi BOMP.

III.2. Tempat dan waktu penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan pada beberapa rumah sakit pendidikan Bagian Obstetri dan Ginekologi FK-UH Makassar, antara lain : Perjan RS. BLU Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS. Pelamonia, RSI Faisal, RSU Labuang Baji, RSU Bhayangkara, RSU Stella Maris, RS Hikmah, RS Haji dan RSU Gowa. Waktu penelitian mulai bulan Maret 2006 sampai jumlah sampel terpenuhi.

III.3. Populasi dan sampel penelitian

III.3.1. Populasi

Populasi pada penelitian ini adalah penderita kanker serviks stadium lanjut yang datang ke poliklinik Onkologi

RS BLU Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS lain yang dipakai sebagai tempat pendidikan Obstetri dan Ginekologi di Makassar untuk mendapatkan kemoterapi. Diagnosis kanker serviks ditegakkan berdasarkan pemeriksaan klinik dan pemeriksaan histopatologi.

III.3.2. Sampel penelitian

Sampel penelitian adalah semua anggota populasi yang memenuhi kriteria sebagai berikut

a. Kriteria inklusi

1. Semua wanita dengan hasil pemeriksaan klinis dan histopatologi menderita kanker serviks stadium lanjut
2. Belum pernah mendapat kemoterapi maupun radioterapi.
3. Bersedia diberikan 4 macam kemoterapi dengan menandatangani informed consent secara tertulis.
4. Tidak menderita keganasan lain seperti : kanker kolon , kanker hati , kanker lambung , kanker paru dan kanker payudara.

b. Kriteria Eksklusi

1. Menolak melanjutkan terapi
2. Penderita meninggal dunia

3. Pemeriksaan darah untuk petanda tumor tidak dapat dibaca.

III.3. 3. Perkiraan besar sampel penelitian

Besar sampel penelitian ini dan tingkat ketelitian yang dikehendaki serta ketetapan relatif yang diinginkan, sesuai perhitungan rumus sebagai berikut :

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot P \cdot Q}{d^2(N-1) + Z^2 \cdot P \cdot Q}$$

$$d^2(N-1) + Z^2 \cdot P \cdot Q$$

Keterangan rumus :

- n = Perkiraan sampel
- N = Jumlah penderita kanker serviks
- P = 0,1 (prevalensi kanker serviks stadium lanjut)
- Z = 1,96 (deviasi normal pada alpha 0,05)
- Q = 1 – P
- d = 0,01 (tingkat ketelitian)

Pada penelitian ini didapatkan jumlah sampel 30 kasus

III.3.4. Cara pengambilan sampel

Sampel pada penelitian ini adalah penderita kanker serviks stadium lanjut yang mendapat pengobatan kemoterapi. Pemilihan sampel dilaksanakan secara *consecutive sampling* yaitu semua penderita kanker

serviks stadium lanjut yang memenuhi kriteria inklusi. *Informed consent* dari penderita untuk dijadikan sampel penelitian (lampiran 1), serta persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Biomedis Pada Manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dilakukan dalam penelitian ini (lampiran 2).

III.4. Metode pengumpulan data

III.4.1. Alat dan bahan yang digunakan:

1. Surat persetujuan penelitian
2. Lembaran kuesioner
3. Semprit steril 5 cc
4. Mistar

III.4.2. Cara kerja

1. Dilakukan pencatatan identitas serta hasil pemeriksaan sesuai dengan formulir penelitian yang telah dibuat pada penderita saat dalam perawatan persiapan pemberian kemoterapi. Kemudian dilakukan anamnesis terhadap penderita dengan menggunakan daftar isian yang telah disiapkan (lampiran 3).

2. Pengambilan spesimen darah vena diambil sesaat sebelum mendapat pengobatan kemoterapi BOMP seri I dan setelah 3 minggu mendapatkan kemoterapi BOMP seri II, sesuai dengan protokol penatalaksanaan yang berlaku di Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
3. Setiap penderita diambil darah vena kubiti 5cc dengan semprit steril 5cc. Darah dibiarkan membeku pada suhu kamar (tidak lebih dari 24 jam) kemudian diputar dengan kecepatan 1500 – 2000 rpm selama 5 menit. Selanjutnya supernatan (serum) yang diperoleh dipindahkan kedalam tabung steril yang lain dan dibekukan dalam lemari pendingin dengan temperatur -20°C sampai pemeriksaan dilakukan. Pemeriksaan antigen SCC dan CEA dilakukan dengan menggunakan metode ELISA di laboratorium Prodia Makassar.
4. Penderita kanker serviks stadium lanjut sebelum dan sesudah kemoterapi BOMP 2 seri dinilai besar massa tumor dengan pemeriksaan dalam

III.4.3. Teknik pemeriksaan antigen SCC

Pemeriksaan kadar antigen SCC dilakukan dengan teknik imunoenzimatis menggunakan reagens IMX SCC yang berisi Anti Antigen SCC. Prosedur pemeriksaan antigen SCC dilakukan dengan cara sebagai berikut:

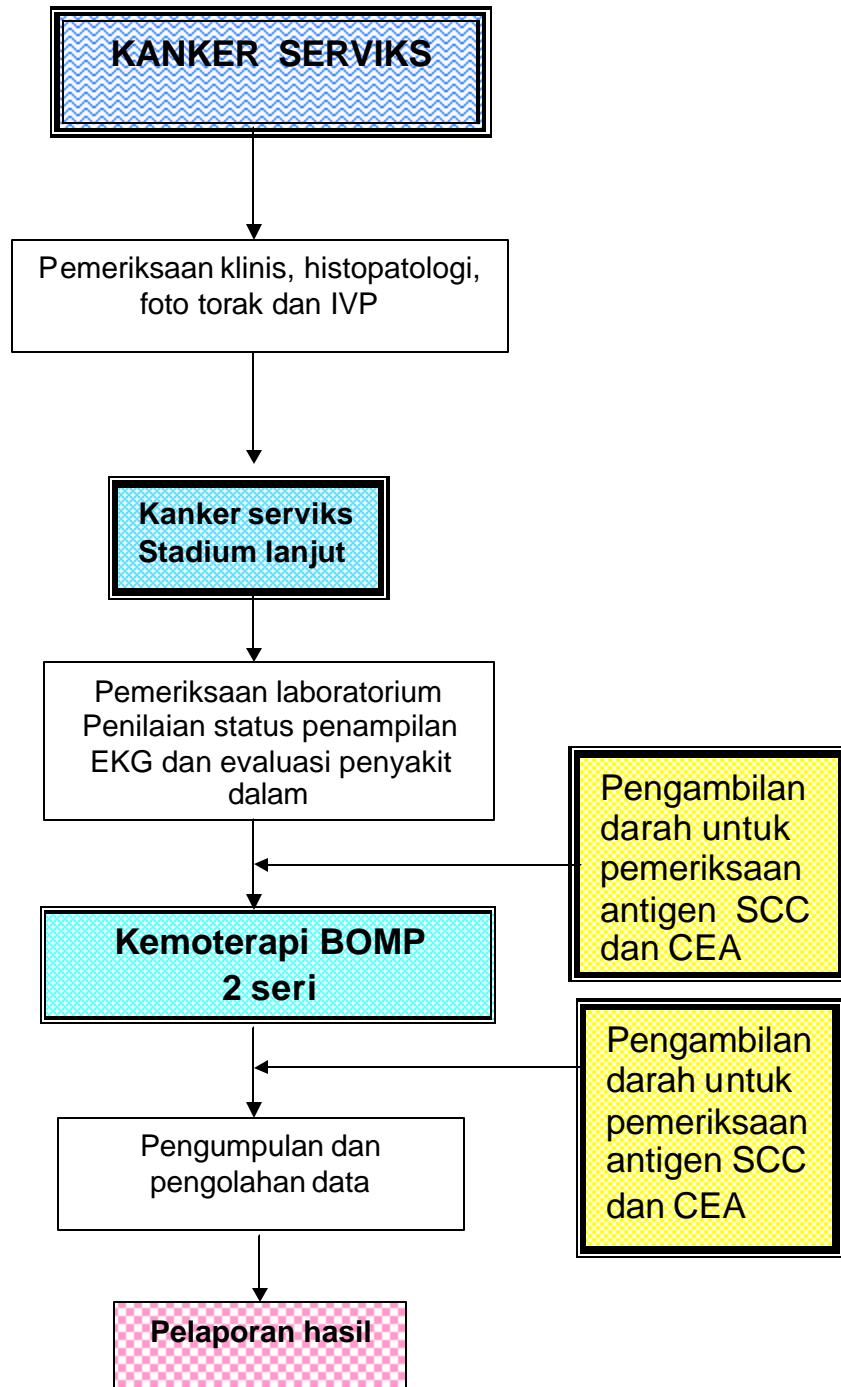
1. Siapkan reaksi sel pada karosel sel.
2. Teteskan 4 tetes kontrol Low, Medium, High pada masing-masing reaksi sel dengan pipet sampel 200 ul.
3. Masukkan karosel ke dalam alat IMX.
4. Kemudian reagen dikocok secara perlahan-lahan, jangan sampai ada gelembung.
5. Tempatkan reagen ke dalam alat IMX.
6. Penilaian dilakukan secara komputersisasi.

