



Respons Histopatologik Karsinoma Serviks Uteri Setelah Pemberian Kemoradiasi

T. Mirza Iskandar *, Maria Mexitalia **, Sarjadi ***, Edi Dharmana ****, Noor Pramono *

ABSTRACT

Factors associated with histopathologic responses of cervical cancer after chemoradiation therapy

Introduction: Cervical carcinoma is the second most common women cancer in the world. A combined of surgical, radiation and chemotherapy is the main cervical carcinoma treatment. The histopathological response is one performance to assess the result of the treatment. The purpose of the study is to analyze the factors of cervical cancer which contributes to the histopathological response after chemoradiation treatment.

Methods: The design of the study was a case control, done at Dr. Kariadi Hospital Semarang in 2008. Patients with biopsy-proven cervical carcinoma were entered into the study. The variables of risk factors included the stage of the cancer by FIGO staging, the type and differentiation of the tumour, the anemia and the history of the transfusion and the immunotherapy by BCG vaccine. The histopathological response was assessed after the chemoradiation treatment. Chi-square was used to analyze the risk factors and logistic regression was used for the multivariate analysis.

Results: Between April-August 2008, 77 patients finished the chemoradiation treatment. The type of the cancer was squamous cell carcinoma (71.4%) and the stage was III B (81.8%). The staging, type and differentiation of the tumor, and the history of transfusion did not contribute to the histopathological response. After adjustment of other factors, the contribution of anemia to poor histopathological response were 6.25 times (95% CI 1.12-34.90; $p=0.037$) higher than good histopathological response.

Conclusion: Anemia is the risk factor of poor histopathological response of cervical carcinoma after chemoradiation therapy.

Keywords: Cervical carcinoma, chemoradiation, histopathological response

ABSTRAK

Pendahuluan: Karsinoma serviks uteri (KSU) merupakan kanker kedua terbanyak pada wanita di seluruh dunia. Sampai saat ini terapi pilihan utama KSU adalah operasi, radiasi dan kemoterapi. Salah satu penilaian keberhasilan terapi adalah dengan respon histopatologik. Tujuan penelitian ini adalah menilai faktor-faktor yang berperan terhadap respons histopatologik setelah terapi kemoradiasi.

Metode: Desain penelitian adalah kasus kontrol. Penelitian dilakukan di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Kriteria inklusi adalah KSU yang telah menyelesaikan kemoradiasi. Faktor-faktor yang dinilai berperan terhadap respons histopatologi adalah tipe histologis dan diferensiasi tumor, stadium tumor berdasarkan FIGO, anemia dan riwayat transfusi serta pemberian imunoterapi dengan BCG. Analisis statistik menggunakan kai-kuadrat dan regresi logistik.

Hasil: Selama periode April-Agustus 2008 terdapat 77 penderita yang menyelesaikan kemoradiasi. Sebagian besar penderita berada pada stadium IIIB (71,4%) dan mempunyai tipe histologi karsinoma sel skuamosa (81,8%). Stadium tumor, tipe histologi dan diferensiasi tumor, riwayat transfusi serta imunoterapi BCG tidak berperan pada respons histopatologik. Setelah memperhitungkan faktor perancu, risiko anemia terhadap respons histopatologi yang jelek adalah 6,25 kali (95% CI 1,12-34,90; $p=0,037$).

Simpulan: Anemia merupakan faktor risiko terjadinya respon histopatologik yang jelek pada penderita karsinoma serviks uteri setelah mendapatkan terapi kemoradiasi.

* Departemen Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi, Jl. Dr. Sutomo 16-18 Semarang, Indonesia

** Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi, Jl. Dr. Sutomo 16-18 Semarang, Indonesia

*** Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi, Jl. Dr. Sutomo 16-18 Semarang, Indonesia

**** Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi, Jl. Dr. Sutomo 16-18 Semarang, Indonesia

PENDAHULUAN

Karsinoma serviks uteri (KSU) merupakan kanker kedua terbanyak pada wanita di seluruh dunia dengan insidensi kurang lebih 10/100.000 wanita di negara maju dan 40/100.000 di negara sedang berkembang. Di Indonesia KSU merupakan keganasan ginekologi tersering dengan insidensi 25-40/100.000 wanita per-tahun dan sebagian besar penderita datang pada stadium lanjut. Angka kejadian di RSUP Dr. Kariadi tahun 1992 untuk stadium IIB 28% dan stadium IIIB 49%. Sedangkan angka kelangsungan hidup 5 tahun untuk stadium II 58% dan stadium III 38%.¹ Faktor risiko KSU antara lain usia saat pertama kali melakukan hubungan seksual, pasangan yang berganti-ganti, paritas, penggunaan kontrasepsi oral, riwayat merokok, dan infeksi *human papilloma virus* (HPV).²⁻⁴

