

BAB I
PENDAHULUAN
A. Latar Belakang Masalah

Kanker serviks merupakan penyakit keganasan yang menimbulkan masalah dalam kesehatan kaum wanita terutama di negara berkembang seperti Indonesia. Frekuensi kesakitan dan keganasan karena neoplasma ini merupakan yang terbanyak dari penyakit keganasan ginekologi (Tambunan, 1995). Kanker serviks merupakan kanker kedua yang paling sering terjadi pada wanita di seluruh dunia termasuk Asia, Afrika dan Amerika Selatan (Rose et al, 1999). Sel-sel kanker akan berkembang dengan cepat, tidak terkendali, dan akan terus membelah diri selanjutnya akan menyusup ke jaringan di sekitarnya dan terus menyebar ke jaringan ikat, darah, dan menyerang organ-organ penting serta saraf tulang belakang (Mangan, 2003). Kanker serviks atau karsinoma uterus merupakan jenis kanker yang kedua terbanyak pada perempuan di seluruh dunia setelah kanker payudara. Namun di Indonesia kanker serviks menduduki peringkat pertama. Serviks atau leher rahim/ mulut rahim merupakan bagian ujung bawah rahim yang menonjol ke liang sanggama (Dalimartha, 2002).

Kemoterapi dengan sitostatika atau obat antikanker merupakan suatu terapi yang dilakukan yang dapat menyembuhkan hanya sejumlah kecil jenis kanker. Kemoterapi dengan sitostatika sering kali dilakukan, juga bersama radioterapi dengan berbagai tujuan yaitu kuratif untuk mencapai penyembuhan penyakit pada tumor-tumor yang sangat peka bagi sitostatika dan paliatif untuk mengurangi keluhan dan gejala yang berhubungan dengan stadium lanjut dari kanker tanpa menghambat proses penyakit (Tjay dan Rahardja, 2002). Angka kematian kanker serviks menurun di beberapa negara setelah adanya program skrining yang dikelola dengan baik berdasarkan *Papanicolaou* (PAP) smear (Davey, 2008).

Penelitian ini dilakukan di instalasi rawat inap RSUD Dr.Moewardi Surakarta karena merupakan rumah sakit rujukan tertinggi didaerah Surakarta. Kanker serviks di RSUD Dr.Moewardi merupakan salah satu penyakit kanker

dengan tingkat kejadian yang cukup tinggi. Menurut data di bagian rekam medik, pasien kanker serviks di instalasi rawat inap tahun 2010 terdapat 445 pasien kanker serviks dengan 102 pasiennya melakukan kemoterapi. Berdasarkan hasil penelitian yang sudah dilakukan di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. Sardjito Yogyakarta tahun 2008 pada 82 pasien kanker serviks, terdapat 12 pasien (14,63%) yang mengalami ketidaktepatan pemilihan obat kemoterapi (Siamawati, 2006).

Maka dari itu perlu dilakukan penanganan terapi yang rasional, untuk mendapatkan pengobatan yang sesuai pada pasien kanker serviks dan perlu dilakukan evaluasi terhadap pengobatan yang telah dilakukan. Evaluasi pemberian obat merupakan suatu proses jaminan mutu yang terstruktur dan ditujukan untuk menjamin agar obat yang digunakan tepat, aman dan efisien. Tepat indikasi digunakan untuk mengetahui apakah penggunaan obat pada pasien kanker serviks telah sesuai dengan standar terapi berdasarkan stadium dan diagnosa, tepat obat digunakan untuk mengetahui apakah pemilihan obat telah sesuai dengan standar terapi, tepat pasien digunakan untuk mengetahui apakah pemilihan obat telah sesuai dengan kondisi pasien dengan melihat dari ada tidaknya kontraindikasi pada pasien, sedangkan tepat dosis digunakan untuk mengetahui apakah pemberian obat dalam jumlah, cara, lama, dan pemakaian telah sesuai untuk pasien kanker serviks sehingga efek terapi tercapai (Depkes, 2008). Ketepatan evaluasi pasien kanker serviks tersebut berdasarkan pada guidelines dari *National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology* (NCCN) tahun 2012 dan Protokol Onkologi Komite Medik RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2009.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang ada beberapa masalah yang perlu dikaji yaitu :