III.4.4. Teknik pemeriksaan CEA

1. Dilakukan terlebih dahulu penyimpanan spesimen dalam *water-bath* atau inkubator dengan suhu 37⁰C .
2. Dilakukan pengambilan pipet dengan ukuran 0,05, 0,2, 0,25, 1,0 dan 5 ml.
3. Larutkan 1 tablet 0-phenyleniamine dalam 5 ml substrat buffer
4. Diambil dengan pipet sejumlah 50 ?l sesuai skema.
4. Aduk dengan seksama, dan letakkan di rak tabung test.

5. Tutup tabung dengan foil yang tertutup rapat dan diinkubasi dalam *water-bath* pada suhu 37° C selama 60 menit dan terhindar dari cahaya.
6. Dilakukan inkubasi ke dua pada suhu $18 - 26^{\circ}$ C selama 30 menit.
7. Hentikan reaksi dengan memberikan asam sulfat.
8. Dalam satu jam setelah berakhirnya reaksi, dilakukan pengukuran absorben dengan fotometer pada 492 nm.
9. Hasil pengukuran berkisar antara 0 – 50 ng/ml.
10. Bila hasil pengukuran berada di atas 50 ng/ml, harus dilakukan pengenceran dengan = 1:10 dan 1:100.

III.5. Alur penelitian



III.6. Metode analisis dan penyajian data

Seluruh data yang diperoleh , dikelompokkan sesuai dengan tujuan dan jenis data. Untuk selanjutnya diuji dengan menggunakan :

1. Analisis univariat

Untuk menentukan distribusi frekuensi kadar petanda tumor antigen SCC dan CEA berdasarkan paritas, usia nikah dan umur.

2. Analisis bivariat

Uji perbedaan nilai rata-rata digunakan untuk membandingkan kadar petanda tumor antigen SCC dan CEA sebelum dan sesudah pemberian kemoterapi BOMP. Untuk itu digunakan uji parametric t test dan *Wilcoxon signed ranks test* Pengolahan data dan uji statistik dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak SPSS for windows versi 12

3. Penilaian hasil uji hipotesis

Penilaian hasil uji hipotesis dinyatakan sebagai berikut:

- ✍ Tidak bermakna bila $p > 0,05$
- ✍ Bermakna bila $p = 0,05$

III.7. Pengolahan dan analisis data

Pengolahan data dikelompokkan sesuai dengan tujuan analisis data statistik yang ada dengan komputerisasi melalui program statistik SPSS for windows versi 12 sedang penyajian data dalam bentuk tabel dan grafik disertai dengan penjelasan.

III.8. Aspek etis

Sebelum penelitian, peneliti telah meminta keterangan kelayakan etik (*ethical clearance*) dari komisi Etik Penelitian Biomedis pada Manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Kemudian kepada setiap ibu yang diikuti sertakan dalam penelitian ini:

1. Diberikan penjelasan latar belakang ,maksud dan tujuan dari penelitian ini
2. Diberikan kebebasan untuk memilih apakah bersedia mengikuti penelitian ini atau tidak. Kepada ibu yang bersedia ikut dalam penelitian ini, diminta untuk mengisi surat persetujuan.
3. Tetap diutamakan pelayanan dan selalu mengindahkan cara-cara etik yang berlaku.
4. Semua biaya pemeriksaan petanda tumor ditanggung oleh peneliti.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

IV.I. Hasil

Karakteristik sampel

Diperoleh 30 orang sampel penelitian yang mendapatkan kemoterapi BOMP 2 seri. Umur terbanyak > 45 tahun yaitu 17 kasus (56,7%), umur termuda 31 tahun dan umur tertua 60 tahun dengan rata-rata umur 47,07 tahun. Sampel menurut pendidikan terbanyak SD yaitu 17 kasus (56,7%). Berdasarkan pekerjaan sampel terbanyak dengan status tidak bekerja yaitu 28 kasus (93,3%). Menurut status pernikahan terbanyak sudah menikah yaitu 29 kasus (96,7%), paritas terbanyak = 4 yaitu 17 kasus (56,7%). Stadium terbanyak adalah stadium IIB yaitu 21 kasus (70%), terdapat 7 kasus (23,3%) dengan jenis histopatologi karsinoma sel skuamous diferensiasi jelek, berdasarkan jenis keratinisasi terdapat 19 kasus (63,3%) dan non keratinisasi 11 kasus (36,7%), tabel 3.

Tabel 3. Distribusi karakteristik umum sampel penelitian

No.	Karakteristik	Jumlah	%
1.	Umur (tahun)		
	= 45	13	43,3
	> 45	17	56,7
2.	Pendidikan		
	Tidak sekolah	0	0
	SD	17	56,7
	SMP	8	26,7
	SMA	5	16,6
	Perguruan tinggi	0	0
3.	Pekerjaan		
	Tidak bekerja	28	93,3
	PNS/Guru	2	6,7
4.	Status perkawinan		
	Tidak menikah	1	3,3
	Kawin	29	96,7
5.	Paritas		
	0	1	3,3
	1	2	6,7
	2	5	16,7
	3	5	16,7
	= 4	17	56,7
6.	Stadium		
	IIA <i>bulky</i>	5	16,7
	IIB	21	70,8
	IIIA	2	6,7
	IIIB	2	6,7
	IVA	0	0
	IVB	0	0
7.	Histopatologi		
	Karsinoma sel skuamous diferensiasi baik	3	10,0
	Karsinoma sel skuamous diferensiasi jelek	7	23,3
	Karsinoma sel skuamous keratinisasi	4	13,3
	Karsinoma sel skuamous non keratinisasi	6	20,0
	Karsinoma sel skuamous keratinisasi diferensiasi jelek	1	3,3
	Karsinoma sel skuamous non keratinisasi diferensiasi baik	1	3,3
	Karsinoma sel skuamous non keratinisasi diferensiasi jelek	4	13,3
Adenokarsinoma karsinoma diferensiasi jelek	4	13,3	

Sumber data primer

Kadar antigen SCC sebelum dan sesudah kemoterapi

Kadar antigen SCC sebelum kemoterapi terdapat 30 kasus dengan kadar antigen SCC terendah 3,50 ng/ml dan tertinggi 59,10 ng/ml dengan nilai rerata $16,21 \pm 13,17$ ng/ml. Nilai terendah kadar antigen SCC

sesudah kemoterapi 0,50 ng/ml dan tertinggi 13,90 ng/ml dengan nilai rerata $3,74 \pm 3,54$ ng/ml. Hasil uji t test dan Wilcoxon signed rank test menunjukkan hubungan yang bermakna sebelum dan sesudah pemberian kemoterapi ($p < 0,05$), tabel 4.

Tabel 4. Perbandingan kadar antigen SCC sebelum dan sesudah pengobatan

Kadar SCC	n	minimum	maksimum	rerata	simpang baku
Sebelum terapi	30	3,50	59,10	16,21	13,17
Sesudah terapi	30	0,50	13,90	3,74	3,54

Uji t test ($p=0,00$)

Uji Wilcoxon Signed Rank Test ($p=0,00$)

Kadar antigen CEA sebelum dan sesudah kemoterapi

Kadar petanda tumor CEA sebelum kemoterapi terendah 0,88 ng/ml dan tertinggi 58,50 ng/ml dengan nilai rerata $14,16 \pm 11,55$ sedangkan setelah kemoterapi kadar petanda tumor CEA terendah 0,30 ng/ml dan tertinggi 12,30 ng/ml dengan nilai rerata $3,99 \pm 3,01$ ng/ml. Hasil uji t test dan Wilcoxon signed rank test menunjukkan hubungan yang bermakna sebelum dan sesudah kemoterapi ($p < 0,05$), tabel 5.

