

## Perbandingan Operabilitas setelah Pemberian Kemoterapi Neoadjuvant Cisplatin dan Paclitaxel-Carboplatin pada Kanker Serviks IIB di Divisi Ginekologi Onkologi RSUD Dr. Soetomo

**Mochamad Haries Friyadi, Brahmana Askandar**

Departemen Obstetri dan Ginekologi  
Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga  
RSUD Dr. Soetomo  
Surabaya

### ABSTRAK

*Kanker serviks merupakan masalah kesehatan masyarakat terutama di negara berkembang berpenduduk dengan status sosial ekonomi rendah. Tujuan penelitian ini adalah membandingkan operabilitas prabedah setelah pemberian kemoterapi neoadjuvant cisplatin dan paclitaxel-carboplatin pada penderita dengan kanker serviks IIB. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik retrospektif dengan jumlah sampel 305 penderita dari tahun 2011 sampai 2013 yang direkrut berdasarkan kriteria inklusi. Data dikumpulkan dari catatan medis dari klinik rawat jalan onkologi. Pemberian rejimen kemoterapi neoadjuvant paclitaxel-carboplatin 3x dengan dosis paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> iv/3 mgg dan carboplatin AUC x (GFR+25) iv/3 mgg atau cisplatin sebanyak 4x dengan dosis 50 mg/m<sup>2</sup> iv/mgg. Keberhasilan evaluasi operabilitas pra-bedah dianalisis dengan uji chi square. Tidak terdapat perbedaan penilaian keberhasilan operabilitas (pra-operatif) pada kelompok umur penderita kanker serviks IIB menurut jenis rejimen kemoterapi ( $p=0,670$ ). Didapatkan perbedaan ukuran tumor sebelum dan setelah kemoterapi neoadjuvant cisplatin dan paclitaxel-carboplatin terhadap operabilitas ( $p=0,000$ ). Tidak ada perbedaan yang bermakna distribusi tipe histopatologi terhadap operabilitas penderita pada kedua kelompok rejimen kemoterapi neoadjuvant ( $p=0,537$  dan  $p=0,951$ ). Didapatkan total keberhasilan evaluasi operabilitas pra-bedah adalah 17,0%. Persentase cisplatin yang operable adalah 15,4% dan kelompok paclitaxel-carboplatin adalah 18,3%. Hasil statistik adalah  $p=0,537$  ( $p > 0,05$ ). Simpulan, tidak ada perbedaan yang signifikan dalam evaluasi keberhasilan operabilitas pada kedua kelompok penelitian. (MOG 2014;22:13-21)*

**Kata Kunci:** kanker serviks, kemoterapi neoadjuvant, cisplatin, paclitaxel, carboplatin, operabilitas

### ABSTRACT

*Cervical cancer remains a health problem, particularly in developing countries that have population with low socioeconomic status. This study was to compare presurgical operability after administration of cisplatin and paclitaxel-carboplatin neoadjuvant chemotherapy in patients with cervical cancer IIB. This study was a retrospective observational analytic with sample size (305 patients) from 2011 to 2013 were recruited based on the inclusion criteria. Data were collected from medical records of oncology outpatient clinic. Giving neoadjuvant chemotherapy regimen of paclitaxel-carboplatin 3x with dose (paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> iv/3 wk and carboplatin AUC x (GFR +25) iv/3 wk) or cisplatin as much as 4x with dose (50 mg/m<sup>2</sup> iv/wk). The success of the presurgical evaluation of operability was analyzed with chi-square test. There was no difference in the assessment of operability success (preoperative) in the age group cervical cancer IIB patients according to the type of chemotherapy regimen  $p = 0.670$ . We obtained differences in tumor size before and after neoadjuvant chemotherapy cisplatin and paclitaxel-carboplatin against operability  $p = 0.000$ . There was no significant difference in the distribution of histopathologic types in both groups neoadjuvant chemotherapy regimens against patients operability  $p = 0.537$  and  $p = 0.951$ . Obtained total success of the operability evaluation of presurgical was 17.0 %. Operable percentage of cisplatin was 15.4 % and the paclitaxel-carboplatin group was 18.3 %. Statistical results were  $p = 0.537$  ( $p > 0.05$ ). In conclusion, there is no significant difference in evaluation of operability efficacy in both study groups. (MOG 2014;22:13-21)*

**Keywords:** cervical cancer, neoadjuvant chemotherapy, cisplatin, paclitaxel, carboplatin, operability.

**Correspondence:** Mochamad Haries Friyadi, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Airlangga University, Dr. Soetomo Hospital, Jl Prof. Dr. Moestopo 6-8, Surabaya. Email: mochrifri@yahoo.com

### PENDAHULUAN

Kanker serviks merupakan masalah kesehatan masyarakat terutama di negara-negara berkembang dengan penduduk yang memiliki status sosial ekonomi

yang rendah. Diperkirakan terdapat 468.000 kasus baru kanker serviks setiap tahunnya di seluruh dunia dengan angka kematian mencapai 233.000 pada tahun 2000.<sup>1</sup> Di Indonesia, sampai saat ini kanker serviks masih merupakan masalah kesehatan perempuan dengan

