

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Kanker serviks

Kanker serviks merupakan keganasan yang terjadi pada leher rahim (serviks) yang merupakan bagian terendah dari rahim yang menonjol ke puncak liang senggama (vagina) (Depkes RI, 2009). Kanker serviks berawal dari metaplasia epitel di daerah skuamokolumnar *junction* yaitu daerah peralihan antara mukosa vagina dan mukosa kanalis servikalis (WHO, 2008). Kanker serviks biasanya dimulai dari epitel serviks daerah transformasi antara ektoserviks dan endoserviks. Terdapat 2 jenis histologi utama karsinoma yang sesuai dengan epitel yang terdapat pada serviks, yaitu epidermoid yang berasal dari epitel skuamosa yang melapisi ektoserviks dan adenokarsinoma yang berasal dari epitel kelenjar di daerah kanalis endoserviks (Irawan, 2008).

#### 2.2 Patogenesis Kanker Serviks

Proses terjadinya kanker serviks berhubungan dengan proses terjadinya metaplasia, masuknya bahan-bahan yang dapat mengubah perangai sel secara genetik pada saat fase aktif metaplasia dapat menyebabkan sel tersebut berubah menjadi ganas (Depkes RI, 2009).

HPV merupakan faktor inisiator dari kanker serviks yang menyebabkan terjadinya gangguan sel serviks. Virus ini ditemukan pada 95% kasus kanker serviks (Depkes RI, 2009). Berbagai jenis protein yang diekspresikan oleh HPV pada dasarnya merupakan pendukung siklus hidup alami virus tersebut. Protein tersebut adalah E1, E2, E3, E4, E5, E6, dan E7. E1 dan E2 berperan pada

replikasi virus, E2 juga berfungsi untuk transkripsi virus, E4 berperan pada siklus pertumbuhan virus dan pematangan virus. Sedangkan E6 dan E7 merupakan bagian dari onkoprotein. Integrasi HPV ke genome manusia berhubungan dengan immortalisasi sel yang memungkinkan transformasi ke arah keganasan. Integrasi DNA virus dimulai dari E1 dan E2. Integrasi menyebabkan E2 tidak berfungsi, dan tidak berfungsinya E2 akan menyebabkan rangsangan terhadap upregulasi/peningkatan dari *viral oncogenes* E6 dan E7. Onkoprotein E6 dan E7 yang berasal dari HPV merupakan penyebab terjadinya degenerasi keganasan (Andrijono, 2004; Decherney *et al*, 2007).

Onkoprotein E6 dan E7 ini akan mengganggu kontrol siklus sel pada sel *host* manusia karena E6 dan E7 ini memiliki kemampuan untuk membentuk kompleks dengan *tumor suppressor genes* P53 dan Rb. Onkoprotein E6 akan mengikat p53 sehingga *Tumor Suppressor Genes (TSG p53)* akan kehilangan fungsinya, sedangkan onkoprotein E7 akan mengikat *TSG Rb*. Hambatan pada kedua TSG ini akan menyebabkan siklus sel tidak terkontrol, perbaikan DNA tidak terjadi dan apoptosispun tidak terjadi (Maruyama, 2003). Onkoprotein E6 akan mengikat p53 sehingga TSG p53 akan kehilangan fungsinya yaitu untuk menghentikan siklus sel pada fase G1 sedangkan onkoprotein E7 akan mengikat TSG Rb, ikatan ini menyebabkan terlepasnya E2F, yang merupakan faktor transkripsi sehingga siklus sel berjalan tanpa kontrol (Shin, 2001; DeCherney *et al*, 2007).

### 2.3 Gejala Klinis Kanker Serviks

Kanker serviks stadium dini biasanya tanpa gejala, namun jika lesi sudah terlihat secara makroskopis, gejala yang umum ditemukan adalah pendarahan



pervaginam yang abnormal. Seringkali, gejala yang muncul pertama kali adalah pendarahan pervaginam setelah melakukan hubungan seksual (*postcoital bleeding*). Setelah itu, dapat berkembang menjadi pendarahan di antara siklus menstruasi (*metrorrhagia*) ataupun pendarahan menstruasi yang lebih mencolok (*menorrhagia*). Hal ini disebabkan karena sel kanker akan membentuk pembuluh darah baru saat tumbuh, dimana pembuluh darah yang baru ini biasanya abnormal dan mudah pecah sehingga mudah terjadi pendarahan. Apabila pendarahan terjadi terus menerus, maka pasien akan mengalami gejala-gejala anemia, misalnya lemas, lesu, dsb (Perez-Kavanagh, 2008; Irawan, 2008).

Pertumbuhan sel kanker yang berlebihan juga akan menyebabkan gangguan aliran darah sehingga terjadi hipoksia. Hipoksia akan menyebabkan kematian sel dan jaringan mudah terinfeksi, sehingga akan terjadi keputihan yang encer dan berbau busuk yang tidak sembuh walaupun telah mendapatkan terapi antibiotika. *Discharge vagina* yang berwarna kekuning-kuningan dan berbau busuk ini biasanya terjadi pada pasien kanker serviks invasif stadium lanjut (Edianto, 2006)

Pertumbuhan kanker serviks umumnya akan meluas sampai ke dinding samping panggul dan sering menimbulkan obstruksi pada ureter yang melalui daerah panggul. Pada pasien yang mengalami rasa sakit di area lumbosakral, harus dipertimbangkan kemungkinan adanya keterlibatan kelenjar getah bening para aorta dengan penjalaran sampai ke *lumbosacral roots* atau sudah terjadinya hidronefrosis. Jika kedua ureter terkena maka akan menimbulkan gagal ginjal, koma dan kematian. Selain itu juga akan menekan persyarafan tungkai bawah dan menyebabkan nyeri tungkai yang menetap pada stadium lanjut. Pada stadium lanjut, juga dapat muncul gejala-gejala di saluran kemih seperti

hematuria dan pendarahan rektum sebagai konsekuensi adanya invasi neoplasma ke kandung kemih dan rektum (Perez-Kavanagh, 2008; Irawan, 2008).