Tabel 5. Perbandingan kadar petanda tumor CEA sebelum dan sesudah pengobatan

Kadar CEA	n	minimum	maximum	rerata	simpang baku
Sebelum terapi	30	0,88	58,50	14,16	11,55
Sesudah terapi	30	0,30	12,30	3,99	3,01

Uji t test ($p=0,00$)

Uji Wilcoxon Signed Rank Test ($p=0,00$)

Perbandingan kadar antigen SCC dan CEA sebelum dan sesudah pengobatan pada stadium IIA *bulky*

Kadar antigen SCC berdasarkan stadium IIA *bulky*, kadar antigen SCC sebelum pengobatan terendah 3,50 ng/ml dan tertinggi 27,70 ng/ml sedangkan sesudah pengobatan terendah 0,60 ng/ml dan tertinggi 11,00 ng/ml. Kadar CEA sebelum pengobatan terendah 3,98 ng/ml dan tertinggi 7,80 ng/ml sedangkan sesudah pengobatan kadar CEA terendah 0,50 dan tertinggi 5,03 ng/ml. Hasil uji t test dan Wilcoxon signed rank test menunjukkan hubungan yang bermakna sebelum dan sesudah kemoterapi ($p < 0,05$), tabel 6.

Tabel 6. Perbandingan kadar antigen SCC dan CEA sebelum dan sesudah pengobatan pada stadium IIA *bulky*

Kadar	n	minimum	maksimum	rerata	simpang baku
^a SCC sebelum terapi	5	3,50	27,70	12,76	9,59
SCC sesudah terapi	5	0,60	11,00	3,10	4,43
^b CEA sebelum terapi	5	3,98	7,80	5,39	1,51
CEA sesudah terapi	5	0,50	5,03	2,31	1,81

^a Uji t test ($p=0,069$)

Uji Wilcoxon Signed Rank Test ($p=0,043$)

^b Uji t test ($p=0,005$)

Uji Wilcoxon Signed Rank Test ($p=0,043$)

Perbandingan kadar antigen SCC dan CEA sebelum dan sesudah pengobatan pada stadium IIB

Kadar antigen SCC berdasarkan stadium IIB terdapat kadar antigen SCC terendah sebelum pengobatan 4,70 ng/ml dan tertinggi 59,10 ng/ml sedangkan sesudah pengobatan terendah 0,50 ng/ml dan tertinggi 13,90 ng/ml. Kadar CEA sebelum pengobatan terendah 0,88 ng/ml dan tertinggi 58,50 ng/ml sedangkan sesudah pengobatan terendah 0,30 ng/ml dan 12,30 ng/ml tertinggi. Hasil uji t test dan Wilcoxon signed rank test menunjukkan hubungan yang bermakna sebelum dan sesudah pengobatan kemoterapi ($p < 0,05$), tabel 7.

Tabel 7. Perbandingan kadar antigen SCC dan CEA sebelum dan sesudah pengobatan pada stadium IIB

Kadar	n	minimum	maksimum	rerata	simpang baku
^a SCC sebelum terapi	21	4,70	59,10	15,46	12,30
SCC sesudah terapi	21	0,50	13,90	3,74	3,32
^b CEA sebelum terapi	21	0,88	58,50	15,92	12,49
CEA sesudah terapi	21	0,30	12,30	4,25	3,26

^a Uji t test ($p=0,004$)

Uji Wilcoxon Signed Rank Test ($p=0,00$)

^b Uji t test ($p=0,00$)

Uji Wilcoxon Signed Rank Test ($p=0,00$)

Perbandingan kadar antigen SCC dan CEA sebelum dan sesudah pengobatan pada stadium IIIA

Kadar antigen SCC pada stadium IIIA terdapat kadar antigen SCC sebelum pengobatan terendah 6,70 ng/ml dan tertinggi 54,50 ng/ml sedangkan sesudah pengobatan terendah 1,40 ng/ml dan tertinggi 10,60 ng/ml. Kadar CEA sebelum pengobatan terendah 7,60 ng/ml dan tertinggi 17,70 ng/ml sedangkan sesudah pengobatan terendah 2,60 ng/ml dan tertinggi 3,80 ng/ml. Hasil uji t test dan Wilcoxon signed rank test menunjukkan hubungan yang bermakna sebelum dan sesudah pengobatan kemoterapi ($p < 0,05$), tabel 8.

Tabel 8. Perbandingan kadar antigen SCC dan CEA sebelum dan sesudah pengobatan pada stadium IIIA

Kadar	n	minimum	maximum	rerata	simpang baku
^a SCC sebelum terapi	2	6,70	54,50	30,60	33,79
SCC sesudah terapi	2	1,40	10,60	6,00	6,51
^b CEA sebelum terapi	2	7,60	17,70	12,65	7,14
CEA sesudah terapi	2	2,60	3,80	3,20	0,85

^a Uji t test ($p=0,00$)

Uji Wilcoxon Signed Rank Test ($p=0,18$)

^b Uji t test ($p=0,00$)

Uji Wilcoxon Signed Rank Test ($p=0,18$)

Perbandingan kadar antigen SCC dan CEA sebelum dan sesudah pengobatan pada stadium IIIB

Kadar antigen SCC stadium IIIB terdapat kadar antigen SCC sebelum pengobatan terendah 5,40 ng/ml dan tertinggi 17,60 ng/ml sedangkan sesudah pengobatan terendah 0,90 dan tertinggi 5,20 ng/ml. Kadar CEA sebelum pengobatan terendah 9,53 ng/ml dan tertinggi 28,70 ng/ml sedangkan sesudah pengobatan terendah 4,30 ng/ml dan tertinggi 8,30 ng/ml. Hasil uji t test dan Wilcoxon signed rank test menunjukkan hubungan yang bermakna sebelum dan sesudah pengobatan kemoterapi ($p < 0,05$), tabel 9.

Tabel 9. Perbandingan kadar SCC dan CEA sebelum dan sesudah pengobatan pada stadium IIIB

Kadar	n	minimum	maximum	rerata	simpang baku
^a SCC sebelum terapi	2	5,40	17,60	11,50	8,63
SCC sesudah terapi	2	0,90	5,20	3,05	3,04
^b CEA sebelum terapi	2	9,53	28,70	19,11	13,56
CEA sesudah terapi	2	4,30	8,30	6,30	2,83

^a Uji t test ($p=0,000$)

Uji Wilcoxon Signed Rank Test ($p=0,18$)

^b Uji t test ($p=0,000$)

Uji Wilcoxon Signed Rank Test ($p=0,18$)

Perubahan klinik massa tumor sebelum dan sesudah pengobatan

Perubahan klinik massa tumor sebelum pengobatan terendah 30,0 cm dan tertinggi 60,0 cm sedangkan sesudah pengobatan terendah 0 cm dan tertinggi 15,0 cm. Analisis dengan uji Wilcoxon signed rank test dan uji t test terdapat hubungan yang bermakna, ($p < 0,05$), tabel 10.

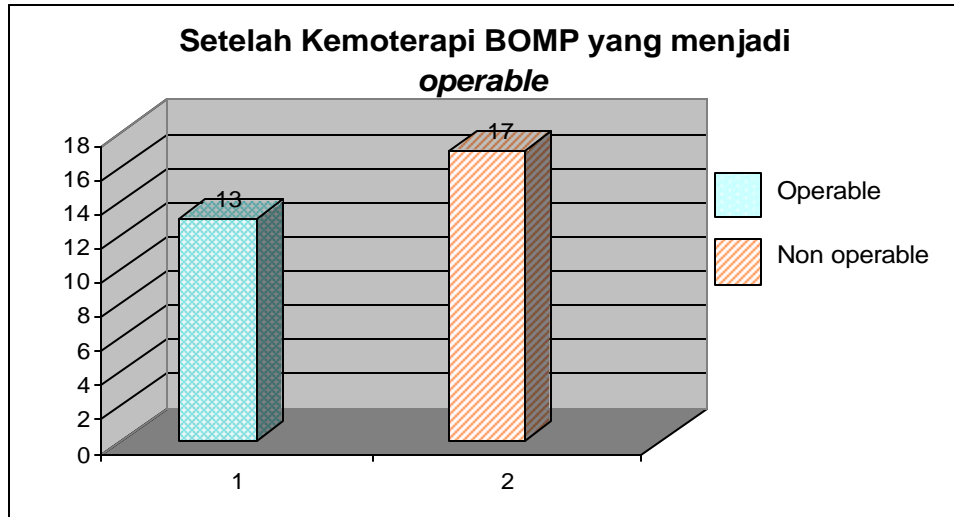
Tabel 10. Perubahan klinik massa tumor sebelum dan sesudah pengobatan

Ukuran (cm ³)	n	minimum	maximum	rerata	simpang baku
MT sebelum terapi	30	30,0	60,0	41,7	10,9
MT sesudah terapi	30	0	15,0	8,8	4,0

Uji t test ($p=0,00$)

Uji Wilcoxon Signed Rank Test ($p=0,00$)