angka kejadian dan angka kematian yang tinggi karena setiap hari ditemukan 41 kasus baru dan 20 kasus kematian.<sup>2</sup> Terapi utama kanker serviks meliputi operasi dan radiasi karena kanker serviks merupakan kanker ginekologik yang kurang sensitif terhadap kemoterapi.<sup>3</sup> Pada kanker serviks stadium IIB-IVA, FIGO merekomendasikan terapi baku yaitu radiasi eksterna dan brakhiterapi, konkomitan dengan kemoterapi yang dikenal dengan sebutan kemoradiasi.<sup>4</sup> Di RSUD Dr. Soetomo, terapi kanker serviks mengikuti rekomendasi yang dikeluarkan oleh *Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique* (FIGO). Tetapi khusus pada kanker serviks IIB menetapkan kebijakan terapi yang berbeda dari rekomendasi FIGO. Divisi Ginekologi Onkologi menetapkan terapi kanker serviks IIB meliputi pemberian kemoterapi neoajuvan platinum based dilanjutkan histerektomi radikal. Pada tahun 2006, jenis rejimen kemoterapi neoajuvan platinum based yang digunakan di ruang kandungan RSUD Dr. Soetomo adalah cisplatin-vincristine-bleomycin (PVB) dan paclitaxel-cisplatin. Tahun 2007, diganti dengan paclitaxel-carboplatin. Carboplatin dikenal sebagai analog cisplatin yang memiliki efek samping lebih ringan walaupun harga carboplatin jauh lebih mahal daripada cisplatin. Tetapi sejak tahun 2012, rejimen paclitaxel-carboplatin diganti dengan cisplatin dan semua rejimen tersebut masuk dalam tanggungan Jaring Pengaman Sosial (JPS)/Asuransi Kesehatan Masyarakat Miskin (ASKESKIN)/Asuransi Kesehatan (ASKES).

Di ruang kandungan RSUD Dr. Soetomo, terdapat kebijakan terapi yaitu penderita kanker serviks IIB yang mendapatkan kemoterapi neoajuvan akan dilakukan pemeriksaan klinis untuk menilai apakah kondisi awal *inoperable* (sebelum mendapatkan kemoterapi neoajuvan) menjadi *operable* (pasca pemberian kemoterapi neoajuvan). Penilaian operabilitas secara klinis pra-operasi ini dilakukan karena hanya penderita dengan penilaian *operable* saja yang akan dilakukan operasi radikal. Sedangkan penderita yang hasil penilaian klinis pra-operasinya tetap *inoperable* tidak akan menjalani terapi lanjutan berupa operasi radikal.

Penundaan operasi dapat mempercepat pertumbuhan tumor. Tujuan pemberian kemoterapi neoajuvan dapat mengurangi ukuran tumor dan memperoleh area reseksi yang lebih luas sehingga meningkatkan operabilitas kanker serviks IIB. Dengan pemberian kemoterapi neoajuvan cisplatin (dosis > 25 mg/m<sup>2</sup>) dan siklus pendek < 14 hari mengurangi toksisitas dan meningkatkan rata-rata survival.<sup>5</sup> Hal tersebut di atas membuat peneliti tertarik untuk meneliti dan menganalisis penilaian operabilitas pra-operasi,

khususnya pada kanker serviks IIB pasca pemberian kemoterapi neoajuvan yaitu paclitaxel-carboplatin dan cisplatin mengingat kekhususan pemberian terapi ini bagi penderita kanker serviks IIB di RSUD Dr. Soetomo Surabaya, sekaligus ingin membandingkan keberhasilan terapi kedua rejimen tersebut. Penelitian ini menilai keberhasilan operabilitas (pra-operatif) pasca pemberian rejimen kemoterapi neoajuvan cisplatin dan paclitaxel-carboplatin pada penderita kanker serviks IIB dan mencari perbedaan penilaian keberhasilan operabilitas (pra-operatif) pada penderita kanker serviks IIB yang mendapat rejimen kemoterapi neoajuvan cisplatin dan paclitaxel-carboplatin dengan tujuan untuk mengetahui dan membandingkan angka penilaian keberhasilan operabilitas (pra-operatif) pada penderita kanker serviks IIB yang mendapatkan kemoterapi neoajuvan cisplatin dan yang mendapatkan paclitaxel-carboplatin.

## BAHAN DAN METODE

Jenis penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan desain kohort retrospektif menggunakan data sekunder dari rekam medik. Penelitian ini dilakukan antara bulan Juni – September 2013 di Poli Onkologi Kandungan 10E dan Ruang Kandungan RSUD Dr. Soetomo Surabaya dengan populasi penderita kanker serviks IIB yang mendapatkan kemoterapi neoajuvan cisplatin dan paclitaxel-carboplatin. Pemberian rejimen kemoterapi neoajuvan paclitaxel-carboplatin 3x dengan dosis (paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> iv/3 mgg dan carboplatin AUC (area under curve) x (GFR (glomerular filtration rate)+25) iv/3 mgg) atau cisplatin sebanyak 4x dengan dosis (50 mg/m<sup>2</sup> iv/mgg). Sampel menggunakan total sampling.

Keberhasilan kemoterapi neoajuvan diukur dengan menghitung hasil yang *operable* kemudian dilakukan perbandingan penilaian keberhasilan operabilitas antara kedua rejimen dan dilakukan penghitungan resiko relatif (*relative risk*=RR). Kriteria inklusi adalah penderita kanker serviks IIB yang mendapatkan rejimen kemoterapi neoajuvan paclitaxel-carboplatin 3x atau cisplatin sebanyak 4x dan telah dilakukan evaluasi operabilitas pasca kemoterapi neoajuvan. Kriteria eksklusi adalah data tidak lengkap, terdapat keganasan lain pada penderita kanker serviks IIB dan terdapat penyakit kardiovaskuler, gangguan metabolisme hati, dan penyakit ginjal. Seluruh data dicatat, dikelompokkan, diolah, dan dianalisis secara statistik. Untuk mempermudah penghitungan statistik digunakan SPSS. Kelayakan etik didapatkan dari Komisi Etik untuk Penelitian Ilmu Dasar/Klinik di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya.