## 2.4 Diagnosis Kanker Serviks

Diagnosa kanker serviks ditegakkan berdasarkan gejala klinis dan pemeriksaan penunjang, yaitu pemeriksaan *pap smear*, biopsi, kolposkopi (pemeriksaan serviks dengan lensa pembesar), dan *schiller test* (Suharto, 2007).

### 2.4.1 Skrining

Berdasarkan guidelines dari *American Cancer Society* direkomendasikan bagi setiap wanita yang telah berhubungan seksual secara aktif untuk menjalani *pap smears* setiap tahun selama 2 tahun berturut-turut dan paling sedikit 1 kali setiap 3 tahun sampai dengan usia 65 tahun. Menurut *American College of Obstetricians and Gynecologists*, *pap smears* ini harusnya dilakukan rutin setiap tahun. Pada pasien yang berusia 30 tahun atau lebih dan 3 hapusan sebelumnya negatif, maka waktu intervalnya dapat diperpanjang menjadi setiap 3 tahun sekali (American Cancer Society, 2002).

Namun, apabila pada hapusan sitologi ditemukan adanya sel yang atypia atau adanya displasia ringan (class II), maka *pap smear* harus diulang minimal 2 minggu kemudian atau dilanjutkan dengan biopsi dengan tuntunan kolposkopi. harus segera dilaksanakan (Perez-Kavanagh, 2008). Gabungan antara *pap smear*, kolposkopi dan biopsi merupakan paket diagnostik yang baik digunakan untuk pelayanan. Hal ini dikarenakan sensitivitas *pap smear* yang tinggi yaitu mencapai 90% bila dikerjakan setiap tahun dan 87% apabila dikerjakan setiap 2 tahun sekali (Andrijono, 2004).



#### 2.4.2 Konisasi

Konisasi pada serviks diindikasikan apabila tidak didapatkan gambaran lesi yang nyata (*gross lesion*) pada serviks dan apabila pemeriksaan dengan kolposkopi tidak memberikan hasil yang memuaskan dimana lesi tidak dapat terlihat secara keseluruhan dengan kolposkopi. Hal ini biasanya disebabkan karena lesi yang menyebar sampai ke kanalis servikalis sehingga lapang pandangnya tidak terjangkau oleh kolposkopi. Selain itu konisasi juga dilakukan pada keadaan-keadaan berikut: yaitu apabila terdapat kecurigaan displasia/tumor pada kuretase endoservikal, kemudian apabila ditemukan ketidaksesuaian antara pemeriksaan sitologi dan tampilan histologis lesi serta apabila terdapat dugaan adanya adenokarsinoma insitu atau mikroinvasif karsinoma yang didapat melalui hasil biopsi (DeCherney *et al.*, 2007).

#### 2.4.3 Biopsi

Apabila terdapat lesi yang nyata (*gross lesion*) pada serviks, maka biopsi multiple dapat dilakukan untuk mengkonfirmasi diagnosis. Spesimen biopsi didapatkan dari area yang dicurigai misalnya pada 4 kuadran serviks dan beberapa area tertentu di vagina. Dalam pengambilan sample biopsi, diupayakan untuk mendapatkan jaringan yang terletak di perifer lesi bersama dengan sedikit jaringan normal di sekitarnya. Hal ini penting karena spesimen biopsi yang didapatkan di area tengah dimana terdapat ulserasi dan jaringan nekrotik seringkali kurang adekuat untuk digunakan dalam menegakkan diagnosis. (Perez-Kavanagh, 2008).

#### 2.4.4 Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium ini diutamakan untuk pasien dengan karsinoma tipe invasif stadium lanjut. Pemeriksaan laboratorium yang dapat

dilakukan sebagai pemeriksaan penunjang antara lain: pemeriksaan darah lengkap perifer (*complete peripheral blood evaluation*) yang meliputi hemogram, *white blood cell count, differential and platelet count*, profile kimia darah yang menitikberatkan pada *blood urea nitrogen* (BUN), kreatinin, asam urat, penilaian fungsi liver dan urinalisis (Perez-Kavanagh, 2008).

#### 2.4.5 *Imaging studies*

Pemeriksaan ultrasonografi (USG) merupakan metode diagnostik non invasif yang banyak digunakan pada pasien yang dicurigai mempunyai massa tumor di daerah pelvis. USG digunakan untuk menentukan lokalisasi dan ukuran tumor serta luasnya proses invasi ke daerah dinding pelvik, parametria, dan organ sekitarnya. Selain itu juga untuk melihat ada/tidaknya metastase ke organ tubuh lainnya terutama di hepar, lalu juga untuk menilai respons terapi dan rekurensi tumor (Karsono, 2006). Metode pemindaian lain seperti *CT scan* dan MRI diketahui lebih baik daripada USG dalam menentukan stadium kanker serviks. Dengan *CT scan*, ukuran tumor dapat lebih mudah dilihat sehingga stadium tumor dapat ditentukan apakah layak untuk dioperasi atau tidak. Selain itu dapat pula menjadi tuntunan untuk melakukan aspirasi/biopsi. MRI sangat baik untuk tumor ginekologi karena dapat menentukan stadium dengan akurat dan juga dapat melihat perluasan tumor, ada/tidaknya pembesaran kelenjar getah bening, dsb (Abdullah, 2006).