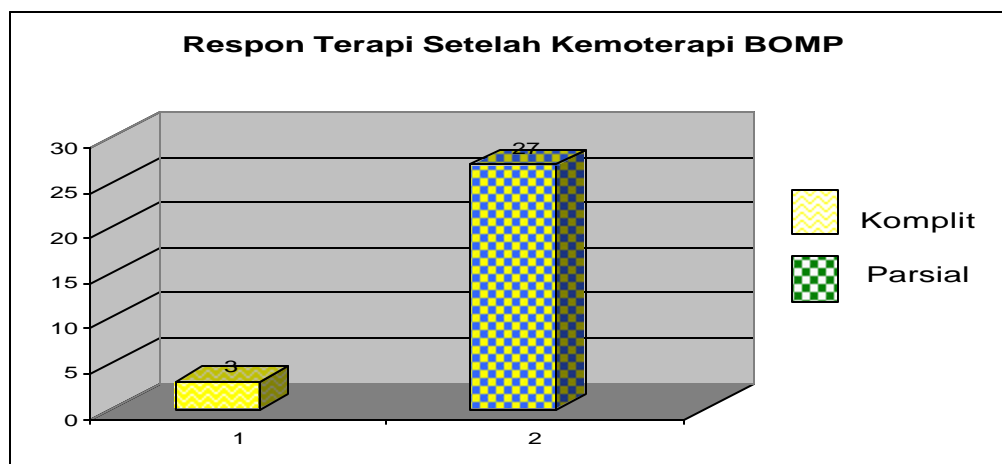
Setelah kemoterapi BOMP yang menjadi *operable*



Gambar 3. Setelah kemoterapi BOMP yang menjadi *operable*

Gambar 3 menunjukkan dari 30 kasus terdapat 17 kasus (56,7%) setelah kemoterapi BOMP dosis tinggi *nonoperable* dan 13 kasus (43,3%) *operable*.

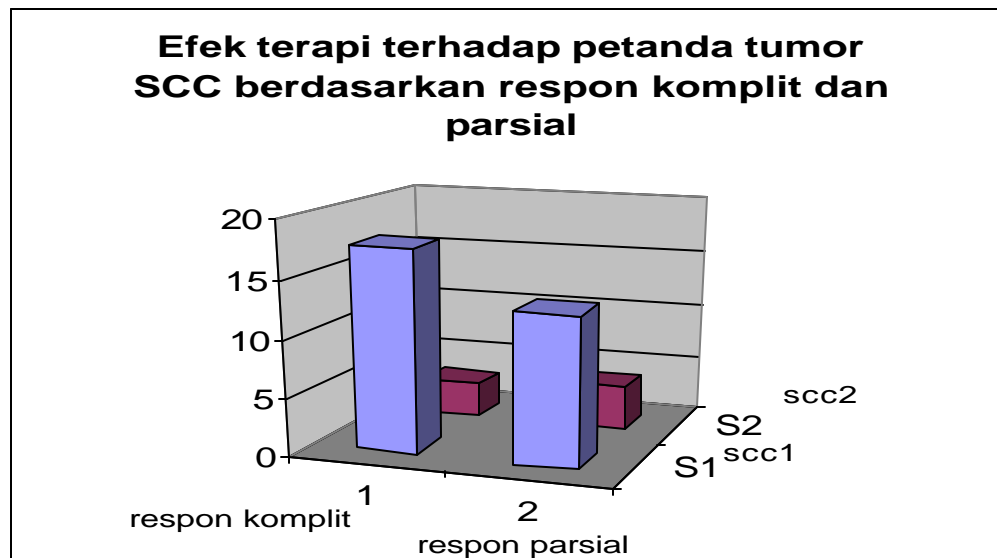
Respon terapi setelah kemoterapi BOMP



Gambar 4. Respon terapi setelah pengobatan

Gambar 4 menunjukkan respon terapi didapatkan 3 kasus (10%) dengan respon komplit dan 27 kasus (90%) dengan respon parsial.

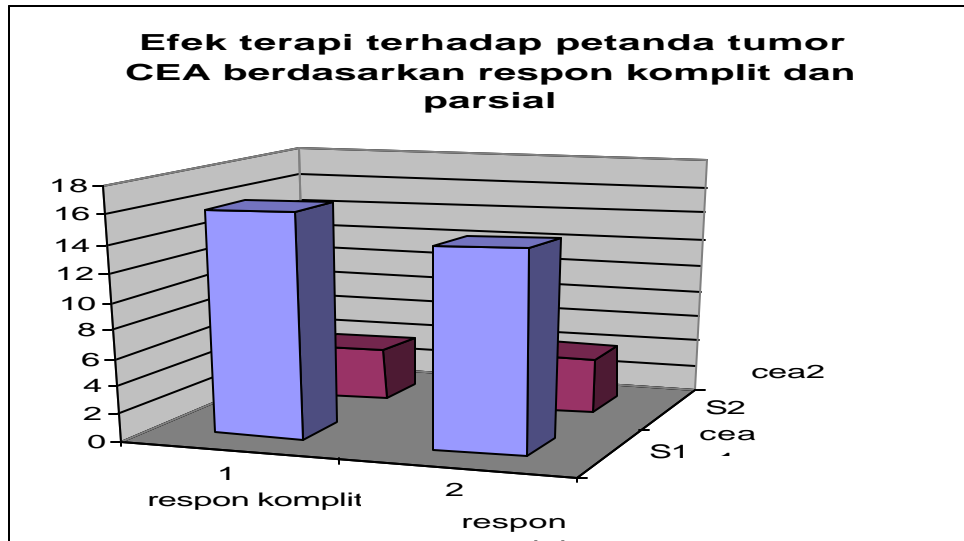
Efek terapi terhadap petanda tumor antigen SCC berdasarkan respon komplit dan parsial



Gambar 5. Efek terapi terhadap petanda tumor antigen SCC berdasarkan respon komplit dan parsial

Gambar 5, menunjukkan efek sebelum terapi terhadap petanda tumor antigen SCC berdasarkan respon komplit rata-rata 17,6 ng/ml sedangkan sesudah terapi 3,1 ng/ml. Efek sebelum terapi kadar petanda tumor antigen SCC pada respon parsial rata-rata 16,1 ng/ml sedangkan sesudah terapi 3,8 ng/ml. Dengan uji statistik menggunakan t test didapatkan hubungan yang bermakna dengan $p = 0,000$

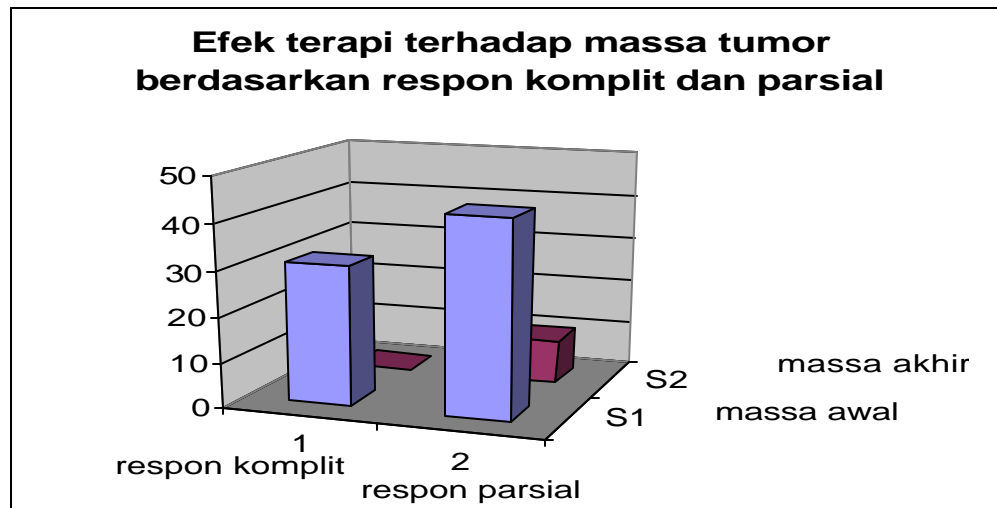
Efek terapi terhadap petanda tumor CEA berdasarkan respon komplit dan parsial



Gambar 6. Efek terapi terhadap petanda tumor CEA berdasarkan respon komplit dan parsial

Gambar 6, menunjukkan efek sebelum terapi terhadap petanda tumor CEA berdasarkan respon komplit rata-rata 12,9 ng/ml sedangkan sesudah terapi 3,9 ng/ml. Efek sebelum terapi kadar petanda tumor CEA pada respon parsial rata-rata 14,3 ng/ml sedangkan sesudah terapi 4,1 ng/ml. Dengan uji statistik menggunakan t test didapatkan hubungan yang bermakna dengan $p=0,000$ pada respon parsial sedangkan respon komplit tidak bermakna dengan nilai $p=0,158$

Efek terapi terhadap massa tumor berdasarkan respon komplit dan parsial



Gambar 7. Efek terapi terhadap massa tumor berdasarkan respon komplit dan parsial

Gambar 7, menunjukkan efek sebelum terapi terhadap massa tumor berdasarkan respon komplit rata-rata $30,7 \text{ cm}^3$ sedangkan sesudah terapi 0 . Efek sebelum terapi massa tumor pada respon parsial rata-rata $42,9 \text{ ng/ml}$ sedangkan sesudah terapi $9,8 \text{ cm}^3$. Dengan uji statistik menggunakan t test didapatkan hubungan yang bermakna dengan $p=0,000$

IV.2. Pembahasan

Berbagai macam regimen kemoterapi dapat diberikan terhadap kanker serviks stadium lanjut antara lain kemoterapi PVB (platinum, vincristin dan bleomicin), BOMP dosis biasa diberikan 5 seri dan BOMP

dosis tinggi 2 seri , pada penelitian ini diberikan neoadjuvant kemoterapi dengan BOMP dosis tinggi.