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

Pada penelitian ini, diperoleh total penderita kanker serviks IIB sebanyak 386 orang. Dari seluruh penderita tersebut, 21 tidak menjalani terapi kanker serviks apapun (tidak kontrol setelah terdiagnosa kanker serviks IIB), 20 dengan kemoterapi neoadjuvan lain, 3 dengan diagnosa selain stadium IIB, 2 disertai keganasan lain dan 1 dengan penyakit jantung. Dari semua penderita yang mendapatkan kemoterapi neoadjuvan *cisplatin* dan *paclitaxel-carboplatin* sejumlah 339 penderita, kami eksklusi yaitu sebanyak 20 orang tidak menyelesaikan serial kemoterapi neoadjuvan dan 14 orang tidak melakukan evaluasi operabilitas (pra-operatif), sehingga besar sampel yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 305 orang (83,3%). Dari 305 penderita yang memenuhi kriteria inklusi, 130 penderita (42,6%) mendapat kemoterapi neoadjuvan *cisplatin* dan 175 penderita (57,4%) mendapat kemoterapi neoadjuvan *paclitaxel-carboplatin*. Dari 130 penderita yang mendapat kemoterapi neoadjuvan *cisplatin*, sebanyak 20 penderita evaluasi operabilitasnya (pra-operatif) dinyatakan *operable* dan semuanya melanjutkan terapi dengan operasi radikal. Dari 175 penderita yang mendapat kemoterapi neoadjuvan *paclitaxel-carboplatin*, sebanyak 32 penderita evaluasi operabilitasnya (pra-operatif) dinyatakan *operable*, tetapi 29 penderita (90,6%) yang melanjutkan operasi radikal.

Tabel 1. Distribusi frekuensi penderita berdasarkan tahun terdiagnosis kanker serviks IIB yang mendapatkan kemoterapi neoadjuvan di ruang kandungan RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada tahun 2011 - 2013.

Tahun	Rejimen NAC		Total
	<i>Cisplatin</i>	<i>Paclitaxel-Carboplatin</i>	
2011	0 0.0%	103 100.0%	103 100.0%
2012	40 35.7%	72 64.3%	112 100.0%
2013	90 100.0%	0 0.0%	90 100.0%
Total	130 42.6%	175 57.4%	305 100.0%

Tabel 1 menunjukkan pemakaian dua rejimen kemoterapi neoadjuvan pada kanker serviks IIB di ruang kandungan RSUD Dr. Soetomo tahun 2011 – 2013 dimana rejimen kemoterapi neoadjuvan *cisplatin* diberikan pada 130 penderita sedangkan rejimen kemoterapi neoadjuvan *paclitaxel-carboplatin* pada 175

penderita. Pemakaian rejimen kemoterapi neoadjuvan *cisplatin* pada penderita terbanyak pada tahun 2013 terdapat 90 penderita (69,2%), sedangkan tahun 2012 terdapat 40 penderita (30,8%). Tahun 2011 dan tahun 2012 jumlah pemakaian rejimen kemoterapi neoadjuvan *paclitaxel-carboplatin* yakni 103 penderita (58,9%) dan 72 penderita (41,1%). Tabel 2 menunjukkan bahwa 253 penderita kanker serviks IIB dengan hasil evaluasi *inoperable*, 18 penderita (7,1%) dievaluasi di kamar operasi dan 235 penderita (92,9%) di poli onkologi.

Tabel 2. Distribusi frekuensi tempat pemeriksaan dengan hasil evaluasi *inoperable* penderita kanker serviks IIB pada tahun 2011-2013.

Rejimen	<i>Inoperable</i>		Total
	Ruang Operasi	Poli Onkologi	
<i>Cisplatin</i>	11 10.0%	99 90.0%	110 100.0%
<i>Paclitaxel-Carboplatin</i>	7 4.9%	136 95.1%	143 100.0%
Total	18 7.1%	235 92.9%	253 100.0%

Tabel 3 menunjukkan bahwa 52 penderita kanker serviks IIB dengan hasil evaluasi *operable*, 49 penderita (94,2%) yang dievaluasi di kamar operasi dan 3 penderita (5,8%) dievaluasi di Poli Onkologi RSUD Dr. Soetomo.

Tabel 3. Distribusi frekuensi tempat pemeriksaan dengan hasil evaluasi *operable* penderita kanker serviks IIB pada tahun 2011-2013.

Rejimen	<i>Operable</i>		Total
	Ruang Operasi	Poli Onkologi	
<i>Cisplatin</i>	20 100.0%	0 0.0%	20 100.0%
<i>Paclitaxel-Carboplatin</i>	29 90.6%	3 9.4%	32 100.0%
Total	49 94.2%	3 5.8%	52 100.0%

Tabel 4 menunjukkan bahwa tidak semua penderita kanker serviks IIB yang hasil evaluasi pra-operatifnya dinyatakan *operable* melanjutkan terapi dengan operasi radikal. Penderita kanker serviks IIB yang *operable* tetapi tidak melanjutkan operasi sebanyak 3 orang (5,8%) karena penderita tidak datang dengan alasan mengurus surat keterangan tidak mampu, sedangkan

penderita yang melanjutkan terapi dengan operasi radikal sebanyak 49 orang (94,2%).