Barium enema (*Colon in loop*) merupakan pemeriksaan wajib pada pasien dengan stadium lanjut terlokalisir karena pada stadium ini kemungkinan sudah terdapat infiltrasi tumor sampai ke kolon dan rektum. Dengan pemeriksaan ini dapat diketahui lokasi infiltrasi dan sudah sejauh mana infiltrasi tersebut. *Intra Venous Pyelography* (IVP) penting untuk melihat fungsi ginjal masih baik atau



tidak, lalu melihat kedua ureter, ada/tidaknya sumbatan serta lokalisasi penyumbatan dan juga kemungkinan adanya infiltrasi tumor ke dalam buli. Bila ada gangguan ekskresi ataupun sekresi yang disebabkan oleh batu maupun tumor, akan terlihat hidronefrosis serta lokalisasi penyumbatan pada ureter (Abdullah, 2006). Limfangiografi dipergunakan untuk mengetahui adanya keterlibatan kelenjar getah bening di pelvis dan kelenjar getah bening paraaorta (Benedet-Pecorelli, 2006).

## 2.5 Stadium Klinis Kanker Serviks

*Staging* karsinoma serviks ini merunut pada system klasifikasi dari FIGO (*Federation of Gynecologic and Obstetrics*) tahun 2002 yang dilihat berdasarkan lokasi tumor primer, ukuran besar tumor, dan adanya penyebaran keganasan. Tujuan penentuan stadium klinis adalah untuk mempermudah perencanaan terapi yang efektif dan optimal bagi pasien dan juga untuk memperkirakan prognosis pasien (Kusuma, 2009).

**Tabel 2.1** Stadium Kanker Serviks menurut FIGO 2002 ( FIGO, 2002)

Kategori TNM		Stadium FIGO	Ketahanan hidup 5 tahun
TX	Tumor utama tidak bisa diperiksa		
T0	Tidak ada bukti tentang tumor utama		
Tis	Karsinoma pra invasive (karsinoma in situ)	0	
T1	Karsinoma serviks terbatas pada uterus (penyebaran ke korpus uteri diabaikan)	I	
T1a	Karsinoma invasive hanya terdiagnosis secara mikroskopis	IA	90-95%
T1a1	Invasi ke stroma minimal secara mikroskopis	IA1	

Kategori TNM	Stadium FIGO	Ketahanan hidup 5 tahun
T1a2	Invasi ke stroma <5mm dari dasar epithelium dengan penyebaran horizontal <7mm	IA2
T1b	Lesi klinis tampak pada serviks atau lesi mikroskopis >IA	IB
	Lesi klinis <4cm ukurannya	IB1
	Lesi klinis >4cm ukurannya	IB2
T2	Tumor keluar dari uterus tapi tidak sampai dinding samping pelvis atau sepertiga distal vagina	II
T2a		IIA
T2b		IIB
T3	Tanpa invasi ke parametrium	III
	Dengan invasi ke parametrium	
T3a	Tumor menyebar ke dinding pelvis dan atau sampai sepertiga distal vagina dan atau menyebabkan hidronefrosis	IIIA
T3b	atau kegagalan fungsi ginjal	IIIB
T4	Tumor sampai sepertiga distal vagina tanpa penyebaran ke dinding samping pelvis	IVA
M1	Tumor menyebar sampai ke dinding samping pelvis dan atau menyebabkan hidronefrosis atau kegagalan fungsi ginjal	IVB
	Tumor menginvasi mukosa kandung kemih atau rektum dan atau keluar dari rongga panggul	
	Metastasis jauh	

## 2.6 Terapi Kanker Serviks

Secara umum jenis terapi yang dapat diberikan bergantung pada usia, dan keadaan umum penderita, luasnya penyebaran dan komplikasi lain yang menyertai. Untuk ini, diperlukan pemeriksaan fisik yang seksama juga kerjasama yang baik antara ginekologi onkologi dengan radioterapi dan patologi anatomi. Pada umumnya kasus stadium lanjut (IIB, III, dan IV) dipilih pengobatan radiasi



yang diberikan secara intrakaviter dan eksterna, sedangkan stadium awal dapat diobati melalui pembedahan atau radiasi. (Edianto, 2006).

### **2.6.1 Stadium IA1**

Kejadian metastasis ke kelenjar getah bening pada stadium IA1 hanya <1% sehingga dimungkinkan untuk terapi konservatif seperti histerektomi simpel. Bahkan pada wanita yang masih ingin hamil, dapat dilakukan terapi konisasi. Konisasi serviks dapat dilakukan apabila kedalaman lesi diukur dari membrana basalis kurang dari 3 mm dan jika tidak ditemukan infiltrasi pada kelenjar limfe serta pembuluh darah. Namun, bila dijumpai invasi pembuluh darah atau limfe sebaiknya dilakukan tindakan histerektomi radikal atau radiasi bila ada kontraindikasi tindakan operasi. Pada wanita dengan jumlah fertilitas yang cukup, dapat dipilih terapi pembedahan histerektomi totalis (Andrijono, 2004).

### **2.6.2 Stadium IA2, IB dan IIA**

Stadium IA2 merupakan stadium yang relatif sangat dini, kriteria diameter lesi <7mm dengan kedalaman 3-5 mm dengan resiko metastasis ke kelenjar getah bening kurang lebih 7%. Terapi yang utama adalah histerektomi radikal dengan limfadenektomi pelvis bilateral. Histerektomi radikal pada kanker serviks dapat dilakukan dengan beberapa metode yaitu metode transabdominal, dan metode transvaginal.

Jika suatu fertilitas ingin dipertahankan, maka dapat dilakukan pembedahan trakhelektomi radikal dan parametrektomi bilateral. Syarat untuk dapat dilakukan trakhelektomi radikal adalah karsinoma serviks masih stadium IA2-IB1/ lesi kecil dan masih menginginkan anak. Selain itu, trakhelektomi radikal baru dapat dilakukan apabila pada pemeriksaan potong beku kelenjar getah bening pelviks tidak dijumpai adanya metastasis.

Pada kasus-kasus stadium IA2, IB-IIA dengan faktor resiko (misal : *bulky* tumor, adanya invasi sel tumor ke pembuluh darah atau pembuluh limfe, dll), maka dapat diberikan terapi tambahan pasca radikal histerektomi yaitu dengan radiasi eksternal seluruh panggul (*whole pelvis*) sebanyak 5000 cGy, atau diberikan kemoterapi dengan cisplatinum, vinblastin, dan bleomycin sebanyak 3 siklus (Sahil *dkk*, 2006).