1. Bagaimana pola penggunaan kemoterapi pada pasien kanker serviks di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. Moewardi Tahun 2010?
2. Apakah penggunaan kemoterapi pada pasien kanker serviks di Instalasi Rawat Inap Dr. Moewardi Tahun 2010 sudah tepat dilihat dari sisi tepat indikasi, tepat obat, tepat dosis dan tepat pasien berdasarkan guidelines dari *National*

Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN) tahun 2012 dan Protokol Onkologi Komite Medik RSUD Dr.Moewardi Surakarta tahun 2009?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pola penggunaan kemoterapi pada pasien kanker serviks di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr.Moewardi Tahun 2010
2. Mengevaluasi penggunaan kemoterapi pada pasien kanker serviks di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr.Moewardi Tahun 2010 dilihat dari sisi tepat indikasi, tepat obat, tepat dosis dan tepat pasien berdasarkan guidelines dari *National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology* (NCCN) tahun 2012 dan Protokol Onkologi Komite Medik RSUD Dr.Moewardi Surakarta tahun 2009.

D. Tinjauan Pustaka

Kanker atau karsinoma adalah pembentukan jaringan baru yang abnormal dan bersifat ganas. Suatu kelompok sel dengan mendadak menjadi liar dan memperbanyak diri secara pesat dan terus-menerus. Akibatnya adalah pembengkakan atau benjolan yang disebut tumor atau neoplasma. Sel-sel kanker ini menginfiltrasi jaringan sekitarnya dan memusnahkannya (Tjay dan Rahardja, 2002).

1. Kanker Serviks
 - a. Epidemiologi dan Etiologi
 - 1) Epidemiologi

Diantara tumor ganas ginekologik, kanker serviks uterus masih menduduki peringkat pertama di Indonesia. Umur penderita antara 30-60 tahun, terbanyak antara 45-50 tahun. Hanya 9% dari wanita usia <35 tahun menunjukkan kanker serviks yang invasif pada saat didiagnosis, sedangkan 53% terdapat pada wanita di atas usia 35 tahun (Prawirohardjo, 1999).

2) Etiologi

Sebab langsung dari kanker serviks belum diketahui. Ada bukti kejadiannya mempunyai hubungan erat dengan sejumlah faktor ekstrinsik, diantaranya yang penting: jarang ditemukan pada perawan (virgo), insidensi lebih tinggi pada mereka yang kawin daripada belum kawin, terutama pada wanita koitus pertama dialami pada usia muda (<16 tahun), insidensi meningkat dengan tingginya paritas (banyaknya kelahiran yang hidup pada wanita), apa lagi bila jarak persalinan terlampau dekat, mereka dari golongan sosial ekonomi rendah, aktivitas seksual yang sering berganti-ganti pasangan, sering ditemukan pada wanita yang mengalami infeksi virus HPV (Prawirohardjo, 1999).

HPV merupakan anggota *subfamily Papillomavirinae, family Papoviridae*. Virus ini berukuran kecil (diameter 50-55nm), tidak beramplop, memiliki genom DNA untai ganda yang bulat dalam kapsid ikosahedral. HPV dapat menyebabkan beberapa jenis penyakit kulit pada manusia, seperti veruka vulgaris, veruka plantaris, kondiloma genital dan papiloma laring. Selain itu virus ini terbukti kuat terlibat pada penyakit keganasan vulva, serviks, penis dan anus (Prasetyo, 2005).

b. Patogenesis dan Histopatologi

Karsinoma serviks timbul di batas antara epitel yang melapisi ekstoserviks (porsio) dan endoserviks kanalis serviks disebut sebagai *squamo-columnar junction* (SCJ). Histologik antara epitel gepeng berlapis dari porsio dengan epitel kuboid/silindris pendek selapis bersilia dari endoserviks kanalis serviks.