Bila dikategorikan dalam kelompok umur maka diperoleh distribusi umur penderita kanker serviks IIB di RSUD Dr. Soetomo pada tahun 2011 – 2013 (Tabel 5). Penderita yang mendapatkan kemoterapi neoadjuvan *cisplatin* dengan umur rata-rata  $50,6 \pm 8,4$  tahun (minimum umur 35 dan maksimum 68 tahun ) untuk *operable* dan  $49,1 \pm 7,2$  tahun (minimum umur 25 dan maksimum 64 tahun ) untuk *inoperable*. Pada penelitian ini, tidak terdapat perbedaan penilaian keberhasilan operabilitas (pra-operatif) pada kelompok umur penderita kanker serviks IIB menurut jenis rejimen kemoterapi ( $p=0,670$ ). Penderita pada kelompok *operable* yang belum mendapatkan kemoterapi neoadjuvan *cisplatin*, memiliki ukuran tumor rata-rata  $4,3 \pm 1,3$  cm (minimum 2 dan maksimum 6 cm) dan setelah mendapatkan kemoterapi neoadjuvan *cisplatin* memiliki ukuran tumor rata-rata  $2,5 \pm 1,3$  cm (minimum 1 dan maksimum 6 cm). Sedangkan penderita pada kelompok *operable* yang belum mendapatkan kemoterapi neoadjuvan *paclitaxel-carboplatin*, memiliki ukuran tumor rata-rata  $4,3 \pm 1,1$  cm (minimum 2 dan maksimum 6 cm) dan setelah mendapatkan kemoterapi neoadjuvan *paclitaxel-carboplatin* memiliki ukuran tumor rata-rata  $2,4 \pm 0,8$  cm (minimum 1 dan maksimum 4 cm). Dari hasil uji statistik *Chi square* didapatkan nilai  $p < 0,05$  ( $p=0,000$ ) yang berarti secara statistik didapatkan perbedaan yang bermakna distribusi ukuran tumor antara kedua kelompok kemoterapi neoadjuvan terhadap operabilitas.

Tabel 4. Distribusi frekuensi penderita kanker serviks IIB yang telah dinyatakan *operable* kemudian melanjutkan operasi radikal di RSUD Dr. Soetomo pada tahun 2011-2013.

Rejimen praoperasi yang <i>operable</i>	Radikal Histerektomi		Total
	Ya	Tidak	
<i>Cisplatin</i>	20 100.0%	0 0.0%	20 100.0%
<i>Paclitaxel-Carboplatin</i>	29 90.6%	3 9.4%	32 100.0%
Total	49 94.2%	3 5.8%	52 100.0%

Jenis histopatologi terbanyak adalah *squamous cell carcinoma* sebesar 92 penderita (30,2%) pada kelompok yang mendapatkan kemoterapi neoadjuvan *cisplatin* dan 125 penderita (41,0%) pada kelompok yang mendapatkan kemoterapi neoadjuvan *paclitaxel-carboplatin* dari total seluruh penderita. Dan jenis histopatologi yang paling sedikit adalah *clear cell*

*carcinoma* sebesar 3 penderita (1,0%) dari total seluruh penderita.

Pada kelompok yang mendapatkan kemoterapi neoadjuvan *cisplatin*, penderita yang *operable* terbanyak memiliki jenis histopatologi *squamous cell carcinoma*, yaitu 13 penderita (4,3%) dan *inoperable* terbanyak memiliki jenis histopatologi *squamous cell carcinoma*, yaitu 79 penderita (25,9%) dari total seluruh penderita. Dari hasil uji statistik *chi square* didapatkan nilai  $p=0,537$  dan  $p=0,951$  ( $p > 0,05$ ) yang berarti secara statistik tidak didapatkan perbedaan yang bermakna distribusi tipe histopatologi terhadap operabilitas penderita pada kedua kelompok rejimen kemoterapi neoadjuvan.

Tabel 5. Deskripsi umur, ukuran tumor, jenis histopatologi penderita kanker serviks IIB menurut operabilitas di RSUD Dr. Soetomo tahun 2011-2013.

Data Banding	<i>Operable</i>	<i>Inoperable</i>	P*
Umur Pasien (tahun)			0,670
NAC	$50,6 \pm 8,4$	$49,1 \pm 7,2$	
cisplatin	(m 35 M 68)	(m 25 M 64)	
NAC pacli-Carbo	$46,4 \pm 7,7$	$49,2 \pm 8,5$	
	(m 32 M 63)	(m 28 M 75)	
Ukuran tumor (cm)			0,000#
Sebelum NAC	$4,3 \pm 1,3$	$4,4 \pm 1,3$	
cisplatin	(m 2 M 6)	(m 2 M 8)	
Setelah NAC	$2,5 \pm 1,3$	$3,1 \pm 1,0$	
cisplatin	(m 1 M 6)	(m 1 M 6)	
Ukuran tumor (cm)			0,000#
Sebelum NAC	$4,3 \pm 1,1$	$4,5 \pm 1,2$	
pacli-carbo	(m 2 M 6)	(m 2 M 7)	
Setelah NAC	$2,4 \pm 0,8$	$3,2 \pm 1,1$	
pacli-carbo	(m 1 M 4)	(m 1 M 7)	
Histopatologi dengan NAC			0,537
cisplatin			
Adeno	5 (19,2%)	21 (80,8%)	
Adenosqu	2 (16,7%)	10 (83,3%)	
Squamous	13 (14,1%)	79 (85,9%)	
Clear cell	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Total	20 (15,4%)	110 (84,6%)	
Histopatologi dengan NAC			0,951
pacli-carbo			
Adeno	9 (22,0%)	32 (78,0%)	
Adenosqu	0 (0,0%)	6 (100,0%)	
Squamous	23 (18,4%)	102 (81,6%)	
Clear cell	0 (0,0%)	3 (100,0%)	
Total	32 (18,3%)	143 (81,7%)	

\*Uji *Chi square*. #uji *marginal homogeneity*. NAC: neoadjuvant chemotherapy, adenosqu: adenosquamous, pacli-carbo: *paclitaxel-carboplatin*, m: minimal, M: maximal

Tabel 6. Radikal histerektomi pada penderita kanker serviks IIB berdasarkan jenis rejimen kemoterapi di RSUD Dr. Soetomo tahun 2011 – 2013.