Infeksi HPV *strain high risk* merupakan faktor risiko potensial terjadinya KSU. Virus ini akan menyebabkan perubahan pada sel serviks dan mengakibatkan terjadinya *cervical intraepithelial neoplasia* (CIN). Sebagian kanker serviks bermula dari daerah zona transformasi. Di daerah zona transformasi terjadi proses perubahan sel epitel silindris menjadi sel epitel pipih yang disebut dengan *squamous metaplasia*. Dengan adanya infeksi HPV akan menyebabkan displasia, karsinoma in situ atau adenokarsinoma in situ dan akhirnya terjadi kanker serviks invasif.⁵

Sampai saat ini terapi pilihan utama KSU adalah operasi, radiasi dan kemoterapi, atau kombinasi ketiganya sesuai dengan stadium. Meskipun radioterapi dapat mencapai tingkat seluler maupun molekuler pada tumor, tetapi untuk mencapai sensitivitas terapi masih harus mempertimbangkan siklus sel. Pada stadium lanjut kombinasi radiasi dan kemoterapi masih direkomendasikan.^{6,7} Penelitian tahun 2006 tentang respons terapi dengan modalitas kemoradiasi didapatkan respons parsial 29,6% dan respons komplit 70,4%, sedangkan terhadap persistensi infeksi *human papilloma virus* (HPV) pasca kemoradiasi adalah 22,2%.¹ Selain itu keberhasilan terapi dipengaruhi beberapa faktor antara lain stadium penyakit, umur, besar serviks dan limfonodi, masa bebas penyakit, kadar hemoglobin sebelum terapi,^{8,9} riwayat anemia dan pemberian transfusi,^{9,10} serta penurunan berat badan selama terapi.¹¹

Untuk mengatasi rendahnya angka kesembuhan serta tingginya angka kekambuhan penderita KSU stadium lanjut yang telah mendapatkan terapi kemoradiasi, maka dipikirkan cara lain seperti peningkatan respons imun seluler yang dipicu oleh vaksin *bacille calmette guerin* (BCG). BCG adalah imunomodulator non spesifik yang dapat meningkatkan respons imun seluler penderita

karsinoma melalui peningkatan peran monosit dan sel *natural killer* (NK). Pemberian vaksin pada penderita KSU diharapkan berguna sebagai pencegahan maupun terapi yang mengacu pada *immune surveillance theory*. Diharapkan dengan peningkatan respons imun seluler akan meningkatkan kejadian *complete response* yang dinilai berdasarkan respons radiasi histologis (RRH) dan juga akan menurunkan angka kekambuhan penderita KSU yang sudah mendapat terapi kemoradiasi.¹²⁻¹⁵

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis berbagai faktor seperti stadium, tipe histologi dan diferensiasi tumor, anemia, pemberian transfusi darah serta pemberian imunomodulator yaitu BCG terhadap respons histopatologik KSU stadium IIB-IIIB setelah pemberian terapi kemoradiasi.

METODE

Penelitian dilakukan dengan metode analitik observasional dengan pendekatan kasus kontrol yang dilakukan di Divisi Ginekologi Onkologi FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang pada bulan April-Agustus 2008. Kriteria inklusi adalah penderita KSU yang telah menjalani protokol kemoradiasi dengan Cobalt atau Linac 46-50 cGy 25 kali, dilanjutkan brakiterapi 850 cgy 2 kali dan kemoterapi dengan cisplatin 40 mg/m² setiap minggu sebanyak 5 kali. Pemeriksaan histopatologik dilakukan 3 bulan setelah *after loading* atau brakiterapi ke-2, dan preparat diperiksa di Bagian Patologi Anatomi FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi. Respons histopatologi diukur berdasarkan kriteria sebagai berikut: respons baik apabila tidak didapatkan sel ganas per lapangan pandang, moderat dan jelek apabila masih didapatkan sel ganas. Penderita dengan respons baik diklasifikasikan sebagai kasus dan respons moderat dan jelek sebagai kontrol.

