

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker leher rahim merupakan suatu keganasan yang timbul akibat dari aktivitas pertumbuhan abnormal dari sel-sel yang ada di jaringan epitel organ leher rahim (serviks). Sebagian besar penyebab kanker leher rahim adalah akibat adanya infeksi *Human Papillomavirus* (HPV) terutama subtipe 16 dan 18, yaitu virus DNA *non-enveloped* yang masuk ke dalam famili *Papillomaviridae*.^{1,2}

Berdasarkan *Global Burden of Cancer* (GLOBOCAN) 2020, kanker leher rahim menempati urutan ke-9 penyebab kematian pada seluruh kasus kanker dengan 341.831 kematian di seluruh dunia. Kanker leher rahim menempati urutan kedua kasus kanker terbanyak yang menyerang wanita setelah kanker payudara dengan kasus baru sebanyak 36.633 (17.2%) dan angka prevalensi 68,43 per 100.000 penduduk di Indonesia. Angka kematian akibat kanker leher rahim di Indonesia adalah 21.003. Indonesia menduduki peringkat ketiga terbanyak untuk kasus kanker leher rahim di dunia.³

Secara umum, kanker leher rahim dapat diterapi dengan beberapa cara antara lain operasi pembedahan, terapi radiasi, kemoterapi, terapi obat target, dan imunoterapi. Pilihan terapi pada kanker leher rahim dilakukan berdasarkan tipe histologi dan stadium kanker tersebut. Pada kanker leher rahim stadium awal, dapat dilakukan operasi pembedahan ataupun kombinasi radiasi dan kemoterapi. Sedangkan untuk stadium lanjut, terapi utama biasanya adalah kombinasi radiasi

dan kemoterapi. Tipe radioterapi yang paling sering digunakan untuk pengobatan kanker leher rahim adalah radiasi eksterna dan brakiterapi.⁴

Perbedaan terapi radiasi eksterna dan brakiterapi terletak pada dosis dan area terkait, dimana pada brakiterapi menggunakan total dosis radiasi lebih tinggi pada area yang lebih spesifik dibandingkan dengan terapi radiasi eksterna sehingga sel normal yang dirusak lebih sedikit. Sumber radiasi pada brakiterapi akan ditempatkan di dalam tumor atau didekatnya.⁵

Radioterapi akan merusak nukleus DNA sel tumor hingga menyebabkan kematian sel. Cairan interseluler akan bereaksi dengan partikel radiasi sehingga akan terbentuk radikal bebas yang sangat reaktif. Radikal bebas ini akan bereaksi dengan DNA, kemudian akan memutus rantai DNA dan kemampuan sel untuk bereproduksi. Kematian sel kanker juga dapat disebabkan oleh proses apoptosis yang diinduksi oleh radiasi. Meskipun demikian, keberhasilan terapi ini bergantung pada kemampuan DNA sel tumor untuk memperbaiki diri dan seberapa besar kerusakan yang ditimbulkan kepada DNA sel tumor. Perbedaan ukuran massa tumor yang terlihat atau bahkan hilangnya massa tumor setelah diberikan radioterapi merupakan tolak ukur keberhasilan radioterapi.^{6,7}

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh *Joseph et al*, waktu rata-rata yang dibutuhkan untuk menyelesaikan terapi radiasi eksterna dan brakiterapi adalah 110 hari (kisaran 34-215 hari).⁸ Pada penelitian lain yang dilakukan oleh *Girinsky et al*, sebanyak 386 responden dengan stadium IIB dan III, median usia 57,7 tahun, didapatkan median waktu pengobatan radiasi eksterna adalah 42 hari (kisaran 29-61 hari) dengan dosis rata-rata 50 Gy (40-55 Gy).⁹

Menurut beberapa penelitian, terdapat hasil yang bervariasi mengenai hubungan antara kadar hemoglobin (Hb) dengan respon tumor pada pasien kanker leher rahim. Kadar Hb dikaitkan dengan kejadian anemia pada pasien kanker, yang mana penting dievaluasi untuk menentukan keberhasilan radioterapi, dikarenakan sel hipoksik bersifat 2-3 kali lebih radioresisten dibanding sel normal dengan oksigenasi yang cukup.¹⁰ Kadar Hb merupakan salah satu syarat pemeriksaan yang harus dilakukan sebelum memulai radioterapi. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh *Vaupel et al*, kadar Hb yang optimal untuk oksigenasi tumor adalah 12-14 g/dl.¹¹ Akan tetapi, menurut *Grogan et al*, kadar Hb > 13 g/dl tidak terkait dengan tambahan tingkat keberhasilan terapi.¹² Hal ini tentu memberikan pertanyaan mengenai pengaruh dari kadar Hb terhadap lama waktu keseluruhan radioterapi pada kanker leher rahim.