Hasil penelitian ini mendapatkan sampel 30 kasus menurut karakteristik umur terbanyak > 45 tahun (56,7%) dengan umur termuda 31 tahun dan tertua 60 tahun, rata-rata umur 47,07 tahun. Hal ini sama yang didapatkan oleh Samad terendah 40 tahun dan tertinggi 60 tahun rerata $50,4 \pm 4,38$ tahun dan oleh Dappi R yaitu umur terbanyak > 45 tahun 53,3% dengan umur rata-rata sampel $47,13 \pm 7,956$ dengan usia termuda 35 tahun dan tertua 64 tahun. Di Amerika Serikat insiden kanker serviks ditemukan dengan umur rata-rata 52,2 tahun.^{12,13}

Paritas terbanyak adalah paritas > 4 (56,7%), hal ini sama yang didapatkan Samad yaitu 58,06% dan Dappi R yakni 46,7. Djasarito juga mendapatkan kanker serviks ditemukan tertinggi pada grande multipara. Sawaya dan Berlian mengatakan bahwa pada paritas > 5 mempunyai risiko terkena kanker serviks cukup bermakna, hal ini berhubungan dengan trauma serviks yang berulang dan faktor hormonal yang dapat merangsang terjadinya perubahan neoplastik.^{12,13}

Stadium terbanyak stadium IIB 70,8%, hal ini sama yang didapatkan oleh Arifuddin S yakni 51,6% dan Dappi R yaitu 36,7%. Nawir mendapatkan 46,67% pada stadium IIB sedangkan Samad terbanyak stadium IIIA dan IIIB masing masing 30,0%. Gambaran histopatologi terbanyak karsinoma sel skuamous yaitu 26 kasus (86,67%), hal ini sama yang didapatkan oleh Arifuddin S yaitu 76,66%.¹¹⁻¹⁴

Tabel 4 menunjukkan kadar SCC sebelum dan sesudah pengobatan 30 kasus, kadar antigen SCC sebelum pengobatan 30 kasus dengan kadar antigen SCC terendah 3,50 ng/ml dan tertinggi 59,10 ng/ml dengan nilai rerata $16,21 \pm 13,17$. Nilai terendah kadar antigen SCC sesudah pengobatan 0,50 ng/ml dan tertinggi 13,90 ng/ml dengan nilai rerata $3,74 \pm 3,54$. Dengan uji t test dan *Wilcoxon Signed Rank Test* didapatkan hubungan yang bermakna sebelum dan sesudah pengobatan kemoterapi dimana nilai $p < 0,05$. Tabel 3 menunjukkan kadar CEA sebelum pengobatan terendah 0,88 ng/ml dan tertinggi 58,50 ng/ml dengan nilai rerata $14,16 \pm 11,55$ sedangkan kadar CEA sesudah pengobatan terendah 0,30 ng/ml dan tertinggi 12,30 ng/ml dengan nilai rerata $3,99 \pm 3,01$. Dengan uji t test dan *uji Wilcoxon Signed Rank Test* didapatkan hubungan yang bermakna sebelum dan sesudah pengobatan kemoterapi, dimana nilai $p < 0,05$, hal ini sama yang didapatkan Nawir S kadar antigen SCC sebelum pengobatan terendah 0,60 ng/ml dan tertinggi 60,70 ng/ml sedangkan setelah pengobatan terendah 0,30 ng/ml dan tertinggi 2,40 ng/ml dengan uji statistik didapatkan hubungan yang bermakna.

Hal yang sama didapatkan oleh Dappi R kadar antigen SCC sebelum dan sesudah pengobatan dengan uji T berpasangan adanya hubungan yang bermakna dengan nilai $p < 0,05$. Meier dkk menyatakan pasien yang menunjukkan respon terhadap pemberian kemoterapi kadar antigen SCC akan menurun secara cepat kearah normal setelah

pemberian satu atau dua siklus. Pectasides dkk pada penelitiannya dari 120 pasien yang dipantau 60% mempunyai nilai kadar antigen SCC yang bermakna secara statistik akan menurun secara cepat kearah normal pada mereka yang respon terhadap pemberian kemoterapi.^{11,13} Pada kedua petanda tumor sesudah kemoterapi bermakna , tapi penurunan dari petanda tumor antigen SCC sesudah terapi lebih baik dibandingkan petanda tumor CEA karena kebanyakan sampel tipe histopatologi skuamous cell dan antigen SCC spesifik dengan tipe histopatologi skuamous. Menunjukkan bahwa terdapat perbaikan atau keberhasilan dari kemoterapi BOMP.^{46,47}

Tabel 6,7,8,9 kadar antigen SCC dan CEA sebelum dan sesudah kemoterapi berdasarkan stadium terdapat penurunan kadar antigen. Uji statistik uji t test dan *Wilcoxon Signed Rank Test* didapatkan hubungan yang bermakna dimana nilai $p < 0,05$, hal yang sama didapatkan oleh Dappi R perbandingan kadar antigen SCC sebelum dan sesudah pemberian kemoterapi didapatkan hubungan bermakna antigen SCC sebelum terapi semakin tinggi dengan meningkatnya stadium kanker serviks. Kim dkk menyimpulkan pada penelitiannya bahwa nilai antigen SCC mengalami peningkatan secara signifikan pada kanker serviks stadium lanjut.¹³ Tabel 10 perubahan klinik massa tumor sebelum pengobatan terendah 30,0 cm dan tertinggi 60,0 cm sedangkan sesudah pengobatan terendah 0 cm dan tertinggi 15,0 cm. Analisis dengan uji *Wilcoxon signed rank test* dan uji t test terdapat hubungan yang bermakna

($p < 0,05$). Terdapat perubahan klinik sesudah kemoterapi ditandai dengan berkurang massa tumor sesudah pemberian kemoterapi, penelitian ini dari 30 sampel terdapat perbaikan meskipun menunjukkan respon parsial.

Gambar 3 menunjukkan setelah kemoterapi BOMP yang menjadi *operable* yaitu 13 kasus (43,3%) sedangkan *nonoperable* 17 kasus (56,7%). Gambar 4 menunjukkan respon terapi didapatkan 10% kasus dengan respon komplit dan 90% kasus dengan respon parsial. Penelitian yang didapatkan oleh Arifuddin S, mendapatkan respon parsial sebanyak 58,0% sedangkan respon komplit sebanyak 38,8%.¹⁴

Gambar 5,6, menunjukkan efek sebelum dan sesudah terapi terhadap petanda tumor antigen SCC dan CEA berdasarkan respon parsial terdapat hubungan yang bermakna dengan statistik menggunakan t test dimana $p = 0,000$, sedangkan menunjukkan efek sebelum dan sesudah terapi terhadap petanda tumor antigen SCC berdasarkan respon komplit terdapat hubungan yang bermakna dengan statistik menggunakan t test dimana $p = 0,000$, pada petanda tumor CEA tidak bermakna dengan $p=0,158$. Pada kondisi klinis membaik tapi karena keterbatasan statistik sehingga didapatkan tidak bermakna pada respon komplit dengan petanda tumor CEA. Gambar 7, menunjukkan efek sebelum dan sesudah terapi terhadap massa tumor berdasarkan respon komplit dan parsial didapatkan hubungan yang bermakna dengan uji statistik menggunakan t test $p=0,000$.

Kadar antigen SCC meningkat terutama pada jenis sel skuamous dengan pertandukan, ada kecenderungan dengan semakin buruknya derajat diferensiasi mempunyai hubungan dengan semakin tingginya antigen SCC .⁴⁷ Pada penelitian ini menilai respon kemoterapi BOMP dengan kadar petanda tumor antigen SCC dan CEA, tidak menilai respon terapi berdasarkan jenis histopatologi terutama keratinisasi dan non keratinisasi, ini merupakan kelemahan dari penelitian ini.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

V.1. Kesimpulan

Dari 30 sampel dapat kami simpulkan bahwa terdapat kecenderungan sebagai berikut :

1. Terdapat penurunan kadar petanda tumor antigen SCC dan CEA sesudah kemoterapi BOMP.
2. Terdapat perubahan klinik dengan pengecilan massa tumor setelah kemoterapi BOMP.
3. Didapatkan hubungan yang bermakna efek terapi terhadap petanda tumor antigen SCC dan massa tumor berdasarkan respon komplit dan parsial.
4. Setelah kemoterapi BOMP terdapat 10% kasus dengan respon komplit dan 90% kasus dengan respon parsial.
5. Setelah kemoterapi BOMP terdapat 56,7% *non operable* dan 43,3% *operable*.