Faktor risiko yang dianalisis adalah stadium tumor, tipe histologik tumor, anemia, riwayat transfusi dan pemberian vaksin BCG intra tumor. Stadium tumor menggunakan kriteria FIGO yaitu stadium IIB-IIIB, gambaran histologi tumor adalah skuamous sel karsinoma, adenokarsinoma atau adenoskuamosa, dan diferensiasi awal tumor diklasifikasikan sebagai baik, moderat, dan jelek. Penderita digolongkan anemia apabila mempunyai kadar hemoglobin sebelum kemoradiasi <10 g/dl. Kriteria transfusi adalah apabila penderita pernah dilakukan transfusi saat penelitian (sebelum/selama kemoradiasi). Sebagian penderita mendapatkan BCG 0,5cc intra tumor sebelum kemoradiasi, sedangkan penderita lainnya mendapatkan NaCl 0,9% dalam jumlah yang sama.

Analisis statistik dilakukan dengan SPSS 15.0. Data nominal dan ordinal dinyatakan dalam distribusi

frekuensi dan data yang bersifat rasio disajikan sebagai rerata dan simpang baku. Untuk melihat hubungan masing-masing variabel bebas terhadap variabel tergantung dilakukan uji bivariat dengan *chi-square*, dilanjutkan analisis regresi logistik ganda untuk melihat pengaruh beberapa variabel bebas terhadap variabel tergantung. Faktor risiko terhadap respons histopatologik dinyatakan dalam rasio *odds* dengan interval kepercayaan 95% (95% CI). Penelitian telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran UNDIP dan RSUP Dr. Kariadi Semarang. *Informed consent* secara tertulis dimintakan kepada penderita.

HASIL

Selama periode April-Agustus 2008 didapatkan 87 orang penderita KSU. Sepuluh orang *drop out* karena catatan medik tidak lengkap (5 orang), meninggal (4 orang), dan tidak menyelesaikan protokol kemoradiasi (1 orang). Jumlah penderita yang dapat dianalisis sebanyak 77 orang. Rerata umur penderita adalah 47,8 (SB \pm 7,9) tahun. Karakteristik penderita disajikan pada Tabel 1.

Pada Tabel 1 terlihat bahwa sebagian besar penderita (71,4%) datang pada stadium lanjut. Gambaran histologik tumor 81,8% memperlihatkan sel skuamosa. Diferensiasi awal masih memperlihatkan variasi yang seimbang antara baik, moderat dan jelek. Pada saat datang hanya 7 orang (9,1%) yang mempunyai kadar hemoglobin <10 g/dl. Tetapi selama menjalani kemoradiasi sebagian besar penderita (94,8%) pernah mendapatkan transfusi. Keterbatasan dari penelitian ini adalah tidak tersedianya data tentang frekuensi dan banyaknya transfusi darah selama kemoradiasi. Jumlah

penderita yang mendapatkan BCG intratumor adalah 35 orang. Respons histopatologik baik setelah kemoradiasi didapatkan pada 52 penderita (67,5%) dan moderat - jelek pada 25 penderita (32,5%).

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

Variabel	Jumlah (%)
Stadium	
IIB	22 (28,6%)
IIIB	55 (71,4%)
Gambaran histopatologi	
Sel skuamosa	63 (81,8%)
Adenocarcinoma	10 (13,0%)
Adenoskuamosa	4 (5,2%)
Diferensiasi awal	
Baik	28 (36,4%)
Moderat	34 (44,2%)
Jelek	15 (19,5%)
Anemia	
Tidak anemia (Hb \geq 10 g/dl)	70 (90,9%)
Anemia (Hb <10 g/dl)	7 (9,1%)
Transfusi darah	
Tidak mendapat transfusi	4 (5,2%)
Mendapat transfusi	73 (94,8%)
Imunisasi BCG intra tumor	
Mendapat BCG	35 (45,5%)
Tidak mendapat BCG	42 (54,5%)

Tabel 2 dan 3 memperlihatkan beberapa variabel yang diduga berhubungan dengan gambaran respons histopatologik setelah kemoradiasi. Walaupun tidak didapatkan hubungan bermakna antara stadium KSU dengan respons histopatologik, tetapi stadium IIIB dan