Menurut penelitian oleh *Perez et al*, terdapat hubungan yang signifikan antara lama waktu keseluruhan terapi radiasi dengan stadium penyakit. Pada tumor yang kecil semua dosis radioterapi adalah efektif, namun tidak pada tumor yang lebih luas. Perpanjangan waktu keseluruhan terapi dibutuhkan pada tumor yang luas supaya meningkatkan probabilitas pengontrolan tumor dalam dosis radiasi. Tumor yang luas memiliki tingkat kegagalan lokal yang lebih tinggi sehingga membutuhkan waktu keseluruhan terapi yang lebih lama.¹³

Salah satu penilaian keberhasilan terapi adalah dengan respon histopatologik kanker leher rahim. Pada penelitian oleh *Rose et al*, menunjukkan bahwa tipe histopatologi adenokarsinoma dan adenoskuamosa karsinoma dikaitkan dengan hasil yang lebih buruk daripada skuamous sel karsinoma ketika diobati

dengan radiasi saja. *Lee et al* baru-baru ini melaporkan bahwa pasien dengan adenokarsinoma menunjukkan kelangsungan hidup keseluruhan yang lebih buruk dibandingkan dengan skuamous sel karsinoma terlepas dari modalitas terapi yang dilakukan. Hal tersebut dikarenakan pada adenokarsinoma dan adenoskuamosa karsinoma insiden penyakit lokal yang tidak terkontrol lebih tinggi, lebih resisten terhadap radioterapi, dan kemungkinan lebih tinggi adanya penyebaran intraperitoneal. Oleh karena itu, hal ini menimbulkan pertanyaan bagaimana pengaruh tipe histopatologi kanker leher rahim terhadap lama waktu keseluruhan terapi radiasi.¹⁴

Lama waktu keseluruhan terapi radiasi dapat disebut juga dengan *overall treatment time* (OTT). Lama waktu keseluruhan terapi radiasi ini akan berdampak terhadap hasil serta prognosis dari kanker leher rahim, salah satunya adalah kemungkinan kekambuhan.⁸ Berdasarkan Pedoman Pelayanan Onkologi Radiasi pada Pandemi *Corona Virus Disease 2019* (COVID-19), pada kondisi pandemi ini tidak dilakukan penundaan dalam pemberian pelayanan terapi radiasi mengingat morbiditas dan mortalitas penyakit kanker.¹⁵ Oleh karena minimnya studi lingkup nasional yang membahas mengenai hal tersebut, maka diperlukan sebuah studi untuk membahas mengenai pengaruh kadar Hb, stadium penyakit, dan tipe histopatologi terhadap lama waktu keseluruhan terapi radiasi eksterna dan brakiterapi pada pasien kanker leher rahim.

1.2 Permasalahan Penelitian

1.2.1 Permasalahan Umum

Apakah terdapat pengaruh kadar Hb, stadium penyakit, dan tipe histopatologi terhadap lama waktu keseluruhan terapi radiasi pada pasien kanker leher rahim?

1.2.2 Permasalahan Khusus

- 1) Apakah terdapat pengaruh kadar Hb awal dan selama terapi terhadap lama waktu keseluruhan terapi radiasi eksterna pada pasien kanker leher rahim?
- 2) Apakah terdapat pengaruh kadar Hb awal dan selama terapi terhadap lama waktu keseluruhan terapi brakiterapi 1, 2, 3 pada pasien kanker leher rahim?
- 3) Apakah terdapat pengaruh stadium penyakit terhadap lama waktu keseluruhan terapi radiasi eksterna pada pasien kanker leher rahim?
- 4) Apakah terdapat pengaruh stadium penyakit terhadap lama waktu keseluruhan terapi brakiterapi 1, 2, 3 pada pasien kanker leher rahim?
- 5) Apakah terdapat pengaruh tipe histopatologi terhadap lama waktu keseluruhan terapi radiasi eksterna pada pasien kanker leher rahim?
- 6) Apakah terdapat pengaruh tipe histopatologi terhadap lama waktu keseluruhan terapi brakiterapi 1, 2, 3 pada pasien kanker leher rahim?
- 7) Apakah terdapat pengaruh kadar Hb awal dan selama terapi terhadap lama waktu keseluruhan terapi radiasi eksterna dan brakiterapi 1, 2, 3 pada pasien kanker leher rahim?