NAC	Radikal Histerektomi		Total	RR	P
	Ya	Tidak			
Cisplatin	20	110	130	0,93	$p = 0,780$ ( <i>chi square</i> )
	15.4 %	84.6 %	100.0 %	(0,55-1,57)	
Paclitaxel-Carboplatin	29	146	175		
	16.6 %	83.4 %	100.0 %		
Total	49	256	305		
	16.1 %	83.9 %	100.0 %		

RR: *relative risk*

Pada tabel 6 didapatkan jumlah kasus kanker serviks IIB yang mendapat kemoterapi neoajuvan dilakukan radikal histerektomisebesar 49/305 (16,1%). Pemberian kemoterapi neoajuvan *cisplatin* dilakukan radikal histerektomisebesar 20/130 (15,4%), sedangkan *paclitaxel-carboplatin* dilakukan radikal histerektomi sebesar 29/175 (16,6%). Penderita dengan kemoterapi neoajuvan *cisplatin* mempunyai kemungkinan 0,928 kali untuk dilakukan radikal histerektomi daripada *paclitaxel-carboplatin*. Dari hasil uji *chi square (two tailed)* didapatkan nilai  $p = 0,780$  yang berarti secara statistik tidak didapatkan perbedaan bermakna.

Tabel 7. Penilaian operabilitas (praoperatif) pada penderita kanker serviks IIB berdasarkan jenis rejimen kemoterapi di RSUD Dr. Soetomo tahun 2011 – 2013.

NAC	Penilaian Praoperasi		Total	RR	p
	Op	Inop			
Cisplatin	20	110	130	0,84	$p = 0,505$ ( <i>chi square</i> )
	15.4 %	84.6 %	100.0 %	(0,51-1,40)	
Paclitaxel-Carboplatin	32	143	175		
	18.3 %	81.7 %	100.0 %		
Total	52	253	305		
	17.0 %	83.0 %	100.0 %		

Op: *operable*, Inop: *inoperable*

Pada tabel 7 didapatkan jumlah kasus kanker serviks IIB yang mendapat kemoterapi neoajuvan memiliki penilaian *operable* sebesar 52/305 (17,0%). Pemberian kemoterapi neoajuvan *cisplatin* memberikan penilaian *operable* sebesar 20/130 (15,4%) sedangkan *paclitaxel-carboplatin* sebesar 32/175 (18,3%). Penderita dengan kemoterapi neoajuvan *cisplatin* mempunyai ke-

mungkinan 0,841 kali mengalami *operable* daripada *paclitaxel-carboplatin*. Dari hasil uji *chi square (two tailed)* didapatkan nilai  $p = 0,505$  yang berarti secara statistik tidak didapatkan perbedaan bermakna.

Pada Tabel 5, umur penderita kanker serviks IIB yang berobat ke RSUD Dr. Soetomo berada pada dekade 4 dan 5 tahun. Hal ini sesuai dengan studi epidemiologi yang menyatakan kanker serviks merupakan kanker usia reproduktif. Tingginya jumlah kanker serviks pada dekade ke-4 dan 5 pada sampel penelitian ini makin memperkuat asumsi belum adanya kesadaran masyarakat untuk melakukan skrining kanker serviks. Menurut sarjana Rasjidi wanita di kelas sosioekonomi yang rendah memiliki resiko lima kali lebih besar terkena kanker serviks daripada wanita dengan status sosioekonomi yang tinggi.<sup>6</sup>

Pada penderita kanker serviks IIB keputusan *operable* atau *inoperable* dinyatakan pra-operatif, tetapi setelah penderita dinyatakan *operable* dilakukan evaluasi lagi di kamar operasi, seperti tabel 2, 3 dan 4. Hal ini tidak berkaitan dengan kapabilitas operator, tetapi lebih disebabkan oleh evaluasi *under* anestesi di kamar operasi RSUD Dr. Soetomo yang memungkinkan pemeriksaan parametrium lebih valid. Sedangkan bila evaluasi praoperatifnya *operable* maka dilakukan operasi radikal dengan harapan tidak terdapat sisa tumor saat operasi radikal sehingga tidak membutuhkan terapi ajuvan pasca operasi. Hal tersebut di atas menjadi dasar pemikiran mengapa hanya penderita yang evaluasi pra-operatifnya *operable* saja yang dilakukan operasi.

Pengaturan dosis kemoterapi di RSUD Dr. Soetomo tidak terkait pada umur penderita, tetapi lebih pada penyakit penyerta yang menyertai, terutama penyakit ginjal dan liver. Tidak terdapat perbedaan dosis antara penderita usia lanjut dan muda. Sarjana Dale menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan keberhasilan pengobatan kanker antara pasien tua dan muda bila diberikan dalam dosis yang sama. Perubahan kadar protein plasma terkait umur tidak selalu menimbulkan efek klinis yang signifikan pada pengobatan. Penurunan kadar protein dalam tubuh penderita tua lebih sering disebabkan oleh penyakit penyerta misalnya penyakit ginjal, dan penyakit liver.<sup>7</sup>

Terdapat beberapa hal yang perlu digarisbawahi dalam penelitian ini, yaitu pengukuran volume tumor tidak dilakukan dengan akurat, misalnya menggunakan MRI/CT scan, sehingga terdapat bias dan subyektifitas pengukuran pada tiap individu tim ginekologi onkologi. Bentuk tumor serviks bervariasi sehingga diameter tunggal tidak dapat menentukan secara akurat ukuran tumor. Pengukuran secara klinis (palpasi) sulit

untuk menentukan ukuran tumor intraservikalis dan diluar serviks.

Pengukuran besar/volume tumor di Poli Ginekologi Onkologi RSUD Dr. Soetomo dilakukan secara klinis, bukan dilakukan dengan cara pemeriksaan radiologis (MRI atau CT Scan). Pengukuran tersebut hanya menyatakan ukuran tumor di serviks saja.