Tabel 2. Hubungan beberapa variabel dengan respon histopatologik

Variabel	Respons histopatologi		OR	95% CI	p
	Baik	Moderat-jelek			
Stadium KSU					
II B	18	4	2,78	0,93 – 9,34	0,090
III B	34	21			
Tipe histopatologi					
Skuamosa	41	22	0,51	0,13 – 2,02	0,529 ^a
Adenocarcinoma adenoskuamosa	11	3			
Diferensiasi awal					
Baik	19	9	1,06	0,39 – 2,85	0,915
Moderat – jelek	32	16			
Anemia					
Tidak anemia	50	20	6,25	1,12 – 34,90	0,021*
Anemia	2	5			
Transfusi					
Tidak transfusi	4	0	2,65	0,27 – 63,26	0,658 ^a
Transfusi	48	25			
Vaksin BCG					
BCG	24	11	1,09	0,42 – 2,85	0,859
Tidak BCG	28	14			

^a Fisher exact test * Signifikan p<0,05 OR: odd rasio CI: confidence interval

pemberian transfusi darah cenderung merupakan faktor risiko yang berpengaruh terhadap respons histopatologik yang jelek. Sebaliknya tipe histologik sel adenoskuamosa dan adenokarsinoma cenderung merupakan faktor protektif walaupun secara statistik tidak bermakna. Kondisi anemia pada saat diagnosis awal ditegakkan merupakan faktor risiko terjadinya gambaran histopatologik yang jelek dengan OR 6,25 (95% CI 1,12-34,90; p=0,021).

Tabel 3. Hasil uji regresi logistik pada variabel-variabel yang diduga berpengaruh terhadap respons histopatologi. Besarnya pengaruh dinyatakan dalam bentuk rasio odd (OR)

Variabel	Adjusted OR	95% CI	p
Stadium KSU	2,573	0,74 – 8,90	0,135
Anemia	6,250	1,12 – 34,90	0,037*

* Uji regresi logistik dengan metode Backward LR, signifikan p<0,05

Setelah dilakukan uji regresi logistik tampak bahwa penderita dengan anemia (Hb<10 g/dl) pada saat diagnosis KSU ditegakkan, mempunyai risiko terjadinya respon histopatologik jelek 6,25 kali dibandingkan penderita yang tidak anemia.

BAHASAN

Karsinoma serviks uteri (KSU) adalah tumor ganas serviks uteri yang biasanya dimulai dari epitel serviks daerah transformasi antara ektoserviks dengan endoserviks.^{3,16,17} Pada daerah serviks ini terdapat 3 macam jenis histologi KSU yang sesuai dengan epitel yang terdapat pada serviks yaitu epidermoid, adeno serta adenoskuamosa.^{4,18} Tipe skuamosus sel pada KSU pada stadium I dan II mempunyai rekurensi yang lebih rendah dan *survival* yang lebih baik dibandingkan tipe adenokarsinoma atau adenoskuamosa. Adenokarsinoma mempunyai prognosis yang lebih jelek dibanding tipe skuamosa, hal ini disebabkan karena adanya *bulky disease*, serta meningkatnya resistensi terhadap radio-terapi, juga kemungkinan adanya penyebaran intra-peritoneal. Insiden penyebaran ke nodus limfatikus pada tipe adeno adalah 31,6% dibandingkan dengan tipe skuamosa 14,8%. Tetapi beberapa penelitian juga mendapatkan tidak ada perbedaan bermakna antara tipe adeno dengan skuamosa dalam hal rekurensi dan *survival*.^{19,20} Pada penelitian ini tipe histologik tumor tidak berhubungan dengan respon histopatologik pasca kemoradiasi.

Penderita KSU di Indonesia pada umumnya datang pada stadium lanjut. Hal ini berdampak pada angka kelangsungan hidup 5 tahun, dimana KSU stadium II sebesar 58% dan stadium III 38 %.¹ Angka kekambuhan

KSU masih cukup tinggi, diperkirakan 60% penderita KSU mengalami kekambuhan sesudah mendapat kemoradiasi lengkap setelah 2 tahun pengobatan. Perkiraan angka kekambuhan KSU masih sangat sedikit diteliti. Petanda tumor *squamous cell carcinoma (SCC)* antigen sebagai prediksi kekambuhan tidak sesuai dengan yang diharapkan. Tahun 2000 di RSUP Dr. Kariadi pernah diteliti penggunaan *SCC* antigen dan didapatkan sensitivitas sebesar 57,1% dan spesifisitas 47,6% dalam memprediksi angka kekambuhan KSU pasca terapi.¹⁹ Angka kejadian kekambuhan penderita KSU berkisar antara 46% sampai 70%, sedangkan waktu terjadinya kekambuhan rata-rata 4,6 bulan. Dilaporkan bahwa angka kekambuhan setelah 5 tahun untuk stadium IIB adalah 22% dan stadium III 42%.²¹ Pada penelitian ini tidak dibahas tentang rekurensi, tetapi tampak bahwa stadium KSU yang lanjut memberikan prognosis terjadinya respons histopatologik yang lebih jelek, walau secara statistik tidak bermakna.