### **2.6.3 Stadium IIB, III dan IVA**

Pada kasus-kasus stadium lanjut ini tidak mungkin lagi dilakukan tindakan operatif karena tumor telah menyebar. Terapi yang utama adalah radioterapi lengkap yaitu radiasi eksterna kemudian dilanjutkan dengan intrakaviter radioterapi. Pemberian radiasi intrakaviter umumnya dilakukan *High Dose rate* atau *Low Dose Rate*. Terapi radiasi intrakaviter baik dengan HDR maupun LDR ternyata tidak memberikan perbedaan yang signifikan dalam hal angka ketahanan hidup selama 5 tahun. Dapat juga diberikan terapi variasi dengan kemoradiasi atau kombinasi sitostatika. Kemoterapi yang sering diberikan antara lain yaitu cisplatinum, paclitaxel, docetaxel, fluorourasil atau gemcitabine. Secara teori, gabungan atau kombinasi 2 terapi akan memberi efek ganda, kombinasi radioterapi dan kemoterapi tentunya akan memberi nilai tambah pada respons terapi (Andrijono, 2004).

### **2.6.4 Stadium IVB**

Kasus dengan stadium terminal ini prognosinya sangat jelek, jarang dapat bertahan hidup sampai setahun semenjak didiagnosis. Pengobatan yang diberikan bersifat paliatif yaitu hanya untuk mengurangi gejala. Bila keadaan umum memungkinkan, dapat diberikan kemoradiasi konkomitan yang sifatnya paliatif (Edianto, 2006). Radioterapi yang diberikan juga bersifat radioterapi



paliatif, namun jika pasien menunjukkan respon yang baik maka dapat dilanjutkan dengan radiasi kuratif (Sahil *dkk*, 2006).

## 2.7 Prognosis Kanker Serviks

Banyak faktor prognosis yang telah diteliti pada pasien dengan kanker serviks. Secara umum, faktor prognostik dapat terbagi menjadi faktor pasien yang mencakup usia, ras dan keadaan sosial ekonomi; faktor medis umum yang mencakup riwayat kemoterapi, anemia dan tumor hipoksia; dan faktor tumornya sendiri yang meliputi volume tumor, jenis histologisnya, angiogenesis dan vaskularisasi tumor (Perez *et al*, 2008).

### 2.7.1 Usia

Usia sebagai faktor prognosis kanker serviks ini masih kontroversial. Beberapa ahli menyatakan bahwa terdapat penurunan angka ketahanan hidup pada wanita yang terkena kanker serviks di usia kurang 35 tahun. Sedangkan penelitian lainnya menyampaikan bahwa pada pasien yang berusia lebih muda memiliki *outcome* yang jauh lebih baik. Kedua pendapat yang kontradiksi tersebut disebabkan karena pada pasien yang berusia muda lebih sering ditemukan sel-sel anaplastik (*poorly differentiated tumor*) yang pertumbuhannya sangat cepat sedangkan pada pasien yang berusia tua prognosinya menjadi lebih buruk karena adanya kondisi-kondisi komorbid yang menyebabkan pasien tidak dapat menjalani brakhiterapi intrakaviter (Perez *et al*, 2008).

### 2.7.2 Anemia dan Tumor Hipoksia

Kadar hemoglobin merupakan faktor yang penting untuk meningkatkan kepekaan radiasi dan hal ini berkaitan dengan oksigenasi jaringan. Ada atau tidaknya anemia akan sangat mempengaruhi respon sel kanker terhadap radiasi.

Terpenuhinya kebutuhan oksigen karena tidak adanya anemia akan menyebabkan tumor mengalami pertumbuhan yang agresif, sehingga fraksi pertumbuhannya meningkat, dengan demikian akan memberikan respon terapi yang lebih baik. Anemia juga menyebabkan timbulnya radioresisten karena sel sel yang tidak aktif membelah (Andrijono, 2004)

### 2.7.3 Ukuran Tumor (Volume Tumor)

Pada sebagian besar penelitian, ukuran tumor didefinisikan menggunakan diameter tumor. Pengukuran ini merupakan prediktor yang cukup baik untuk menilai AKH (survival). Pada beberapa studi lainnya, ukuran tumor dapat juga diukur dalam bentuk volume. Tumor dengan volume <2 cm kubik diketahui angka ketahanan hidup 5 tahunnya mencapai 90%, sedangkan tumor dengan volume >30 cm kubik hanya sekitar 65% saja..

Gambaran prognostik lain yang penting adalah ada atau tidaknya metastase melalui limfonodi, jumlah nodus yang terlibat dan ukuran metastase itu sendiri. Ada atau tidaknya nodal metastase merupakan suatu faktor prognostik yang independen. *Survival rate* menurun secara signifikan seiring dengan peningkatan jumlah nodal yang terlibat. Tanpa adanya keterlibatan nodal, survival rate sebesar 90%, lalu menurun menjadi 70% dengan keterlibatan 1-3 nodal, dan semakin menurun menjadi hanya 38% dengan keterlibatan lebih dari 4 nodal (Robboy, 2009)

### 2.7.4 Tipe Histologis Tumor

Faktor prognostik terkait histologi yang penting mencakup aktivitas mitosis, tipe pertumbuhan tumor (*exophitic atau endophitic*), grading dan tipe histologis. Tipe histologis tumor dapat mempengaruhi *survival*. Tumor dengan tipe sel selain sel skuamous murni, seperti *adenosquamous*, maupun



*neuroendocrine ca ( small cell ca, non squamous type)* memiliki prognosis yang relatif lebih buruk (Robboy, 2009).