Serviks yang normal secara alami mengalami proses metaplasia (erosio) akibat saling desak mendesaknya kedua jenis epitel yang melapisi. Histopatologik sebagian besar (95-97%) berupa epidermoid atau squamos cell carcinoma, sisanya adenokarsinoma, clearcell carcinoma/mesonephroid carcinoma dan yang paling jarang adalah sarcoma (Prawirohardjo, 1999).

c. Simtomatologi dan Stadium Klinik

Pada stadium dini, kanker leher rahim sering tidak menunjukkan tanda-tanda yang khas atau bahkan tidak ada tanda sama sekali, sehingga sulit diketahui. Beberapa tanda-tanda atau gejala yang timbul dari adanya kanker leher rahim yang telah lanjut adalah sebagai berikut :

- 1) Timbul perdarahan setelah berhubungan seks
- 2) Keluar cairan encer dari vagina (keputihan)
- 3) Terjadi perdarahan setelah menopause
- 4) Pada tahap lebih lanjut akan keluar cairan kekuning-kuningan, berbau dan kadang-kadang bercampur dengan darah (Mangan, 2003).

Kelainan pra kanker (Neoplasia Intraepitel Serviks/NIS dan Karsinoma In Situ/KIS) sering kali tanpa gejala. Namun kadang bisa ditemukan gejala seperti :

- 1) Keputihan
- 2) Perdarahan setelah sanggama atau berhubungan seksual yang kemudian berlanjut menjadi perdarahan yang abnormal
- 3) Perdarahan antara haid atau setelah menopause
- 4) Rasa berat di perut bawah dan rasa nyeri di vagina
- 5) Bila kanker sudah masuk ke stadium invasif, keluar cairan berwarna kekuning-kuningan, berbau dan dapat bercampur dengan darah
- 6) Timbul gejala anemia bila terjadi perdarahan kronis missal pucat, lesu, mudah lelah, mengantuk, berdebar dan sebagainya.
- 7) Timbul nyeri ditempat-tempat lain bila sudah terjadi penyebaran atau metastasis (Dalimartha, 2004).

Tidak ada tanda atau gejala yang spesifik untuk kanker serviks prainvasif, namun karsinoma invasive dini dapat menyebabkan sekret vagina atau perdarahan vagina. Walaupun perdarahan adalah gejala yang signifikan, perdarahan tidak selalu muncul pada saat-saat awal sehingga kanker dapat sudah dalam keadaan lanjut pada saat didiagnosis (Wilson dan Sylvia, 2006).

Tingkat keganasan klinik dibagi menurut klasifikasi FIGO (1978) sebagai berikut:

Tabel 1. Tingkat klinik pada kanker serviks

Tingkat	Kriteria
0	<i>Karsinoma In Situ</i> (KIS) atau karsinoma intraepitel :membran basalis masih utuh
I	Proses terbatas pada serviks walau perluasan ke korpus uteri
I a	Karsinoma mikro invasif; bila membran basalis rusak dan sel tumor memasuki stroma > 3mm dan sel tumor tidak ada dalam pembuluh limfa atau pembuluh darah
Ib occ	(Ib <i>occult</i> = Ib yang tersembunyi); secara klinis tumor belum tampak sebagai karsinoma, tetapi pada pemeriksaan histologik ternyata sel tumor telah mengadakan invasi stroma melebihi Ia
Ib	Secara klinis sudah diduga adanya tumor yang histologik menunjukkan invasi ke dalam stroma serviks uteri.
II	Proses keganasan keluar dari serviks dan menjalar ke 2/3 bagian di atas vagina, tetapi tidak sampai dinding panggul
IIa	Penyebaran hanya ke vagina, parametrium bebas dari infiltrasi tumor
IIb	Penyebaran ke parametrium, uni/bilateral tetapi belum sampai dinding panggul
III	Penyebaran telah sampai ke 1/3 bagian distal vagina atau ke parametrium sampai dinding panggul
IIIa	Penyebaran telah sampai ke 1/3 bagian distal vagina
IIIb	Penyebaran sudah sampai dinding panggul tidak ditemukan daerah infiltrasi antara tumor dengan dinding panggul
IV	Proses keganasan telah keluar dari panggul kecil dan melibatkan mukosa rectum dan/atau kandung kemih
IVa	Proses sudah keluar dari panggul
IVb	Telah terjadi penyebaran jauh

(Prawirohardjo, 1999)

d. Penanganan

Terapi kanker serviks dilakukan bilamana diagnosis telah dipastikan secara histologik dan sesudah dikerjakan perencanaan yang matang oleh tim yang sanggup melakukan rehabilitasi dan pengamatan lanjutan (tim kanker/tim onkologi).