Setiap sel memperlihatkan perbedaan respons terhadap radiasi. Sel yang mempunyai respon cepat terhadap radiasi disebut radiosensitif, sedangkan yang mempunyai respon lambat atau tidak mempunyai respon sama sekali disebut radioresisten.⁶ Adanya perbedaan sensitivitas disebabkan oleh oksigen, dimana makin rendah tekanan oksigen dalam jaringan makin rendah pula kepekaan sel terhadap radiasi. Faktor lain adalah diferensiasi sel, sel-sel yang pada pemeriksaan sitologi menunjukkan diferensiasi buruk ternyata lebih sensitif dibandingkan sel yang berdiferensiasi baik atau sedang. Sel-sel yang berasal dari jaringan embrional juga memperlihatkan kepekaan yang tinggi terhadap radiasi.^{22,23} Pada penelitian ini diferensiasi tumor sebelum terapi kemoradiasi tidak berhubungan dengan respons histopatologi setelah kemoradiasi. Karenanya faktor lain seperti proliferasi, keberadaan sel dalam daurnya, apoptosis serta kemampuan reparasi DNA secara biomolekuler masih mungkin menjadi variabel perancu dan memerlukan penelitian lebih lanjut.^{22,23}

Efek maksimal terapi radiasi pada sel kanker akan tercapai apabila keadaan sirkulasi utuh dan baik serta oksigenasi sel adekuat. Oleh sebab itu pada terapi radiasi penderita harus dalam keadaan optimal, dimana kadar hemoglobin minimal lebih dari 10 gr/dl, lekosit lebih dari 10.000/m³ dan jumlah trombosit minimal lebih dari 150.000/mm³.²⁴ Pada penelitian ini didapatkan bahwa penderita yang datang dalam kondisi anemia, mempunyai risiko 6,25 kali untuk terjadinya respons histopatologik yang jelek. Dalil *Bergonie Tribondeau* mengatakan bahwa dalam keadaan hipoksia, jaringan akan memperlihatkan tingkat kepekaan yang rendah terhadap efek sinar radiasi. Hal ini disebabkan karena kadar oksigen yang rendah di jaringan tidak dapat

mengoptimalkan kestabilan radikal bebas. Pada keadaan hipoksia akan terjadi angiogenesis dengan terbentuknya pembuluh darah baru, yang diatur oleh gen tertentu yang berkaitan dengan faktor transkripsi HIF-1 dan VEGF.^{25,26}

Sel tumor memiliki kemampuan untuk tumbuh yang tidak terbatas dan mengalami *angiogenesis* yang berlebihan. Ketika hal ini terjadi beberapa daerah tertentu dari tumor, maka terjadi defisiensi nutrisi termasuk oksigen. Pada keadaan ini sel tumor masuk dalam fase istirahat dimana oksigen dihabiskan dan sel menjadi hipoksia atau bahkan anoksia selanjutnya mengalami nekrosis. Terdapat 2 jenis hipoksia yaitu hipoksia karena keterbatasan difusi dan hipoksia karena keterbatasan perfusi. Hipoksia karena keterbatasan difusi terjadi sebagai akibat angiogenesis yang tidak adekuat. Pada keadaan ini sel tumor pada radius 100-180 μm dari pembuluh darah tumor mengalami hipoksia kronik, karena oksigen dikonsumsi oleh sel-sel yang berada di dekat pembuluh darah.^{4,27} Sedangkan hipoksia karena keterbatasan perfusi adalah sebagai akibat tertutupnya pembuluh darah yang berulang-ulang sehingga terjadi keadaan hipoksia yang akut pada seluruh sel tumor yang terletak di distal daerah obstruksi.¹ Hal ini sangat penting jika dilihat dari segi radiobiologi oleh karena sel dalam fase istirahat dapat memperlihatkan kemampuan yang lebih besar untuk memperbaiki kerusakan akibat radiasi, sedangkan sel yang hipoksia kurang lebih tiga kali lebih radioresisten dibandingkan sel normal. Sehingga tumor yang besar mungkin sulit diterapi dengan radiasi saja, selain karena lebih banyak sel yang harus disterilisasi juga karena proporsi sel-selnya relatif hipoksia dan resisten terhadap radiasi.²⁷