V.2. Saran

1. Perlu penelitian lebih lanjut mengenai angka ketahanan hidup pada pasien kanker serviks yang telah di kemoterapi BOMP dosis tinggi terutama pada kasus yang *operable*.
2. Perlu dilakukan penelitian lanjutan pada kasus yang non operable apakah bisa *operable* setelah diberikan *second line* kemoterapi.
3. Perlu penelitian lanjutan mengenai faktor prognostik dari segi biologi molekuler pada kasus kanker serviks yang telah diberikan kemoterapi BOMP dosis tinggi 2 seri
4. Perlu penelitian lanjutan dalam menilai respon kemoterapi BOMP berdasarkan jenis keratinisasi dan tidak keratinisasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Aziz MF. Masalah pada kanker serviks. In: Cermin dunia kedokteran. Jakarta : Group PT. Kalbe Farma 2001; 133 : 5-8.
2. Darmaja IGN, Suwiyoga K , Artha IGA. Risiko lesi intraepitel skuamosa serviks derajat tinggi pada penderita terinfeksi virus human papilloma 16 dan 18 . Cermin Dunia Kedokteran 2004 ; 145 : 13 – 6.
3. Chi DS , Abu-Rustum NR , Hoskins WJ . Cancer of the cervix . In : Rock JA , Jones HW , editors. Text book of the lince`s operative gynecology . 9th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2003 . p . 1373 – 444.
4. Amiruddin, Rauf S , Rimba P, Djuanna A . Karakteristik kanker ginekologi beberapa rumah sakit di Makassar periode Mei 1999- November 2001 Dalam : Kumpulan makalah lengkap pertemuan ilmiah tahunan XIII Malang tanggal 1-4 Juli 2002. Makassar: Bagian Obstetri dan Ginekologi FKUH, 2002.
5. Husodo L , Nuranna L . Sitostatika dan ginekologi . In : Wiknjosastro H , Saifuddin AB , Rachimhadi T , editors . Ilmu kandungan . 2nd ed . Jakarta : Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo ; 1997 .p. 654 – 64 .
6. Hoskins pj, Swenerton K.D, Pike J.A, Lim P, Wong F, Parsons C.A. Small-cell carcinoma of the cervix: fourteen years of experience at a single institution using a combined-modality regimen of involved-field irradiation and platinum-based combination chemotherapy. Journal of clinical oncology 2003; 21: 3495-501.
7. Bristow RE , Montz FJ . Cervical cancer . In : Ransom SB , editor . Practical strategies in obstetrics and gynecology . Philadelphia : WB Saunders company ; 2000.p.458 -68.
8. Roslina , Rauf S , Djuanna A . Penggunaan mitomycin C dosis 20 mg/m² dalam kemoterapi kombinasi mitomycin – C , vincristin , bleomycin , cisplatin (MVBC) pada karsinoma serviks stadium lanjut .

Bagian Obstetri dan Ginekologi FKUH , dibawakan dalam KOGI XII Yogyakarta 2003 .

9. Julizir AY. Pemeriksaan petanda tumor SCC antigen dan TPS antigen untuk respons radioterapi pada penderita karsinoma sel skuamosa stadium III B . Tesis. Jakarta: Bagian Obstetri dan Ginekologi FKUI, 1996.
10. Kresno SB. Penanda serologik tumor. In:Immunologi diagnosis dan prosedur laboratorium. Jakarta: FKUI,1996. p .229.
11. Nawir N . Evaluasi kadar petanda tumor antigen SCC dalam menilai respon kemoterapi terhadap penderita kanker serviks stadium lanjut. Tesis. Makassar: Bagian Obstetri dan Ginekologi FKUH, 2004.
12. Samad A. Penilaian kadar petanda tumor antigen squamous cell carcinoma (SCC) dan carcino embryonic antigen (CEA) pada kanker serviks. Tesis . Makassar : Bagian Obstetri dan Ginekologi FKUH , 2002.
13. Dappi R. Peranan petanda tumor antigen squamous cell carcinoma (SCC) dalam menilai respon kemoterapi MVBC pada karsinoma serviks stadium lanjut. Tesis. Makassar: Bagian Obstetri dan Ginekologi FKUH , 2005.
14. Arifuddin S. Respon terapi dan efek toksik kemoterapi neoadjuvant bleomycin, oncovin,mitomycin-C dan cisplatin (BOMP) pada kanker serviks stadium lanjut.Tesis. Makassar: Bagian Obstetri dan Ginekologi FKUH , 2005.
15. Nashar , Rauf S , Djuanna AA . Karakteristik kanker serviks pada beberapa rumah sakit di Makassar periode Januari 2000 – Desember 2001 . Bagian Obstetri dan Ginekologi FKUH , dibawakan dalam PIT XIII POGI Malang ; 2002.
16. Krivak TC , Mc Broom JW , Elkas JC . Cervical and vaginal cancer . In : Berek JS , editor . Text book of novak`s gynecology . 13th ed . Philadelphia : Lippincott William and Wilkins ; 2002 . p . 1199– 244.

17. Schairer C , Brinton LA , Devesa SS , Ziegler RG , Fraumeni JF .
Racial differences in the risk of invasive squamous cell cervical cancer
. *Cancer causes and control* 1991; 2 : 283 – 90.
18. Lisal LM , Djuanna AA . Karakteristik kanker serviks pada beberapa
rumah sakit pendidikan periode Oktober 1996 sampai dengan Oktober
1998 di Makassar . In : Akil AM , Amiruddin AR , Tehupeiry ES , Tahir
H , Saleh K , editors . *Buku naskah lengkap PIB XI* . Makassar ; 1998 .
p. 385 -97 .
19. Pinkan O , Kusuma F , Indarti J . Korelasi sitologi dan pengaruh usia
pada abnormalitas sel epitel skuamosa serviks terhadap histopatologi
lesi intraepitel skuamosa derajat tinggi . *Subbagian Sitopatologi Bagian
Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia /
RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta . Kumpulan Makalah PIT XIII
POGI Malang ; 2002.*
20. Rahman A , Djuanna AA , Gunawan A .Insidens dan karakteristik lesi
prakanker – kanker serviks uteri berdasarkan pemeriksaan pap smear .
*Bagian Obstetri dan Ginekologi FKUH . Kumpulan makalah lengkap
KOGI XI Denpasar ;2000.*
21. Widiyono S , Warsito B . Perubahan kadar SGOT dan SGPT setelah
kemoradiasi protocol mingguan dibandingkan protokol bulanan pada
karsinoma serviks uteri . *Bagian Obstetri dan Gineko logi FKUGM / RS
dr. Sardjito Yogyakarta . Kumpulan naskah lengkap PIT XIII POGI
Malang ; 2002.*
22. Mardjikoen P . Tumor ganas alat genital . In : Wiknjosastro H ,
Saifuddin AB , Rachimhadi T , editors . *Ilmu kandungan .2nd ed .
Jakarta : Yayasan bina pustaka Sarwono Prawirohardjo ; 1999 . p. 380
– 89.*
23. Hart DMK , Norman J , Callander R , Ramsden I . Diseases of the
cervix . In : Horne T , Urquhart J , Affleck F , Farley J , editors .
*Gynaecology illustrated . 5th ed . New York : Churchill Livingstone ;
2000 p . 191 – 209.*

24. Schorge J , Lea JS , Garner EO , Duska LR , Miller D , Coleman RL . Cervical adenocarcinoma survival among Hispanic and white women a multicenter cohort study . *Am J Obstet Gynecol* 2003 ; 188 : 640 – 4.
25. Szarewski A , Maddox P , Royston P , Jarvis M , Anderson M , Guillebaud J . The effect of stopping smoking on cervical langerhans` cell and lymphocytes . *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2001 ; 108 : 295 – 303.
26. Kirwan JM , Herrington CS . Human papillomavirus and cervical cancer where are we now ? . *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2001 ; 108 : 1204 – 13.
27. Elfgrén K , Kalantari M , Moberger B , Hagmar B , Dillner J . A population based five year follow up study of cervical human papillomavirus infection . *Am J Obstet Gynecol* 2000 ; 183 : 561 – 7.
28. Marrazzo JM , Stine K , Koutsky . Genital human papillomavirus infection in women who have sex with women a review . *Am J Obstet Gynecol* 2000 ; 183 : 770 – 4.
29. Syamsuddin S . Penyebab dan perjalanan penyakit karsinoma serviks . In : Seminar sehari kanker leher rahim dan kaitannya dengan penyakit hubungan seksual . Ujung Pandang : Bagian Obstetri dan Ginekologi FKUH ; 1989 .P. 1 – 9.
30. Rahman A , Djuanna AA , Gunawan A . Deteksi lesi prakanker dan kanker serviks uteri dengan pemeriksaan pap smear di rumah sakit dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar . Bagian Obstetri dan Ginekologi FKUH . Dibawakan pada PIT XIII POGI Malang ; 2002.
31. Disaia PJ , Creasman W . Invasive cervical cancer . In : *Clinical gynecologic oncology* . 4th ed . Philadelphia : Mosby year book ; 1993 . p. 58 -124.
32. Rosenthal A , Panoskaltsis , Smith T , Soutter WP . The frequency of significant pathology in women attending a general gynaecological service for postcoital bleeding . *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2001 ; 108 : 103 – 6.