Pada tingkat klinik *Karsinoma In Situ* (KIS) tidak dibenarkan elektrokoagulasi atau elektrofulgerasi, bedah krio (*cryosurgery*) atau dengan

sinar laser kecuali bila yang menangani seorang ahli kolposkopi dan penderitanya masih muda dan belum mempunyai anak. Pada tingkat klinik Ia ditangani sebagai kanker yang invasif. Bilamana keadaan invasi $\leq 1\text{mm}$ dan tidak meliputi area yang luas serta tidak melibatkan pembuluh limfa atau pembuluh darah penanganannya seperti pada KIS. Pada klinik Ib, Ib occ, dan IIa (pada tabel 1) dilakukan histerektomi radikal dengan limfadenektomi panggul. Pada tingkat IIb, III dan IV tidak dilakukan tindakan bedah, untuk ini primer adalah radioterapi. Pada tingkat klinik IVa dan IVb penyinaran hanya bersifat paliatif, pemberian kemoterapi dapat dipertimbangkan (Prawirohardjo, 1999).

e. Pencegahan

Tindakan pencegahan dapat dilakukan dengan cara sebagai berikut :

- 1) Menghindari hubungan seks pada usia muda
- 2) Melakukan hubungan seks hanya dengan pasangan yang sah
- 3) Selalu menjaga kebersihan terutama kebersihan alat kelamin
- 4) Memperbanyak makan buah dan sayur serta menghindari rokok
- 5) Membiasakan berperilaku hidup sehat (Mangan, 2003).

f. Diagnosa

Hasil pemeriksaan sitologi eksploratif dari ekto dan endo-serviks yang positif tidak boleh dianggap diagnosis pasti. Diagnosis harus dipastikan dengan pemeriksaan histologik dari jaringan yang diperoleh dengan melakukan biopsi. Perlu disadari mengerjakan biopsy yang benar dan tidak mengambil bagian yang nekrotik. Pada tingkat klinik 0, Ia, Ib occ (pada tabel 1) penentuan tingkat keganasan secara klinis didasarkan atas hasil pemeriksaan histologik (Prawirohardjo, 1999).

Bila pemerikaan pap-test abnormal, diperlukan pemeriksaan lebih lanjut dengan pemeriksaan histopatologis melalui biopsi untuk diagnosis yang pasti (Dalimartha, 2004).

g. Pengobatan

Peranan kemoterapi pada karsinoma serviks masih dalam tahap penelitian. Kebanyakan terapi sitostatika pada kanker serviks hanya bersifat

adjuvant (tambahan) pengobatan standar operasi atau radiasi (Prawirohardjo, 1999).

Prinsip dasar kemoterapi yaitu golongan obat-obatan yang memiliki efek sitotoksik sehingga dapat menghambat pertumbuhan kanker bahkan ada yang dapat membunuh sel kanker. Kemoterapi digunakan sebagai terapi adjuvant untuk kanker ovarium dan kanker serviks. Syarat untuk melakukan kemoterapi yaitu kondisi umum dari penderita yang cukup baik, nilai laboratorium yang normal dan pemeriksaan histopatologis yang jelas. Cara pemberian intravena untuk terapi sistemik, dimana obat setelah melalui jantung dan hati baru sampai ke tumor primer merupakan cara yang paling banyak digunakan untuk kemoterapi (Baziad, 2006). Kemoterapi sesuai untuk pasien yang kambuh, metastatis pada leher rahim dengan perawatan yang dilakukan secara intensif (Hirte, 2006). Kemoterapi bekerja dengan cara merusak DNA dari sel-sel yang membelah dengan cepat. Beberapa jenis agen kemoterapi yang tersedia adalah antagonis folat, analog purin dan pirimidin (metotreksat, 5-flourourasil dan hidroksiurea); obat pengalkilasi merusak DNA (platina) (Davey, 2008). Obat pengalkilasi bekerja dengan cara merusak fungsi sel, obat pengalkilasi adalah regimen kemoterapi yang efektif digunakan . Efek samping dari kemoterapi yaitu dapat menyebabkan mielosupresi sehingga menimbulkan resiko infeksi dan pendarahan. Pengaruh mielosupresi agen sitotoksik terakumulasi selama kemoterapi. Beberapa agen kemoterapi menyebabkan anemia dengan mempengaruhi hematopoiesis (Page dan Takimoto, 2008).