Beberapa cara dapat digunakan untuk mengurangi hipoksia pada tumor antara lain dengan memberikan oksigen berkonsentrasi tinggi atau melakukan terapi radiasi pada penderita di dalam ruangan hiperbarik, pemberian analog vitamin B3 (nikotinamid), transfusi darah dan berhenti merokok. Selain itu sensitivitas sel terhadap radiasi bervariasi tergantung pada keberadaannya dalam siklus sel. Sel tumor yang berada pada fase G2 akhir dan fase mitosis sangat radiosensitif, sedangkan sel pada akhir fase S dan fase G1 awal sangat radioresisten.²⁸ Pada penelitian ini 94,8% subyek juga diberikan transfusi selama menjalani kemoradiasi. Diharapkan dengan pemberian transfusi bisa mengatasi keadaan hipoksia jaringan dan memberikan respons histopatologik yang lebih baik. Sayangnya data tentang frekuensi transfusi dan volume darah transfusi tidak dicatat, sehingga hal ini tidak dapat dianalisis lebih lanjut dalam kaitannya dengan respons histopatologik.

Anemia dan transfusi darah mempengaruhi keberhasilan terapi melalui mekanisme yang berbeda. Anemia meningkatkan fraksi hipoksia pada tumor yang relatif menyebabkan resistensi terhadap radiasi. Selain itu kondisi anemia akan menyebabkan kelelahan pada penderita yang juga mempengaruhi prognosis.^{9,10} Grogan mendapatkan penderita dengan rerata hemoglobin mingguan terendah ≥ 12 g/dl mempunyai angka *survival* yang lebih tinggi dibandingkan penderita dengan kadar < 12 g/dl.⁹ Sedangkan Lim mendapatkan bahwa penderita yang mendapat transfusi darah mempunyai prognosis lebih buruk terhadap *survival* dan mempunyai risiko metastasis yang lebih tinggi dibandingkan yang tidak mendapat transfusi. Prognosis akan lebih buruk pada penderita yang mendapatkan transfusi sebelum radioterapi dibandingkan mereka yang mendapatkan transfusi saat radioterapi. Hal ini mungkin disebabkan pada keadaan anemia, tumor mengandung lebih banyak sel kanker yang *viable* dan lebih mudah terjadi kerusakan vaskuler yang akan mempercepat terjadinya metastasis.¹⁰

Bacillus calmette-guerin (BCG) merupakan derivat *bacterium bovine tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, yang ditemukan tahun 1906, dan mulai diperkenalkan sebagai vaksin pada tahun 1920-an.²⁹ BCG menyebabkan aktivasi makrofag dengan terjadinya peningkatan fagositosis, aktivitas anti mikrobal, metabolisme makrofag dan kemampuan makrofag untuk membunuh sel tumor.³⁰ Dalam meningkatkan imunitas seluler, vaksin BCG berperan dalam mengaktifkan makrofag dan sel dendrit untuk meningkatkan berbagai sitokin, antara lain Il-1, Il-2, Il-5, Il-6, Il-10, Il-12, TNF- α , IFN- γ , *macrophage colony stimulating factor* (M-CSF) di samping mengaktifasi sel T, makrofag, sel NK, sel B serta MHC kelas II.³¹

Pada tahun 1979 penelitian pada keganasan ovarium memperlihatkan bahwa kombinasi kemoterapi dengan BCG ternyata dapat meningkatkan *remisi* dan *survival* dibandingkan dengan yang hanya mendapat kemoterapi.³² Tetapi penelitian acak kontrol dari *gynecology oncology group* (GOG) pada adenokarsinoma ovarium dengan sisa tumor besar pada stadium III dan IV yang diberikan cisplatin, doksorubicin dan siklofosamid (CAP) pada satu kelompok sedangkan kelompok lain CAP ditambah BCG, hasilnya tidak menunjukkan perbedaan bermakna.³⁰ Penggunaan imunoterapi BCG secara lokal banyak digunakan pada terapi kanker *vesica urinaria*, yang penggunaannya dengan cara disuntikkan ke dalam *vesica*. Penelitian Lamm mendapatkan pemberian BCG 5 mg secara perkutan setelah reseksi tumor kandung kemih yang dikombinasi dengan radioterapi intravesika, menunjukkan hasil interval bebas penyakit yang lebih baik dan menurunkan

rekurensi.^{30,33} Dikatakan juga BCG dapat digunakan sebagai vaksin terapi kanker, dengan tujuan penggunaan BCG dapat mendorong reaksi imun terhadap antigen vaksin. Pemakaian BCG dapat meningkatkan sistem retikuloendotelial, meningkatkan kapasitas makrofag untuk melakukan fagositosis serta meningkatkan ketahanan terhadap infeksi dan mencegah implantasi tumor.³⁰ Walaupun begitu mekanisme kerja BCG dalam menimbulkan reaksi imun dan komponen imun yang diaktifkan oleh BCG sampai saat ini belum diketahui secara pasti.³⁴ Walaupun pemberian BCG pada beberapa tumor terbukti memberikan respons yang bagus, tetapi pada penelitian ini tidak memperlihatkan respons histopatologik yang bermakna.