Pengukuran tumor secara klinis tidak dapat memberikan informasi ukuran tumor yang akurat karena terdapat bias dan dipengaruhi oleh subyektifitas pemeriksa, bentuk tumor merupakan bentuk yang ireguler sehingga pengukuran secara garis lurus tidak dapat memberikan gambaran ukuran/volume tumor secara tepat dan pemeriksaan klinis tidak dapat menilai ukuran tumor intraservikalis.<sup>8</sup>

Selain itu pemeriksaan dalam vagina tidak dapat mengetahui adanya penyebaran tumor ke korpus uteri. Hal ini sangat penting karena penyebaran tumor ke korpus uteri berkaitan dengan prognosis pengobatan yang buruk serta *survival* penderita yang buruk karena adanya penyebaran tumor ke korpus uteri meningkatkan kemungkinan penyebaran tumor ke kelenjar limfe hingga tiga kali lipat baik itu kelenjar limfe pelvis maupun paraaorta.<sup>8</sup>

Saat ini, pemeriksaan MRI digunakan sebagai alat untuk menentukan ukuran tumor secara akurat dan ukuran tumor yang didapat dari hasil pengukuran menggunakan MRI dapat digunakan sebagai salah satu faktor prediksi rekurensi dan *survival* penderita. Hal ini disebabkan MRI dapat mengevaluasi dengan akurat ukuran tumor sekaligus penyebaran tumor pada kanker serviks yang tidak dapat diukur dengan tepat secara klinis.<sup>10</sup>

Keterbatasan jumlah fasilitas radiologi di RSUD Dr. Soetomo dan status sosial ekonomi sebagian besar penderita yang rendah menjadi kendala utama bagi Tim Ginekologi Onkologi untuk melakukan pemeriksaan dan evaluasi yang optimal pada penatalaksanaan kanker serviks. Menyikapi keterbatasan fasilitas tersebut maka tidak ada pilihan lain bagi tim ginekologi onkologi selain melakukan pengukuran ukuran tumor menggunakan pemeriksaan klinis saja.

Terdapat beberapa hal yang perlu digaris-bawahi dalam penelitian ini, yaitu: tidak diketahui status keterlibatan kgb pada keempat tipe histopatologi tersebut dan tipe histopatologi bukan faktor prognosis independen. Menurut sarjana Sulaini, *slide* biopsi sebelumnya harus selalu dikaji ulang jika pasien diobati pada rumah sakit yang berbeda dari sebelumnya tempat diagnosis biopsi dibuat. Melakukan kaji ulang terhadap biopsi yang

pertama juga memberikan informasi tentang gambaran yang pasti dari neoplasma. Dengan melakukan kaji ulang *slide* biopsi sebelumnya akan mengingatkan dokter ahli patologi akan kemungkinan adanya kesalahan pemeriksaan sebelumnya.<sup>9</sup>

Tipe histopatologi *squamous cell carcinoma* merupakan tipe histopatologi yang terbanyak di antara tipe-tipe yang lain pada kanker serviks. Belum ada penelitian prospektif yang membahas penatalaksanaan kanker serviks khusus berdasarkan tipe histopatologi kanker serviks. Faktor prognostik terpenting pada *survival* penderita adalah stadium klinis dan keterlibatan kgb.<sup>10</sup> Metastasis ke kelenjar merupakan faktor prognostik independen terhadap semua keberhasilan terapi kanker.<sup>11</sup> Pada kanker serviks dengan tipe histopatologi *squamous cell carcinoma*, *cisplatin* merupakan agen kemoterapi yang paling aktif terhadap kanker serviks dengan tingkat respon mencapai 25%, *carboplatin* memiliki aktivitas pada kanker serviks dengan tingkat respon mencapai 20% dan *paclitaxel* dikenal memiliki aktivitas moderat pada kanker serviks dengan tingkat respon mencapai 17%.<sup>12</sup>

Peranan kemoterapi neoajuvan pada pengobatan kanker serviks telah menjadi topik yang tetap hangat diperdebatkan hingga saat ini dan telah diteliti sejak 20 tahun yang lalu. Berbagai penelitian melaporkan adanya peningkatan *overall survival* pada penderita kanker serviks stadium lanjut yang mendapatkan kemoterapi neoajuvan diikuti operasi radikal dibandingkan dengan pemberian radiasi saja. Tetapi hal tersebut belum dapat menempatkan kemoterapi neoajuvan diikuti operasi radikal sebagai terapi baku yang direkomendasikan untuk pengobatan kanker serviks stadium lanjut.<sup>13</sup>

Setelah menjalani terapi primer kanker serviks baik operasi maupun radiasi ternyata 40% penderita masih memiliki residual tumor, metastasis jauh, dan atau *relaps*. Inilah salah satu hal yang mendorong para ahli untuk mencari modalitas terapi lain yaitu pemberian kemoterapi pada kanker serviks. Karena kanker serviks kurang sensitif terhadap kemoterapi maka para ahli berusaha menemukan rejimen yang efektif. Hingga saat ini pemberian kemoterapi neoajuvan pada kanker serviks sebagian besar dimaksudkan untuk melakukan uji coba rejimen baru dalam rangka mencari jenis rejimen kemoterapi yang efektif pada kanker serviks.<sup>3,14</sup>

Pemberian kemoterapi neoajuvan pada kanker serviks IIB bukannya suatu terapi tanpa resiko mengingat pemberian kemoterapi neoajuvan sendiri pada kanker serviks stadium lanjut masih menjadi perdebatan hingga kini dan belum dimasukkan dalam rekomendasi

terapi oleh berbagai organisasi onkologi internasional. Hal ini karena terdapat inkonsistensi keberhasilan kemoterapi neoajuvan dan pemberian kemoterapi neoajuvan memiliki arti bahwa terapi baku ditunda dan sel tumor yang seharusnya langsung dipaparkan terhadap radiasi harus terpapar terlebih dulu oleh kemoterapi.<sup>7</sup>