### **2.7.5 Angiogenesis dan Vaskularisasi Tumor**

Pada keadaan hipoksia, sel tumor akan mengadakan angiogenesis untuk membentuk pembuluh darah baru, yang diatur oleh gen tertentu yang berkaitan dengan faktor transkripsi VEGF (Yashar, 2007). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Loncaster dalam suatu studi retrospektif pada 100 pasien, ditemukan bahwa ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) pada biopsi tumor kanker serviks stadium lanjut berhubungan dengan prognosis yang buruk (Loncaster *et al*, 2000). Hal ini mungkin disebabkan karena sel kanker akan membentuk pembuluh darah baru saat tumbuh, dimana pembuluh darah yang baru ini biasanya abnormal dan mudah pecah sehingga mudah terjadi pendarahan. Apabila pendarahan terjadi terus menerus (*chronic bleeding*), maka pasien beresiko terkena anemia yang dapat memperburuk prognosis (Irawan, 2008). Selain itu, kondisi anemia merupakan faktor resiko yang secara bermakna mengakibatkan respon histopatologik yang jelek (Iskandar dkk, 2011)

### **2.8 Terapi *Locally Advanced Cervical Cancer***

Secara umum, kombinasi dari kemoterapi menggunakan cisplatin dan terapi radiasi merupakan pengobatan terpilih untuk pasien *locally advanced cervical cancer*. Terapi radiasi dan kemoterapi ini harus diberikan secara bersamaan karena terapi kemoradiasi yang diberikan secara bersamaan akan memberikan efektivitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan terapi radiasi saja (Mutyal-Wolfson, 2008).

### 2.8.1 Kemoterapi

Rekomendasi regimen kemoterapi terbaru adalah menggunakan cisplatin. Dalam suatu studi meta analisis terhadap 4850 pasien dilaporkan bahwa pemberian terapi kemoradiasi akan meningkatkan *progression free survival* dan *overall survival* (OS) secara signifikan, jika dibandingkan dengan terapi radiasi saja. Selain itu, kemoradioterapi dengan regimen cisplatin akan menurunkan kejadian metastase lokal dan metastase jauh (Vale *et al*, 2008).

### 2.8.2 Radioterapi

Pada kanker serviks stadium lanjut, tidak lagi dilakukan pembedahan karena angka kesembuhannya tidak lebih baik dibandingkan dengan radiasi sedangkan morbiditasnya lebih besar sehingga radioterapi menjadi pilihan terapi utama (Sulistyo, 2004). Pada pelaksanaannya teknik radiasi menggabungkan berbagai teknik radiasi dengan tujuan untuk menjaga jaringan sehat dari efek buruk radiasi.

Teknik penggunaan radioterapi disesuaikan dengan tujuan pengobatan, apakah definitif atau paliatif. Radioterapi definitif adalah bentuk pengobatan yang ditujukan untuk kemungkinan *survive* setelah pengobatan yang adekuat. Sedangkan radioterapi paliatif adalah bentuk pengobatan pada pasien yang sudah tidak ada lagi harapan hidup untuk jangka panjang (Supriana, 2006). Terapi paliatif pada stadium lanjut hanya diperuntukkan untuk mengontrol pendarahan, mengontrol penyebaran tumor di pelvis dan menghilangkan rasa sakit dan dosis yang diberikan pun hanya 2/3 dari dosis kuratif (DeCherney *et al*, 2007).



### 2.8.2.1 Radiasi Eksterna *Whole Pelvis*

Radiasi eksterna adalah cara penyampaian radiasi dimana terdapat jarak (d) antara sumber radiasi dan target radiasi. Keuntungan teknik ini adalah dapat dilakukan untuk suatu target atau lapangan radiasi yang luas sehingga target radiasi yang berupa tumor primer dan KGB dapat dicakup seluruhnya, sedangkan kerugiannya adalah dapat timbul efek samping/komplikasi pada jaringan sehat disekitar tumor yang masuk dalam lapangan radiasi. Organ atau jaringan sehat yang masuk dalam lapangan radiasi ini kemudian disebut sebagai organ kritis yang mempunyai ambang dosis tertentu yang tidak boleh dilewati. (Edianto, 2006).

- 1) Pesawat : Telecobalt atau Linear Akselerator
- 2) Jenis sinar : sinar energy megavolt seperti sinar gamma Cobalt 60 1.3 megavolt dan sinar foton akselerator linear 4-10 volt.
- 3) Target radiasi : target primer adalah tumor dan uterus, target sekunder adalah jaringan paraserviks dan kelenjar getah bening (KGB) iliaka dan presakral
- 4) Lapangan radiasi : teknik 2 lapangan (AP/PA) atau teknik 4 lapangan (*box system*). Teknik 4 lapangan akan memberikan distribusi dosis yang lebih sempurna disamping akan menurunkan dosis pada kandung kemih dan rektum. Namun, kendalanya adalah diperlukan waktu yang lebih lama pada saat pelaksanaan radiasi.
- 5) Penentuan batas lapangan radiasi : dapat melalui pemeriksaan fisik (vaginal/rectal toucher) dan bantuan pesawat simulator atau diberikan marker pada bagian distal dari lesi vagina dan dibuat foto proyeksi PA.

- 6) Dosis total radiasi : untuk stadium IIB-IV A : 25 x 1.8-2.0 Gy (Rasjidi dkk, 2011)

Bila diduga terdapat metastasis pada KGB iliaka komunis atau para aorta, maka lapangan radiasi dapat diperluas agar mencapai paling kurang regio paraaorta bawah. Teknik ini disebut sebagai *extended field radiation* (Sulistyo, 2004).

#### **2.8.2.2 Radiasi Eksterna sebagai Booster Pengganti Brakiterapi.**

Pemberian radiasi eksterna sebagai booster pengganti brakiterapi intrakaviter banyak dilakukan di rumah sakit yang tidak memiliki fasilitas brakiterapi. Booster radiasi eksterna ini dikenal sebagai *Small Field* atau *box system*.