- 8) Apakah terdapat pengaruh stadium penyakit terhadap lama waktu keseluruhan terapi radiasi eksternal dan brakiterapi 1, 2, 3 pada pasien kanker leher rahim?
- 9) Apakah terdapat pengaruh tipe histopatologi terhadap lama waktu keseluruhan terapi radiasi eksternal dan brakiterapi 1, 2, 3 pada pasien kanker leher rahim?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis pengaruh kadar Hb, stadium penyakit, dan tipe histopatologi terhadap lama waktu keseluruhan terapi radiasi pada pasien kanker leher rahim.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Menganalisis pengaruh kadar Hb awal dan selama terapi terhadap lama waktu keseluruhan terapi radiasi eksternal pada pasien kanker leher rahim.
- 2) Menganalisis pengaruh kadar Hb awal dan selama terapi terhadap lama waktu keseluruhan terapi brakiterapi 1, 2, 3 pada pasien kanker leher rahim.
- 3) Menganalisis pengaruh stadium penyakit terhadap lama waktu keseluruhan terapi radiasi eksternal pada pasien kanker leher rahim.
- 4) Menganalisis pengaruh stadium penyakit terhadap lama waktu keseluruhan terapi brakiterapi 1, 2, 3 pada pasien kanker leher rahim.
- 5) Menganalisis pengaruh tipe histopatologi terhadap lama waktu keseluruhan terapi radiasi eksternal pada pasien kanker leher rahim.
- 6) Menganalisis pengaruh tipe histopatologi terhadap lama waktu keseluruhan terapi brakiterapi 1, 2, 3 pada pasien kanker leher rahim.

- 7) Menganalisis pengaruh kadar Hb awal dan selama terapi terhadap lama waktu keseluruhan terapi radiasi eksterna dan brakiterapi 1, 2, 3 pada pasien kanker leher rahim.
- 8) Menganalisis pengaruh stadium penyakit terhadap lama waktu keseluruhan terapi radiasi eksterna dan brakiterapi 1, 2, 3 pada pasien kanker leher rahim.
- 9) Menganalisis pengaruh tipe histopatologi terhadap lama waktu keseluruhan terapi radiasi eksterna dan brakiterapi 1, 2, 3 pada pasien kanker leher rahim.

1.4 Manfaat Penelitian

Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat, antara lain :

1. Manfaat untuk ilmu pengetahuan yaitu memberikan informasi mengenai pengaruh kadar Hb, stadium penyakit, dan tipe histopatologi terhadap lama waktu keseluruhan terapi radiasi eksterna dan brakiterapi.
2. Manfaat untuk pelayanan kesehatan yaitu untuk memberikan pengetahuan dalam pengelolaan pasien kanker leher rahim agar dapat dilakukan penatalaksanaan radioterapi tepat waktu.
3. Manfaat untuk penelitian yaitu untuk menindaklanjuti penelitian sebelumnya oleh *Joseph et al* mengenai lama waktu keseluruhan terapi radiasi eksterna dan brakiterapi intrakaviter pada pasien kanker leher rahim serta dapat dijadikan dasar untuk penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh kadar Hb, stadium penyakit, dan tipe histopatologi terhadap lama waktu keseluruhan terapi radiasi, sehingga berguna untuk menambah ilmu pengetahuan dan informasi ilmiah.

1.5 Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

| No | Peneliti, Judul Penelitian, Tahun | Metode Penelitian | Hasil Penelitian |
|----|--|---|---|
| 1. | Gasinska, et al. <i>Influence of Overall Treatment Time and Radiobiological Parameters on Biologically Effective Doses in Cervical Cancer Patients Treated with Radiation Therapy Alone.</i> <i>Acta Oncologica.</i> 2004;43(7):657-66. ¹⁶ | Studi kohort prospektif Variabel : usia, kadar Hb, <i>bromodeoxyuridine labelling index</i> (BrdUrdLI), <i>biological effective doses</i> (BEDs), DNA <i>ploidy</i> , lama waktu keseluruhan terapi. Penelitian ini bertujuan untuk menguji hubungan total lama waktu keseluruhan terapi dengan variabel-variabel diatas, terhadap tingkat kelangsungan hidup. Subjek : Penelitian terhadap 229 pasien kanker leher rahim, stadium IB-IIIB tahun 1987-1999 yang diterapi dengan radioterapi definitif primer. Penelitian ini dilakukan di Pusat Onkologi Krakow, Poland. | Tingkat keberhasilan radioterapi bergantung pada lamanya waktu keseluruhan terapi yang juga dipengaruhi oleh usia, kadar Hb, proliferasi tumor, dan DNA <i>ploidy</i> . Pasien dengan lama waktu keseluruhan terapi ≤ 60 hari mempunyai kelangsungan hidup keseluruhan, kelangsungan hidup bebas penyakit, dan kontrol lokal yang lebih baik. Usia muda ≤ 50 tahun dan kadar Hb > 116 g/l merupakan faktor signifikan untuk pasien dengan lama waktu keseluruhan terapi ≤ 60 hari. |