33. Shafi MI . Premalignant and malignant disease of the cervix . In : Edmonds DK , editor . Dewhurst`s textbook of obstetrics and gynaecology for postgraduates . 6th ed. London : Blackwell Science ; 1999 . p. 572 – 81.
34. Mishell DR , Stenchever MA , Droegemueller W , Herbst AL . Malignant diseases of the cervix, microinvasive and invasive carcinoma : Diagnosis and management . In : Comprehensive gynecology . 3rd ed . Missouri : Mosby ; 1997 .p. 835 – 63.
35. Copeland LJ . Cancer of cervix . In : Kase NG , Weigold AB , Gerhenson DM , editors . Principle and practice of clinical gynecology . 2nd ed . New York : Churchill Livingstone ; 1990 . p. 763 – 85.
36. Briston RE , Montz FJ . Cervical cancer . In : Ransom SB , editor . Practical strategies in obstetrics and gynecology . 1st ed . WB Saunders Company ; 2000 . p . 458 – 69.
37. Sarjadi . Serviks uteri . In : Patologi ginekologik . Jakarta : Hipokrates ; 1992 . p. 44 -64.
38. Mukti A , Hartono P , Watadianto . Perbedaan jumlah apoptosis pada penderita karsinoma serviks stadium IIB sebelum dan pasca terapi radiasi-kemoterapi di RSUP dr. Soetoma (Tesis) . Surabaya : Bagian Obstetri dan Ginekologi FK UNAIR ;2002.
39. Rose PG , Berkowitz RS . Advances in the management of cervical cancer . J Reprod Med 2000 ; 45 : 971 – 8.
40. Nafrialdi , Gan S .Antikanker . In : Ganiswara SG , Setiabudy R , Suyatna FD , Purwastyastuti , Nafrialdi , editors . Farmakologi dan terapi . 4th ed . Jakarta : Bagian Farmakologi FKUI ; 1995 . p . 686 - 701.
41. Young RC . Chemotherapy . In : Berek JS , Hacker NF , editors . Practical gynecologic oncology . 2nd ed . United States of America : Williams and Wilkins; 1994 . p. 3 – 34.

42. Kemeny N , Berg D . Drug mitomycin C . In : Ratain MJ , Tempero M , Skosey C editors . Outline of oncology therapeutics . Philadelphia : WB. Saunders Company ; 2001 . p . 115.
43. Alberts D , Speicher LA , Garcia DJ , Dorr RT , Hoff DDV . Pharmacology and therapeutics in gynecologic cancer . In : Hoskins WJ , Perez CA , Young RC editors . Principles and practice of gynecologic oncology . 3rd ed . Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins ; 2000 . p . 425– 92.
44. Rauf S. Pemeriksaan petanda tumor CA 125 pada penderita neoplasma ovarium prabedah sebagai petunjuk keganasan jenis epitel. Tesis. Ujung Pandang: Bagian Obstetri dan Ginekologi FKUH ; 2005.
45. Wijaya A. Petanda tumor untuk diagnosis, uji saring dan pemantauan terapi kanker. Program pustaka prodia , seri petanda tumor 02 Jakarta : Laboratorium klinik Prodia ; 1992 . p. 1- 27.
46. Kampono N, Nuranna L. Terapan klinik penanda tumor pada penatalaksanaan kanker ginekologik. Dalam: Warta himpunan kimia klinik Indonesia. Jakarta: Bagian Patologi Klinik FKUI RSCM, 1993.p.46-9.
47. Plante M. Role of tumor marker's. In: Cervical cancer and preinvasive neoplasia. New York: Lippincott-Raven, 1996.p.371-8
48. WHO handbook for reporting results for cancer treatment. Geneva: WHO ; 1979.p. 14-27.

Lampiran – 1

MEDICAL CONSENT

1. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui peranan kadar petanda tumor antigen SCC dan CEA dalam menilai respon klinik pada penderita kanker serviks stadium lanjut yang diberikan kemoterapi BOMP.
2. Manfaat penelitian ini adalah memberikan informasi tentang kadar petanda tumor SCC dan CEA dalam menilai respon klinik pada kanker serviks stadium lanjut yang diberikan kemoterapi BOMP.
3. Manfaat penelitian untuk ilmu pengetahuan adalah :
 - a. Memberikan informasi tentang manfaat kadar petanda tumor SCC dan CEA pada kanker serviks stadium lanjut serta kemungkinan penerapannya di Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
 - b. Memberikan data dasar dan acuan pada penelitian selanjutnya, tentang aspek imunologi petanda tumor serologik lainnya dalam menilai respon kemoterapi pada penderita kanker serviks.
4. Penelitian ini dilakukan dengan cara-cara steril dan hati-hati serta aman untuk ibu:
 - ✍ Dokter memakai sarung tangan steril
 - ✍ Asepsis dengan kapas alkohol

- ✍ Cari pembuluh darah vena di lengan yang besar , lalu ambil darah didaerah tersebut dengan semprit 5 cc dan diberi label
- ✍ Untuk respon klinik : ibu dalam posisi litotomi seperti melahirkan, kemudian dilakukan pemeriksaan dengan menggunakan alat spekulum Graves (juga disebut spekulum cocor bebek) untuk melihat keadaan serviks, kemudian dilakukan pemeriksaan dalam vagina dan diukur dengan mistar berapa massa tumor yang ada di mulut rahim.

5. Identitas dan hasil penelitian dijamin kerahasiaannya.
6. Dalam pemeriksaan massa tumor di mulut rahim dan darah di lengan, mungkin dapat terjadi hal-hal yang tidak menyenangkan bagi ibu, contohnya:
 - ? Rasa sakit pada kemaluannya saat pemasangan cocor bebek
 - ? Perdarahan dari jalan lahir
 - ✍ Sakit waktu pengambilan darah vena
7. Apabila ibu merasa keberatan dengan penelitian ini, maka ibu berhak menolak ikut dalam penelitian
8. Selama mengikuti penelitian ibu berhak untuk bertanya atau memberi komentar mengenai prosedur kerja , tujuan penelitian dan manfaat penelitian jika belum dimengerti dengan jelas.

9. Selama mengikuti penelitian mungkin terjadi perubahan prosedur kerja namun hal ini tetap tidak mengurangi keamanan kerja dan sterilitas alat yang digunakan
10. Jika ibu setuju, diharapkan untuk menandatangani persetujuan mengikuti penelitian dan mengikuti arahan dan saran yang diberikan oleh peneliti (dokter)
11. Selama mengikuti penelitian jika terjadi sesuatu yang tidak berkenan, ibu diberi kebebasan untuk menarik diri dari penelitian ini dan menarik kembali kembali atau mengingkari informasi yang telah diberikan.

Lampiran - 2

SURAT PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama :

Umur :

Alamat :

Pekerjan :

Dengan sesungguhnya menyatakan bahwa setelah mendapat penjelasan dan menyadari manfaat serta risiko penelitian yang berjudul “Peranan Kadar Petanda Tumor Antigen SCC dan CEA dalam Menilai Respon Klinik pada Kanker Serviks Stadium Lanjut yang diberikan Kemoterapi BOMP(Bleomycin, Oncovin,Mitomycin-C,Cisplatin)” maka saya setuju untuk diikutsertakan dalam penelitian ini dan bersedia berperan serta dengan mematuhi ketentuan yang berlaku dalam penelitian ini. Apabila dalam penelitian merasa dirugikan saya berhak membatalkan persetujuan ini.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan penuh kesadaran untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Makassar,..... 2006

Mengetahui,

Peneliti,

Yang menyetujui,

(_____)

(_____)

Tanda tangan & Nama jelas

Tanda tangan & Nama jelas

Lampiran – 3

FORMULIR PENELITIAN PERANAN KADAR PETANDA TUMOR ANTIGEN SCC DAN CEA DALAM MENILAI RESPON KLINIK PADA KANKER SERVIKS STADIUM LANJUT YANG DIBERIKAN KEMOTERAPI BOMP .