- 1) Pesawat : Telecobalt untuk sinar gamma atau Linear Akselerator untuk sinar foton
- 2) Lapangan radiasi : teknik 4 lapangan (*box system*)
- 3) Dosis radiasi : dosis total 20-30 Gy, dengan fraksinasi 2.0 Gy per kali radiasi dan diberikan 5 kali seminggu.

#### **2.8.2.3 Radiasi Interna (Brakiterapi Intrakaviter)**

Brakiterapi adalah pengobatan radiasi dengan mendekatkan sumber radiasi ke tumor primer. Brakhiterapi sendiri artinya mendekatkan sumber radiasi pada target radiasi. Sedangkan intrakaviter adalah suatu tehnik dimana sumber radioaktif dimasukkan (*loaded*) setelah aplikator terpasang baik. (Sulistyo, 2004)

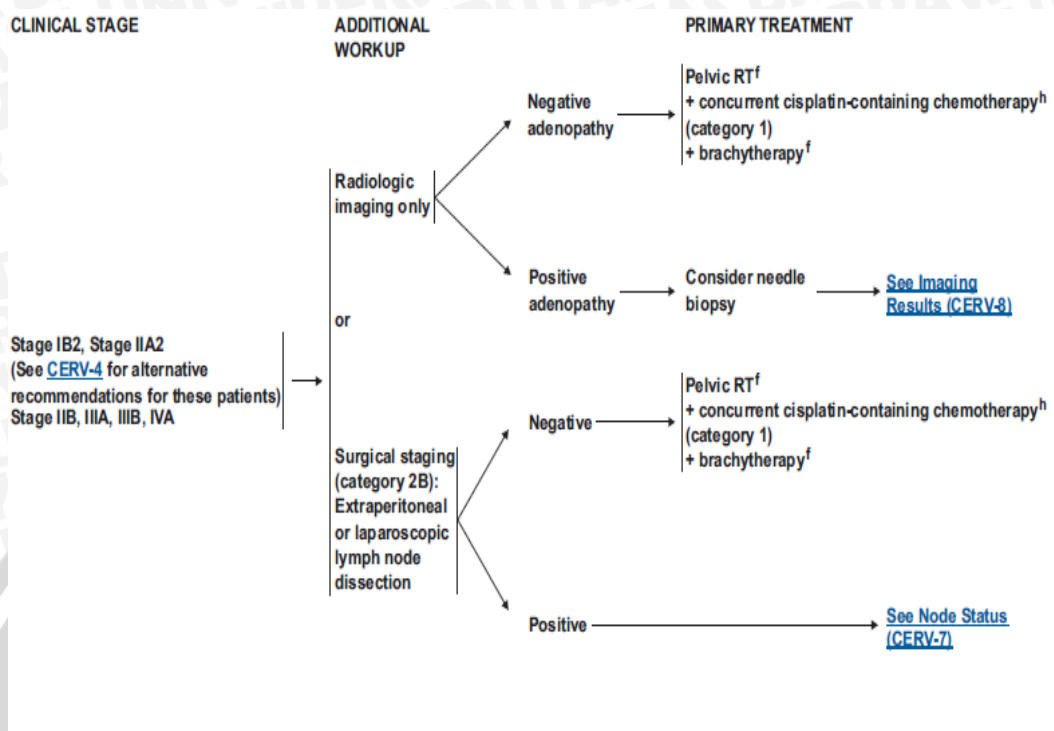
Keuntungan brakiterapi adalah tumor akan mendapat dosis yang besar dengan menjaga jaringan sehat dari dosis yang berlebihan. Umumnya, apabila dalam suatu perencanaan radiasi memerlukan dosis tinggi untuk tumor primer, maka dipakai teknik kombinasi antara radiasi eksternal dan brakiterapi (Supriana,



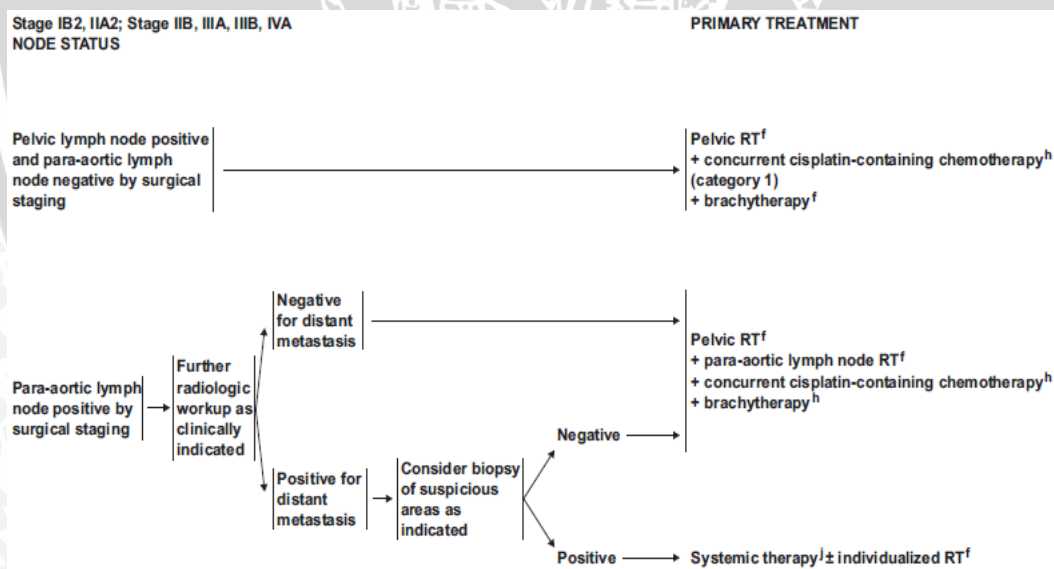
2006). Brakhiterapi ini dapat diberikan dengan menggunakan pendekatan intrakaviter dengan aplikator atau pendekatan *interstitial* menggunakan jarum atau kateter. Kemudian, isotop radioaktif akan dimasukkan ke dalam aplikator pada saat akan memulai terapi (Decherney *et al*, 2007).