Keberhasilan terapi kanker tergantung banyak faktor, antara lain stadium klinik, jenis histologik tumor dan diferensiasi tumor, respons imunitas seluler dan apoptosis. Di samping itu faktor di luar tumor seperti kemoradiasi, imunoterapi, mikronutrien dan anti oksidan yang dikonsumsi serta suseptibilitas genetik juga mempengaruhi keberhasilan terapi. Sel kanker sendiri mempunyai kemampuan menghindar dari faktor imun seluler maupun humoral. Terdapat 10 mekanisme yang mempengaruhi luputnya sel tumor dari pengawasan sistem imun antara lain kinetik tumor (*sneaking through*), *masking antigen*, produk tumor dan faktor pertumbuhan. Mekanisme lain yang ikut berpengaruh adalah molekul sialomucin yang diikat oleh permukaan sel tumor yang dapat menutupi antigen dan mencegah ikatan dengan limfosit³⁵, dan hormon *human chorionic gonadotropin* (hCG) yang bekerja dengan cara menyelimuti sel kanker sehingga sel kanker tidak dapat didekati oleh antigen.³⁶

SIMPULAN

Pada penelitian ini anemia merupakan faktor risiko yang secara bermakna mengakibatkan respons histopatologik yang jelek. Sedangkan stadium tumor, tipe dan diferensiasi awal serta transfusi darah tidak merupakan faktor risiko. Tetapi karena mekanisme respons histopatologik dipengaruhi oleh banyak faktor, maka keberadaan faktor-faktor lain yang tidak diperiksa pada penelitian ini sebaiknya menjadi bahan penelitian lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Iskandar M. Uji klinik kemoradiasi dibanding radiasi terhadap respons infeksi HPV dan respons klinik pada karsinoma sel skuamous serviks uteri [Thesis]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2006.
2. Chaturvedi AK, Kleinerman RA, Hildesheim A, Gilbert ES, Storm H, Lynch CF, et al. Second cancers after squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *J Clin Oncol*. 2008;27:967-73.
3. de Gonzalez AB, Sweetland S, Green J. Comparison of risk factors for squamous cell and adenocarcinomas of the cervix: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2004;90:1787-91.
4. Hacker MF. Cervical cancer. In: Berek JS, Hacker MF, editors. *Practical gynecologic oncology*. 3ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2000.345-405.
5. Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet*; 2001.
6. Susworo R. New paradigm in the radiation treatment of uterine cervix cancer in Dr. Ciptomangunkusumo Hospital Jakarta. *Obstet Ginekol Ind*. 2004;28(3):184-8.
7. Susworo R. Radioterapi. Dasar-dasar radioterapi. Tatalaksana radioterapi penyakit kanker. Jakarta: Universitas Indonesia (UI-Press); 2007.
8. Grigiene R, Valuckas KP, Aleknavicius E, Kurtinaitis J, Letautiene SR. The value of prognostic factors for uterine cervical cancer patients treated with irradiation alone. *BMC Cancer*. 2007;7:234-42.
9. Grogan M, Thomas GM, Melamed I, Wong FLW, Pearcey RG, Joseph PK, et al. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer*. 1999;86:1528-36.
10. Lim MC, Kim JY, Kim TH, Park S, Kong SY, Yoon JH, et al. Allogeneic blood transfusion given before radiotherapy is associated with the poor clinical outcome in patients with cervical cancer. *Yonsei Med J*. 2008;49(6): 993-1003.
11. Nourissat A, Mille D, Delaroché G, Jacquin JP, Vergnon JM, Fournel P, et al. Estimation of the risk for nutritional state degradation in patients with cancer: development of a screening tool based on results from a cross-sectional survey. *Annals of Oncology*. 2007;18:1882-6.
12. Chade DC, Borra RC, Nascimento IP, Villanova FE, Leite LCC, Andrade E, et al. Immunomodulatory effect of recombinant BCG expressing pertussis toxin on TNF-alpha and IL-10 in bladder cancer model. *Journal of Experimental & Clinical Research*. 2008;27(78):1-6.
13. Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2007;177(5):469-79.
14. Sutoto. Peran BCG dalam meningkatkan respons imun seluler pasca molahidatidosa. [Dissertation]. Semarang: Universitas Diponegoro; 1996.
15. X Chen, O'Donnell MA, Luo Y. Dose dependent synergy of TH-1 stimulating cytokines on bacille calmette-guerin-induced interferon g. *ClinExp Immunol*. 2007;149:178-85.