Rejimen kemoterapi neoajuvan yang digunakan di Ruang Kandungan RSUD Dr. Soetomo untuk pengobatan kanker serviks IIB adalah *paclitaxel-carboplatin* dan *cisplatin* sejak juli 2012 sampai sekarang. Tetapi penggunaan kemoterapi neoajuvan *cisplatin* memerlukan waktu lebih sedikit karena 4x tiap minggu sebelum dinilai evaluasi operabilitasnya. Apabila dinyatakan *operable* maka dilakukan radikal histerektomi kemudian bila *prognostic factor (+)* dilanjutkan radioterapi dan *prognostic factor (-)* hanya *follow up*. Tetapi bila dinyatakan *inoperable* maka dilanjutkan *paclitaxel-carboplatin* 3x tiap 3 minggu dan dinilai operabilitas lagi. Bila *operable* maka dilakukan radikal histerektomi dan bila *inoperable* dilanjutkan radioterapi. Telah diketahui bahwa *cisplatin* dan *carboplatin* memiliki efektifitas terapi yang sama baiknya. Penderita kanker serviks di Poli Onkologi 10E RSUD Dr. Soetomo sebagian besar merupakan penderita dengan status sosial ekonomi yang rendah sehingga tidak mampu untuk memperoleh layanan pengobatan kanker yang ideal seperti rekomendasi internasional. Hingga saat ini belum ada ketentuan khusus pemilihan penggunaan kedua rejimen kemoterapi neoajuvan *cisplatin* dan *paclitaxel-carboplatin* tersebut di ruang kandungan. Dari segi harga, rejimen kemoterapi neoajuvan *cisplatin* lebih murah 6x lipat daripada *paclitaxel-carboplatin*.

Pada penelitian ini, secara umum tidak terdapat perbedaan pada penilaian keberhasilan operabilitas (pra-operatif) pada penderita kanker serviks IIB yang mendapat kemoterapi *cisplatin* dan *paclitaxel-carboplatin* (tabel 7). Penderita kanker serviks IIB yang mendapat kemoterapi neoajuvan memiliki penilaian keberhasilan operabilitas (pra-operatif) hanya sebesar 52/305 (17,0%).

Rendahnya angka keberhasilan kemoterapi neoajuvan di RSUD Dr. Soetomo pada penelitian ini sesuai dengan teori bahwa kanker serviks kurang sensitif terhadap kemoterapi.<sup>3</sup> Sarjana Taneja menyatakan bahwa respon yang rendah terhadap kemoterapi neoajuvan pada kanker serviks disebabkan oleh rendahnya respon kemoterapi pada kanker serviks stadium lanjut. Sarjana Taneja menyatakan bahwa klaim keberhasilan operabilitas yang tinggi merupakan keberhasilan yang melibatkan berbagai stadium kanker serviks secara keseluruhan dan terbanyak merupakan

sumbangan keberhasilan stadium dini yang merupakan kondisi *operable* (target terapi hanya dengan cara pengurangan volume tumor). Sedangkan stadium IIB merupakan kondisi *inoperable* sehingga target terapi jauh lebih sulit untuk dicapai yaitu pada pengurangan ukuran tumor dan membunuh sel metastasis pada daerah diluar serviks uteri yang akan dipersulit lagi dengan adanya keterlibatan kelenjar limfe pelvis dan atau paraaorta.<sup>16</sup>

Pada penelitian yang dilakukan di Hanyang University School of Medicine, Seoul, Korea Selatan, didapatkan respon komplet sebesar 40/80 (50%). Penelitian ini melibatkan 80 subyek penelitian yang terdiri dari 50 penderita stadium IB-IIA dan 30 penderita stadium IIB. Pada stadium IB-IIA tersebut didapatkan respon komplet sebesar 25/80 (31,25%) sedangkan stadium IIB hanya 15/80 (18,75%). Terlihat bahwa sumbangan keberhasilan operabilitas terletak pada kanker serviks yang sebenarnya dalam kondisi *operable* (IB-IIA).<sup>17</sup>

Pada penelitian yang dilakukan di Saint Vincent's Hospital, Seoul, Korea Selatan, yang melibatkan 43 subyek penelitian kanker serviks stadium IB2-IIB yang terdiri dari 37 penderita stadium IB2-IIA dan 6 penderita stadium IIB didapatkan respon komplet sebesar 17/43 (39,5%). Pada stadium IB-IIA didapatkan respon komplet sebesar 17/43 (39,5%) sedangkan stadium IIB 0/43 (0%). Terlihat bahwa respon komplet yang tinggi merupakan sumbangan dari stadium IB2-IIA.<sup>18</sup>

Pada penelitian yang dilakukan di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia, yang melibatkan 417 subyek penelitian kanker serviks stadium IIB didapatkan penilaian *operable* setelah pemberian kemoterapi neoajuvan PVB sebesar 40/274 (14,6%) sedangkan *paclitaxel-carboplatin* sebesar 32/143 (22,4%).<sup>19</sup>

Dari paparan di atas, disimpulkan bahwa berbagai klaim keberhasilan kemoterapi neoajuvan yang tinggi pada kanker serviks melibatkan tidak saja stadium lanjut tetapi juga stadium dini. Penggabungan respon klinis komplet dan parsial menyebabkan tingginya keberhasilan pengobatan. Bila meninjau berbagai penelitian di luar negeri dan Indonesia yang telah disebutkan di atas serta penelitian ini maka dapat dibuat kesimpulan yang sama yaitu pemberian kemoterapi neoajuvan pada kanker serviks stadium lanjut, khususnya pada kanker serviks IIB, didapatkan angka keberhasilan terapi yang rendah. Target keberhasilan operabilitas pasca pemberian kemoterapi neoajuvan pada kanker serviks IIB diharapkan adalah mencapai > 50%. Pemberian kemoterapi neoajuvan dengan hasil respon komplet klinis yang rendah patut menjadi pertimbangan apakah pemberian kemoterapi

neoajuvan lebih besar manfaatnya daripada kerugiannya pada penderita kanker serviks IIB, mengingat sel-sel tumor yang telah terkena paparan kemoterapi neoajuvan akan resistensi silang terhadap radiasi.