Pada umumnya system aplikasi menggunakan sebuah tabung intrauterine (tandem) dan suatu bentuk aplikator intravaginal untuk tempat sumber radioaktif. Radiasi pada rektum dan kandung kemih dapat dipertahankan dalam batas toleransi dengan metode afterloading. Terdapat 2 pesawat afterloading yaitu pesawat afterloading dengan laju dosis tinggi (*high dose rate/ HDR*) yaitu bila laju dosisnya diatas 12 Gy/jam (umumnya 100 Gy/jam) dan pesawat afterloading dengan intensitas radiasi rendah secara manual (*low dose rate/ LDR*) yaitu bila laju dosisnya <2 Gy/jam. Hasil penelitian menunjukkan tidak adanya perbedaan signifikan dari penggunaan HDR atau LDR, baik dari aspek *survival rate*, kontrol tumor lokal dan residu tumor. Namun, brakhiterapi dengan HDR memberikan keuntungan yang lebih banyak dibandingkan LDR, antara lain dapat dilakukan pada pasien rawat jalan, kemudian dapat mengelimir paparan radiasi pada tenaga medis serta waktu paparan yang lebih singkat (Perez-Kavanagh, 2008; Dusenbery-Gerbi, 2006).

Beberapa macam sumber radioaktif yang dapat digunakan adalah Radium-226, Cesium-137, Iridium-192, Gold-198, dan Cobalt-60. Isotop yang paling sering digunakan adalah cesium-137 dengan pendekatan Low Dose Rate (LDR) dan iridium-192 dengan pendekatan High Dose rate (HDR). Untuk saat ini yang lebih populer adalah iridium-192 (Perez-Kavanagh, 2008; Dusenbery-Gerbi, 2006).



Gambar 2.1 Bagan Talaksana Kanker Serviks Stadium Lanjut Terlokalisir



Gambar 2.2 Bagan Tatalaksana Kanker Serviks Stadium Lanjut Terlokalisir dengan Metastasis Kelenjar Getah Bening dan Paraaorta (NCCN, 2012)



## 2.9 Dasar Radiobiologi Terapi Kanker Serviks

### 2.9.1 Kematian Sel Akibat Radiasi

Radioterapi merupakan suatu upaya pengobatan dengan menggunakan sinar pengion. Sinar pengion akan menyebabkan proses ionisasi pada materi biologis. Radikal bebas yang terbentuk, misalnya hidroksil radikal, superoksida, dan hidrogen peroksida merupakan agen oksidan yang bersifat sangat destruktif dan dapat mengakibatkan kerusakan DNA. (Soehermawan, 2007).

Kematian sel dalam konteks biologi radiasi adalah hilangnya kemampuan sel untuk bereproduksi akibat rusaknya DNA oleh sinar pengion. Kerusakan DNA akibat radiasi dapat dibagi dalam 3 kategori yaitu : kerusakan lethal yang bersifat irreversible, tidak dapat diperbaiki lagi, lalu kerusakan lethal yang dapat diperbaiki dalam beberapa jam (3-24 jam), dan kerusakan potensial lethal yang dapat dimodifikasi oleh kondisi lingkungan pasca radiasi (Rasjidi dkk, 2011).

Jika radiasi ionisasi elektromagnetik mengenai jaringan, maka akan terjadi proses kompleks yang menyebabkan kerusakan sel-sel tumor dan pada akhirnya akan mengeradikasi tumor tersebut. Sel kanker yang mendapat penyinaran, akan menyerap energi radiasi dan menimbulkan ionisasi atom-atom. Ionisasi tersebut dapat menimbulkan perubahan kimia dan biokimia yang pada akhirnya akan menimbulkan kerusakan biologis (Puspasari, 2002).

Mekanisme kerusakan DNA dapat bersifat efek langsung (*direct effect*) dan efek tidak langsung (*indirect effect*). Efek langsung adalah kerusakan langsung rantai DNA oleh sinar pengion. Efek tidak langsung adalah kerusakan DNA yang disebabkan oleh radikal bebas yang toksik sebagai hasil dari ionisasi molekul air (H<sub>2</sub>O) oleh sinar pengion (Supriana, 2006).

### 2.9.2 Peran Oksigen

Sensitivitas terhadap radiasi dari sel yang kaya oksigen adalah 3 kali lebih besar daripada sel yang diradiasi dalam kondisi hipoksia atau anoksia. Hal ini disebabkan oksigen adalah sensitizer radiasi yang paling efektif karena mampu menstabilkan radikal bebas reaktif yang diproduksi akibat proses ionisasi (Rasjidi dkk, 2011). Efek maksimal dari radiasi terionisasi pada sel kanker akan didapatkan pada keadaan sirkulasi yang baik serta oksigenasi sel yang adekuat. Persiapan penderita yang akan menjalani terapi radiasi harus sebaik mungkin. Kondisi penderita harus ditingkatkan semaksimal mungkin dengan diet protein, vitamin dan kalori. Kehilangan darah yang berlebihan juga harus dikendalikan karena ada atau tidaknya anemia akan sangat mempengaruhi respon sel kanker terhadap radiasi. Kontrol yang baik terhadap anemia akan memberikan respons lokoregional yang baik serta akan meningkatkan survival pasien (Iskandar, 2008). Terpenuhinya kebutuhan oksigen karena tidak adanya anemia akan menyebabkan tumor mengalami pertumbuhan yang agresif, sehingga fraksi pertumbuhannya meningkat, dengan demikian akan memberikan respon terapi yang lebih baik. Anemia juga menyebabkan timbulnya radioresisten karena sel sel yang tidak aktif membelah (Andrijono, 2004)