Bila ditemukan pada stadium dini, kesembuhan penyakit kanker serviks akan sempurna hampir 100%. Kemoterapi dilakukan pada stadium lanjut yang telah bermetastasis jauh atau timbul kekambuhan atau residif (Dalimartha, 2004). Pengobatan kanker serviks didasarkan pada stadium masing-masing yang diderita oleh pasien. Pengobatan kanker serviks menurut guidelines dari *National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology* (NCCN) tahun 2012 sebagai berikut :

Tabel 2. Primary treatment pada kanker serviks berdasarkan stage

<i>Stage</i>	<i>Primary treatment</i>	<i>Treatment adjuvant</i>
IA1 dan IA2	Trachelectomy atau Hysterektomi radikal	Node (-) maka radioterapi, kemoterapi Node (+) dengan atau tanpa pembedahan radioterapi + kemoterapi, brachytherapy vagina Para aortic lymph node (-) : Metastasis (-) maka Radioterapi, kemoterapi, brachytherapy Metastasis (+) maka biopsi
IB1 dan II A1	Hysterektomi radikal atau Trachelectomy	Node (-) maka radioterapi, kemoterapi Node (+) dengan atau tanpa pembedahan radioterapi + kemoterapi, brachytherapy vagina Para aortic lymph node (-) : Metastasis (-) maka Radioterapi, kemoterapi, brachytherapy Metastasis (+) maka biopsi
IB2 dan IIA2	Radioterapi (kemoterapi, brachytherapy) atau Hysterektomi radikal atau Radioterapi (kemoterapi, brachytherapy, hysterectomy adjuvant)	Node (-) maka radioterapi, kemoterapi Node (+) dengan atau tanpa pembedahan radioterapi + kemoterapi, brachytherapy vagina Para aortic lymph node (-) : Metastasis (-) maka Radioterapi, kemoterapi, brachytherapy Metastasis (+) maka biopsi
IB2, IIA2, III dan IV	Gambaran radiologi	Jika adhenopathy (-) : pelvic radioterapi (kemoterapi, bracytherapy) Jika adhenopathy (+) : biopsi
	Dengan pembedahan	Ekstraperitoneal atau laparoscopic lymph node : Jika (-) maka pelvic radioterapi (kemoterapi, bracytherapy) Jika (+) maka biopsi

(NCCN, 2012)

Penderita kanker serviks yang menjalani kemoterapi akan mendapatkan obat-obat sitostatika dengan tujuan untuk menghambat bahkan dapat membunuh pertumbuhan sel kanker. Beberapa regimen kemoterapi yang diberikan pada pasien kanker serviks menurut guidelines dari *National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology* (NCCN) tahun 2012 adalah sebagai berikut :

Tabel 3. Regimen kemoterapi untuk kekambuhan atau kanker serviks metastasis

Regimen Kemoterapi	
<i>First-line combination therapy</i>	Cisplatin/ Paclitaxel Carboplatin/ Paclitaxel Cisplatin/ Topotecan Cisplatin/ Gemcitabine
<i>Possible first-line single agent therapy</i>	Cisplatin (lebih dipilih sebagai <i>single agent</i>) Carboplatin Paclitaxel
<i>Second-line therapy</i>	Bevacizumabe Docetaxel 5FU (5-Flourourasil) Gemcitabine Ifosfamide Irinotecan