Pemberian kemoterapi neoajuvan *cisplatin* yang memerlukan waktu lebih sedikit dibandingkan kombinasi *paclitaxel-carboplatin* memberikan hasil tak ada perbedaan operabilitas diantara pemberian kedua regimen kemoterapi neoajuvan. Tetapi masih diperlukan penelitian *randomized control trial* (RCT) lebih lanjut untuk membandingkan efektifitas kemoterapi neoajuvan *cisplatin dan paclitaxel-carboplatin*.

## SIMPULAN

Dari hasil penelitian ini, secara umum tidak terdapat perbedaan bermakna penilaian keberhasilan operabilitas (pra-operatif) pada penderita yang mendapat kemoterapi neoajuvan *cisplatin* dan *paclitaxel-carboplatin* sehingga hipotesis nol ( $H_0$ ) diterima. Pemberian kemoterapi neoajuvan *cisplatin* memberikan penilaian keberhasilan operabilitas sebesar 15,4%, sedangkan kemoterapi *paclitaxel-carboplatin* sebesar 18,3%.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Tortolero LG dan Franco EL. Epidemiology of cervical, vulvar, and vaginal cancers. In: Gynecologic Cancer Controversies in Management. USA: Elsevier; 2004. p. 3-30
2. Rasjidi I dan Sulistiyanto H. Kanker mulut rahim. Dalam: Vaksin Human Papilloma Virus dan Eradikasi Kanker Mulut Rahim. Jakarta: Sagung Seto; 2007. h.1-15
3. Bidus MA dan Elkas JC. Cervical and vaginal cancer, dalam Berek's & Novak's Gynecology. 14th Eds. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 1403-56
4. Benedet JL, Hacker NF and Ngan HYS. Cancer of the cervix uteri. In: Staging Classifications and Clinical Practice Guidelines Of Gynaecologic Cancers by FIGO Committee on Gynecologic Oncology and IGCS Guidelines. 2003
5. Chen H, Liang C, Lei Z, Huang S, Wu Z. Clinical efficacy of modified preoperative neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced (stage IB2 to IIB) cervical cancer: A randomized study. *Gynecol Oncol*. 2008;110:308-15
6. Rasjidi I. Kanker serviks. Dalam Deteksi Dini dan Pencegahan Kanker Pada Wanita. Jakarta: Sagung Seto; 2009. h.97-160
7. Slattum PW, Venitz J. Clinical pharmacokinetics in the elderly. In: Handbook of Anticancer Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. 1th Eds. New Jersey: Humana Press; 2004. p. 421-30
8. Kim H, Kim W, Lee M, Song E and Loh JK. Tumor volume and uterine body invasion assessed by MRI for prediction of outcome in cervical carcinoma treated with concurrent chemotherapy and radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2007;37:858-66
9. Sulaini P. Biopsi. Dalam: Onkologi Ginekologi. Edisi ke-1. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 2006. h. 239-52
10. Gien LT, Beauchemin M, Thomas G. Adenocarcinoma: a unique cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2010;116:140-6
11. Andrijono. Kanker serviks uteri. Dalam Sinopsis Kanker Ginekologi. Edisi ke-3. Jakarta: Pustaka Spirit; 2009. h. 59-125
12. Hacker NF. Cervical cancer. In: Practical Gynecologic Oncology. 4th Eds. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 337-95
13. Duenas GA, López GC, González EA, Cetina L, Rivera L, Mariscal I, Montalvo G, Gómez E, de la Garza J, Chanona G and Mohar A. A phase II study of multimodality treatment for locally advanced cervical cancer: neoadjuvant carboplatin and paclitaxel followed by radical hysterectomy and adjuvant cisplatin chemoradiation. *Annals Oncol*. 2003;14:1278-84
14. Vallejo CT, Machiavelli MR, Perez JE, Romero AO, Bologna F, Vicente H, et al. Docetaxel as neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced cervical carcinoma. *Am J Clin Oncol*. 2003;26:477-82
15. González MA, Lucía GCL, Carballo N, Garcia JF, Lapuente F, Rojo A and Chiva LM. The current role of neoadjuvant chemotherapy in the management of cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2008;110:36-40
16. Taneja A, Rajaram S, Agarwal S, Singh KC, Sahni Sand Goel N. Quick cycle neoadjuvant chemotherapy in squamous cell carcinoma of cervix. *Indian J Pharmacol*. 2005;37:320-4
17. Hwang YY, Moon H, Cho SH, Kim KT, Moon YJ, Kim SR and Kim DS. Ten-year survival of patients with locally advanced, stage Ib-IIB cervical cancer after neoadjuvant chemotherapy and radical hysterectomy. *Gynecol Oncol*. 2001; 82:88-93
18. Park DC, Kim JH, Lew YO, Kim DH and Namkoong SE. Phase II trial of neoadjuvant paclitaxel and cisplatin in uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2004;92:59-63
19. Santosa C, Askandar B. Keberhasilan kemoterapi neoajuvan Cisplatin-vincristine-bleomycin dan

paclitaxel-carboplatin ditinjau dari penilaian  
operabilitas kanker serviks IIB. Oncology

Gynecology Div Dept Obgyn SOM Unair Dr  
Soetomo GH. 2010:1-107