Sel tumor memiliki kemampuan untuk tumbuh yang tidak terbatas dan mengalami angiogenesis yang berlebihan. Saat hal itu terjadi, beberapa daerah tertentu dari tumor mengalami defisiensi nutrien dan juga oksigen. Pada keadaan ini, sel-sel tumor masuk ke dalam fase istirahat dimana oksigen dihabiskan dan sel-sel terjadi hipoksia atau bahkan anoksia dan mengalami nekrosis. Terdapat dua jenis hipoksia pada keadaan ini, yaitu hipoksia karena keterbatasan difusi dan hipoksia karena keterbatasan perfusi. Hipoksia karena keterbatasan difusi



sebagai akibat angiogenesis yang tidak adekuat. Pada keadaan ini, sel-sel tumor yang letaknya jauh dari pembuluh darah akan mengalami hipoksia kronis karena oksigen dikonsumsi oleh sel-sel yang berada di dekat pembuluh darah (Oka *et al*, 2004). Sedangkan hipoksia karena keterbatasan perfusi adalah sebagai akibat tertutupnya pembuluh darah yang berulang sehingga terjadi keadaan hipoksia yang akut pada seluruh sel-sel tumor yang terletak di distal daerah obstruksi. Hal ini sangat penting dilihat dari sudut pandang radiobiologi, karena sel dalam fase istirahat dapat memperlihatkan kemampuan yang lebih besar untuk memperbaiki kerusakan akibat radiasi. (Oka *et al*, 2004; Irawan, 2008).

Makin aktif suatu sel berproliferasi, makin sensitif pula sel itu terhadap radiasi. Tumor yang radiosensitif, dosis yang diberikan kira-kira 3000-4000 rad dalam 3-4 minggu. Tumor yang radioresponsif dapat dihancurkan dengan dosis yang lebih tinggi yaitu 4000-5000 rad dalam 4-5 minggu, sedangkan tumor yang radioresisten sukar untuk dihancurkan karena dosis yang harus diberikan sangat tinggi, yaitu lebih dari 6000 rad. Dosis yang tinggi ini akan melebihi batas toleransi jaringan sehat di sekitarnya (Rasjidi dkk, 2011).

### **2.9.3 Fraksinasi Radiasi**

Toleransi radiasi pada berbagai jaringan tidak sama, sehingga sulit memberikan radiasi dengan dosis yang adekuat di daerah pelvis tanpa mempengaruhi struktur vital lainnya. Oleh karena itu, untuk mendapatkan rasio terapeutik yang baik, yaitu efek seminimal mungkin pada jaringan yang sehat dan semaksimal mungkin pada jaringan tumor, radiasi diberikan dalam dosis terbagi dalam fraksi-fraksi. Yang dimaksud dengan fraksinasi yaitu radiasi diberikan dalam dosis terbagi secara berseri dengan dosis tertentu setiap harinya (umumnya 2-2.5 Gy) dan diberikan 5 atau 6 hari per minggu selama 4-7

minggu. Tujuan dari fraksinasi ini adalah menurunkan efek toksik pada jaringan sehat di sekitar tumor. Hal ini dilakukan karena sifat biologis tumor yang menjadikannya lebih radiosensitif dibandingkan dengan jaringan normal di sekitarnya. Sifat-sifat biologis tersebut adalah (Dewey-Bedford, 2004) :

a. *Repair* (Reparasi)

Proses sel normal untuk melakukan perbaikan kerusakan sel DNA akibat radiasi. Pada sebagian besar tumor ganas terjadi gangguan dalam proses reparasi DNA sehingga pada radiasi berikutnya terjadi kematian atau kerusakan sel-sel tumor yang lebih banyak dibandingkan sel-sel normal disekitarnya. Sel sel normal tersebut dapat menjalani proses reparasi secara sempurna saat interval radiasi.

b. *Reoxygenation* (Reoksigenasi)

Terjadi karena berkurangnya massa tumor akibat radiasi yang berlangsung, sehingga terjadi perbaikan vaskularisasi tumor. Tekanan oksigen dalam jaringan merupakan faktor penentu kepekaan sel tumor terhadap radiasi. Tumor dengan vaskularisasi yang jelek akan mengalami hipoksia dan nekrosis. Sel tumor yang hipoksik 2-3 kali lebih resisten terhadap radiasi dibandingkan sel-sel yang oksigenasinya baik. Setelah radiasi, sebagian sel tumor akan mati, volume tumor berkurang dan sel-sel yang semula hipoksik akan bergeser mendekat ke pembuluh darah sehingga oksigenasinya membaik dan menjadi lebih radiosensitif.

c. *Redistribution* (Redistribusi)

Setelah radiasi pertama akan terjadi kematian sebagian sel (terutama sel yang sedang berada pada fase peka radiasi), sedangkan sel-sel lain yang resisten akan tetap hidup. Sel yang sensitif terhadap



radiasi adalah yang berada pada fase G2 dan M. Sel-sel dalam fase ini akan mati dalam satu pukulan radiasi sedangkan sel-sel yang berada pada fase G1 dan S akan mampu bertahan (resisten) dan akan kembali mengisi kekosongan pada fase G2 dan M.

d. *Repopulation* (Repopulasi)

Setelah suatu fraksi radiasi, akan terjadi kematian sel. Dengan kematian sel-sel akibat radiasi, sel-sel yang masih bertahan (baik sel tumor maupun sel normal) akan merespon dengan cara meningkatkan regenerasi yang disebut juga dengan repopulasi. Repopulasi ini lebih jelas tampak pada sel-sel tumor yang memiliki daya proliferasi tinggi. Selain itu sel-sel yang mati tersebut akan diganti oleh sel yang berada pada fase G0 (fase istirahat) untuk masuk ke dalam siklus sel sehingga akan meningkatkan jumlah sel yang harus dimatikan. Pemberian dosis kecil dalam satu hari secara teratur akan dapat menghambat repopulasi tumor (Supriana, 2006).