IDENTITAS PENDERITA

1. No. urut penelitian :
2. No. register :
3. Nama ibu :
4. Umur :
5. Pendidikan :
6. Pekerjaan ibu/suami :
7. Alamat :
8. Perkawinan : 1. Kawin 2. Tidak kawin 3. Janda
9. GPA :
10. Haid terakhir :
11. Menopause : 1. Ya 2. Tidak
12. No. telepon :

I. PRA KEMOTERAPI

A. Klinis

1. Keadaan umum :
2. Keluhan :
3. Status penampilan :(sesuai dengan kriteria WHO)
4. TD:..... mmHg N : x/mnt S : °C RR :x/mnt
5. TB : cm BB: kg BSA :..... m²

B. Pemeriksaan Ginekologis

1. Permukaan serviks : 1. Rata 2. Berbenjol

2. Pergerakan serviks : 1. Bebas 2. Terbatas 3. Terfiksir
 3. Ascites : 1. Ada 2. Tidak
 4. Edema : 1. Ada 2. Tidak
 5. Stadium klinik :
 6. Besar massa tumor : cm

C. Laboratorium

1. Hb :
 2. Leukosit :
 3. Trombosit :
 4. Foto thoraks :

 5. BNO / IVP :

 6. Histopatologi :

II. TERAPI

Diberikan kemoterapi kombinasi 4 regimen : mitomycin – C 20 mg/m^2 , vincristin $0,5 \text{ mg/m}^2$, bleomycin 30 UI dan cisplatin 50 mg/m^2 sebanyak 2 seri.

Hari I : Cisplatin mg

 Vincristin mg

Hari II : Bleomycin mg

 Mitomycin-C mg

Pra kemoterapi seri I diberikan tanggal : 2006

Hasil pemeriksaan:

Antigen SCC : ng/ml

CEA : ng/ml

Pasca kemoterapi seri II diberikan tanggal: 2006

Hasil pemeriksaan:

Antigen SCC : ng/ml

CEA : ng/ml

III. PASCA KEMOTERAPI

Pasca kemoterapi seri II : 2005

A. Klinis

1. Keluhan :
2. Status penampilan :
3. TD : mmHg N : x/mnt S : °C RR :
x/mnt

B. Pemeriksaan Ginekologis

1. Permukaan serviks : 1.Rata 2. Berbenjol
2. Pergerakan serviks : 1.Bebas 2. Terbatas 3. Terfiksir
3. Ascites : 1. Ada 2. Tidak
4. Edema : 1. Ada 2. Tidak
5. Besar massa tumor : cm

C. Laboratorium

1. Hb :
2. Leukosit :
3. Trombosit :

IV. RESPON TERAPI

- Respon terapi : 1. Respon komplit 2. Respon parsial
3. Tidak ada respon 4. Progresif

Lampiran - 4

KOMISI ETIK PENELITIAN BIOMEDIS PADA MANUSIA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

KETERANGAN KELAIKAN ETIK
(ETHICAL CLEARANCE)
NO: 09 / KEP / III / 2006

Komisi Etik Biomedis pada Manusia, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin telah mempelajari dengan seksama Rancangan Penelitian yang diajukan dengan judul:

PERANAN KADAR PETANDA TUMOR ANTIGEN SCC DAN CEA
DALAM MENILAI RESPON KLINIK PADA KANKER SERVIKS STADIUM
LANJUT YANG DIBERIKAN KEMOTERAPI BOMP

Nama : dr. Turah
Nomor Pokok : P1507204062
Pembimbing : Prof. Dr.dr. H.A.Arifuddin Djuanna , SpOG (K)
Dr.dr. H. Syahrul Rauf , SpOG (K)
Dr.dr. Burhanuddin Bahar, MS

Menyatakan memenuhi persyaratan etik untuk pelaksanaan penelitian dengan catatan sewaktu -waktu komisi dapat melaksanakan pemantauan.

Makassar, 9 Maret 2006
Ketua Komosi Etik Fakultas Kedokteran

Prof. dr. Solihin Wirasugena , SpF , SpPA(K), DFM

NIP: 130 432 978

Lampiran - 5.

TABEL INDUK PENELITIAN

No. Nama	Umur	Pej. IRT	Nikah/belum	PAR	Pendidikan	Stad.	SCC 1	CEA 1	SCC 2	CEA 2	Rep. Tx	MT 1	MT 2	OP./TDK	Hs I PA HR
1. MG	33	IRT	Belum	N	SMP	2B	4,7	0,88	2,3	0,3	Parsial	32	8	non op	Tidak
2. HL	60	PNS	sudah	1	SMA	2B	5,2	1,15	0,7	1,07	Parsial	40	6	op	kars insitu
3. PL	49	IRT	sudah	2	SMA	2Abulky	14,7	3,98	1,4	2,71	komplit	30	0	op	displasia
4. RT	60	IRT	sudah	8	SD	2Abulky	18,86	7,8	0,6	5,03	Parsial	48	8	op	karsinoma
5. SR	51	IRT	sudah	2	SD	2B	10,6	6,3	1,16	3,6	Parsial	40	8	op	karsinoma
6. MY	45	IRT	sudah	6	SD	2B	13,0	7,2	4,6	0,91	Parsial	48	12	non op	tidak
7. SH	60	IRT	sudah	8	SD	2Abulky	27,7	5,7	10,5	2,5	Parsial	32	12	non op	tidak
8. AY	42	IRT	sudah	4	SD	2Abulky	3,5	4,3	1,2	0,8	Parsial	32	8	non op	tidak
9. H	47	IRT	sudah	4	SMP	2B	36,4	10,2	6,7	0,5	Parsial	40	8	op	karsinoma
10. MH	34	IRT	sudah	2	SMP	3A	54,5	7,6	10,6	2,6	Parsial	48	15	non opl	tidak
11. R	39	IRT	sudah	4	SD	2Abulky	13,3	5,2	1,3	0,5	Parsial	32	6	op	karsinoma
12. RT	50	IRT	sudah	7	SMP	3B	5,4	9,53	0,9	4,3	Parsial	60	12	non op	tidak
13. MR	48	IRT	sudah	7	SD	2B	59,1	9,23	9,6	4,2	Parsial	40	12	non op	tidak
14. W	44	IRT	sudah	5	SMP	2B	8,0	5,8	1,0	0,5	Parsial	32	12	non op	tidak
15. SH	54	PNS	sudah	2	SMA	2B	8,9	11,78	0,5	2,4	Parsial	30	8	non op	tidak
16. SK	34	IRT	sudah	3	SMP	2B	7,5	6,2	1,2	2,42	Parsial	48	12	non op	tidak
17. AN	45	IRT	sudah	1	SD	2B	14,3	18,82	2,1	3,6	Parsial	32	8	non op	tidak
18. RH	57	IRT	sudah	4	SD	2B	10,5	19,4	4,2	7,9	Parsial	30	6	op	Kars.insitu
19. AS	54	IRT	sudah	8	SD	2B	15,2	26,4	13,9	2,36	Parsial	32	6	op	karsinoma
20. IP	47	IRT	sudah	4	SD	2B	13,2	20,6	5,9	6,8	Parsial	60	15	non op	tidak
21. ST	37	IRT	sudah	3	SMA	2B	10,0	17,2	1,9	6,3	Parsial	48	12	op	Karsinoma
22. YT	46	IRT	sudah	2	SMP	2B	13,4	26,7	2,3	10,8	Parsial	60	12	non op	tidak
23. KN	42	IRT	sudah	6	SD	3A	6,7	17,7	1,4	3,8	Parsial	60	12	non op	tidak
24. RN	46	IRT	sudah	4	SD	2B	6,5	9,3	1,8	3,3	Parsial	48	8	non op	tidak
25. PB	55	IRT	sudah	4	SD	2B	10,0	58,5	2,1	12,3	Parsial	48	8	non op	tidak
26. NR	61	IRT	sudah	7	SD	3B	17,6	28,7	5,2	8,3	Parsial	60	12	op	Karsinoma
27. II	41	IRT	sudah	4	SD	2B	23,7	20,2	5,6	6,1	Parsial	30	6	op	karsinoma
28. SI	45	IRT	sudah	3	SD	2B	16,4	23,6	3,1	4,9	Parsial	48	12	non op	tidak
29. AR	39	IRT	sudah	3	SMP	2B	20,1	19,5	5,9	4,3	komplit	32	0	op	Servis kr
30. MN	47	IRT	sudah	3	SMA	2B	17,9	15,3	2,0	4,6	komplit	30	0	op	CIN I & servisitis