| No | Peneliti, Judul Penelitian, Tahun | Metode Penelitian | Hasil Penelitian |
|----|--|---|--|
| 2. | Rachmawati, Annisa dan Sri Retna D. Hubungan Kadar Hemoglobin dengan Respon Tumor pada Pasien Kanker Serviks yang Mendapat Terapi Radiasi di RSUP Dr. Sardjito. 2013. ¹⁷ | Studi observasional analitik <i>cross sectional</i> . Kadar Hb dan respon tumor diukur 6 kali per minggu selama 5 minggu. Respon tumor diukur dari panjang tumor dan dievaluasi menggunakan RECIST (Respon Kriteria Evaluasi Dalam Solid Tumor). Penelitian dilakukan pada 30 pasien kanker leher rahim yang menjalani terapi radiasi antara bulan Mei 2012 dan Februari 2013. | Terdapat korelasi yang bermakna antara kadar hemoglobin rata-rata dengan respon tumor. Kadar Hb dengan rata-rata yang rendah (<10,5 g / dL) selama menjalani terapi radiasi dalam 5 minggu menyebabkan perburukan respon tumor. |
| 3. | Joseph, et al. <i>Radical External-Beam Radiotherapy in Combination With Intracavitary Brachytherapy for Localized Carcinoma of the Cervix in Sri Lanka: Is Treatment Delayed Treatment Denied?</i> . JCO Global Oncology. 2020; 6:1574-81. ⁸ | Studi analisis kohort retrospektif. Variabel : usia, stadium penyakit, <i>concurrent chemotherapy</i> , dosis brakiterapi, dosis radiasi eksterna, waktu penyelesaian pengobatan (dikotomisasi pada 60 hari). Analisis univariabel dilakukan untuk menentukan signifikansi prognostik dari variabel-variabel diatas. Subjek : Penelitian terhadap 113 pasien kanker leher rahim lokal yang diterapi dengan radiasi eksterna radikal | Waktu rata-rata yang dibutuhkan untuk menyelesaikan terapi radiasi eksterna dan brakiterapi adalah 110 hari (kisaran 34-215 hari). Penundaan pengobatan adalah satu-satunya faktor signifikan terkait dengan angka bebas penyakit pada analisis univariabel. |

| No | Peneliti, Judul Penelitian, Tahun | Metode Penelitian | Hasil Penelitian |
|----|-----------------------------------|--|------------------|
| | | dan <i>intracavitary brachytherapy</i> . Penelitian ini dilakukan di National Cancer Institute, Maharagama, Sri Lanka, tahun 2014-2015. | |

Perbedaan penelitian ini dengan penelitian oleh *Gasinska et al* dan *Joseph et al*, yaitu pada desain penelitian, tujuan penelitian, serta variabel yang diteliti. Pada penelitian ini desain penelitian yang digunakan adalah *cross sectional*, sedangkan pada penelitian oleh *Gasinska et al* adalah studi kohort prospektif dan *Joseph et al* menggunakan studi kohort retrospektif. Tujuan penelitian keduanya lebih berfokus pada hubungan antar variabel bebas terhadap tingkat kelangsungan hidup atau faktor prognostik, sedangkan pada penelitian ini lebih berfokus untuk mengetahui hubungan antara variabel bebas yaitu kadar Hb, stadium I-III, serta tipe histopatologi terhadap lama waktu keseluruhan terapi tanpa menguji tingkat kelangsungan hidup atau faktor prognostik.

Pada penelitian oleh *Rachmawati* dan *Sri Retna*, berfokus terhadap hubungan antara kadar Hb rata-rata selama terapi radiasi terhadap respon tumor yang diukur dari panjang tumor, sedangkan penelitian ini menggunakan kadar Hb awal pengobatan dan selama terapi radiasi serta mencari hubungan keduanya terhadap lama waktu keseluruhan terapi radiasi, bukan respon terapi.