16. Bray F, Loos AH, McCarron P, Weiderpass E, Arbyn M, Moller H, et al. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(3):77-86.
17. Nagai Y, Toma T, Moromizato H, Machama T, Asato T, Kariya K, et al. Persistence of human papillomavirus infection as a predictor for recurrence in carcinoma of the cervix after radiotherapy. *Am J of Obstet Gynec.* 2004;1919:1907-13.
18. Singh N, Arif S. Histopathologic parameters of prognosis in cervical cancer - a review. *Int J Gynecol Cancer.* 2004;14(5):741-50.
19. Iskandar M, Yanis, editors. Peran skuamous cell carcinoma dalam evaluasi keberhasilan terapi karsinoma serviks uteri. *Pertemuan Ilmiah Tahunan*; 2000; Palembang.
20. Villa LL. Biology of genital human papilloma viruses. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;96:S3-S7.
21. Shingleton HM, Orr JW. Reccurent cancer: Exenterative surgery. *Cancer of the servix.* Philadelphia: WB Saunders Co.; 2000;259-94.
22. Mukherjee G, Freeman A, Moore R, Kumarasways, Uma Devi K, Morris LS. Biologic factors and response to radiotherapy in carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Cancer.* 2001;11:187-93.
23. Shingleton HM, Orr JW. Radiation therapy. *Cancer of the servix.* Philadelphia: WB Saunders Co.; 2000.155-99.
24. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999;340(15):1137-43.
25. Perez CA, Barady LW, Halperin EC, Schmidt-Urlich RK. Principle and practice of radiation oncology 3 ed. Philadelphia: Lippincot Williams&Wilkins; 2000.
26. Yashar CM. Basic Principle in Gynecologic Radiotherapy. In: DiSaia PJ, Creasman WT, editors. *Clinical Gynecology Oncology 7ed.* Philadelphia: Mosby; 2007.773-94.
27. Oka K, Suzuki Y, Iida H, Nakano T. Radiation therapy induces the p53(+) p21(-) expression in squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 2004;93(2):340-4.
28. Fingert HJ, Pardee BA, Campisi J. Molecular biology and biochemistry of cancer. In: Knapp J, Berkowitz RS, editors. *Gynecology oncology.* Boston: McGraw Hill; 1993;3-35.
29. Matondang CS, Siregar SP. Aspek imunologi imunisasi. In: Ranuh IGN, Suyitno H, Hadinegoro SRS, Kartasasmita CB, editors. *Buku imunisasi di Indonesia.* 2ed. Jakarta: Satgas Imunisasi IDAI; 2005;7-18.
30. Disaia PJ, Creasman WT. Tumor immunology host defense mechanism and biologic therapy. *Clinical gynecologic oncology.* 6ed. St. Louis: Mosby; 2002; 539-61.
31. Chen X, O'Donnell MA, Luo Y. Dose-dependent synergy of Th1-stimulating cytokines on bacille Calmette-Guérin-induced interferon-g production by human mononuclear cells. *Clin Exp Immunol.* 2007;149:178-85.
32. Mitchell MS. Principles of immunology and immunotherapy. In: Morrow CP, Curtin JP, Townsend DE, editors. *Synopsis of gynecologic oncology.* 4ed. USA: Churchill Livingstones Inc; 1993.497-509.
33. Loizzi V, Cormio G, Loverro G, Selvaggi L, Disaia PJ, Cappuccini F. Chemoradiation: A new approach for the treatment of cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2003;13(5):580-6.
34. National Cancer Institute. Cancer vaccine fact sheet. *Journal [serial on the Internet].* 2006 Date: Available from: www.cancer.gov.
35. Karnen G. *Imunologi.* V ed. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2002.
36. Acevedo HF. Human chorionic gonadotropin (HCG), the hormone of life and death: a review. *J Exp Ther Oncol.* 2002 May Jun;2(3):133-45.