(NCCN, 2012)

Regimen Cisplatin/Paclitaxel menunjukkan kombinasi obat yang memiliki respon kecepatan yang tinggi, meningkatkan kemajuan *free-survival* dan dapat meningkatkan kualitas hidup. Dalam suatu studi klinik Cisplatin/Paclitaxel sedikit menimbulkan trombositopenia dan anemia dibandingkan dengan regimen yang lain. Sedangkan Cisplatin merupakan agen aktif yang direkomendasikan sebagai *single agent* pilihan pertama pada kemoterapi pada kanker serviks metastasis.

Meskipun Carboplatin/Paclitaxel tidak dilakukan studi klinik, namun beberapa ahli menggunakannya karena mudah administrasi/pemberian dan toleransi, kemungkinan sebagai *single agent* pilihan pertama pada kemoterapi. Pada suatu studi klinik menunjukkan bahwa Topotecan kuat terhadap Cisplatin yang bertanggungjawab terhadap respon kecepatan, kemajuan *free-survival*, *median survival*. FDA menyatakan bahwa kombinasi Cisplatin/Topotecan digunakan untuk kanker serviks *advanced*. Namun, Topotecan lebih toksik dibandingkan dengan Carboplatin/Paclitaxel. Dan Cisplatin/Gemcitabine digunakan untuk pasien dengan neuropathy yang tidak dapat mentoleransi regimen yang lain.

(NCCN, 2012)

Dari masing-masing regimen kemoterapi yang digunakan terdapat dosis lazim yang diberikan kepada pasien kanker serviks. Dosis lazim regimen

kemoterapi pada pasien kanker serviks berdasarkan pada Protokol Onkologi Komite Medik RSUD Dr.Moewardi tahun 2009 adalah sebagai berikut :

Tabel 4. Dosis lazim regimen kemoterapi pasien kanker serviks di Instalasi rawat inap RSUD Dr. Moewardi tahun 2010

Regimen Kemoterapi	Dosis Lazim	Cara pemberian
5FU	600mg	i.v
Cisplatin	70mg	i.v
Vinkristin	1,4 mg/m ² atau 2mg	i.v
Bleomycin	15mg	i.v
Paclitaxel	160 mg/m ² atau 270mg	i.v
Carboplatin	AUC 4 atau 450mg	i.v

(Komite Medik, 2009)

BAB II

METODE PENELITIAN

A. Kategori dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini termasuk penelitian non eksperimental, pengambilan data dilakukan secara retrospektif dengan teknik purposive sampling dan dianalisis menggunakan rancangan penelitian deskriptif terhadap data yang ada di kartu rekam medik kasus Kanker Serviks di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr.Moewardi Tahun 2010.

B. Definisi Operasional Variabel

1. Kanker Serviks yang diteliti adalah semua kasus yang didiagnosis utama kanker serviks dengan pengobatan kemoterapi yang ada di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr.Moewardi Surakarta.
2. Pengobatan Kanker Serviks yang rasional adalah pengobatan yang memenuhi kriteria tepat indikasi, tepat obat, tepat dosis dan tepat pasien yang disesuaikan dengan guidelines dari *National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology* (NCCN) Tahun 2012 dan Protokol Onkologi Komite Medik RSUD Dr.Moewardi Surakarta tahun 2009.
3. Tepat Indikasi adalah tepat pemberian obat berdasar diagnosis dan penentuan stadium yang dilakukan oleh tenaga medis menurut guidelines dari *National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology* (NCCN) Tahun 2012.
4. Tepat Obat adalah ketepatan penggunaan kemoterapi berdasarkan pemilihan obat menurut guidelines dari *National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology* (NCCN) Tahun 2012.
5. Tepat Pasien adalah tepatnya pemilihan obat yang mempertimbangkan kondisi pasien berdasarkan ada tidaknya kontraindikasi terhadap pasien berdasarkan Protokol Onkologi Komite Medik RSUD Dr.Moewardi Surakarta tahun 2009.