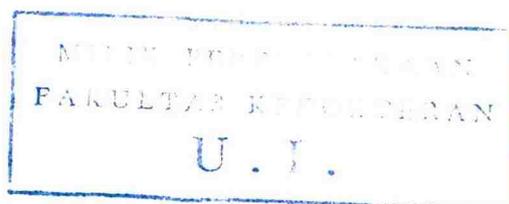
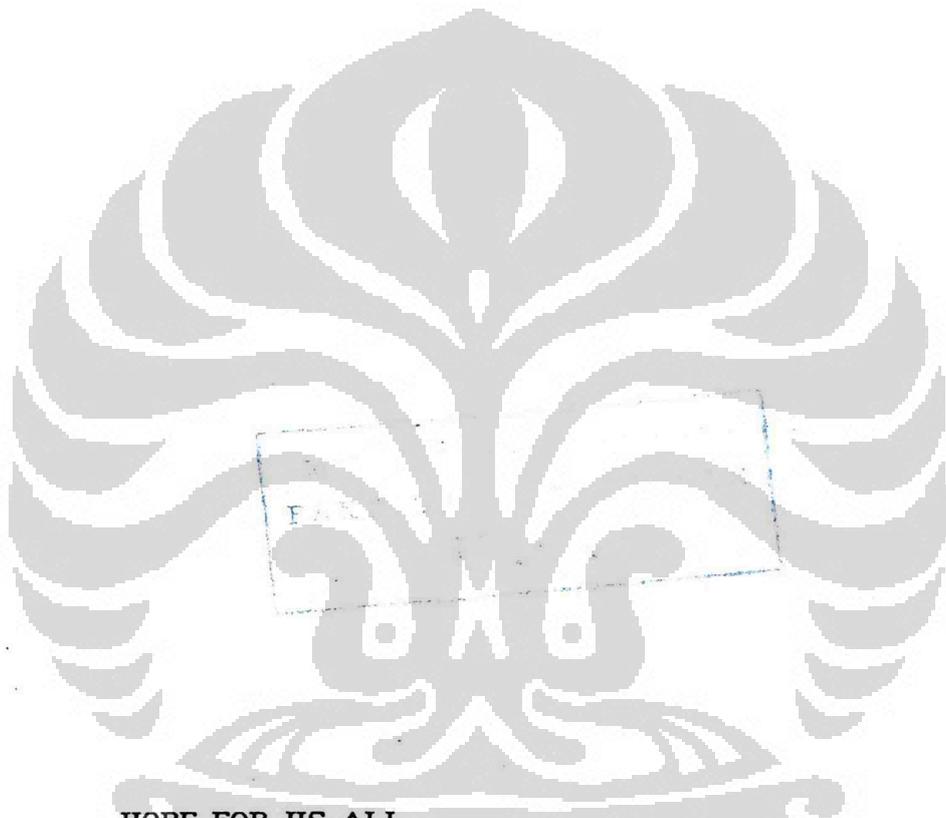


**HUBUNGAN ANTARA SEBUKAN LIMFOSIT DI SEKITAR KELOMPOK
SEL TUMOR DAN KEJADIAN RESIDIF PADA PENDERITA KANKER SERVIKS
STADIUM IB YANG DILAKUKAN HISTEREKTOMI RADIKAL**



Asri Syuib

**Program Studi Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
1989**



HOPE FOR US ALL

*A man of very moderate ability may be good physician,
if he devotes himself faithfully to the work.*

Oliver Wendell Holmes (1809-94)

Pembimbing :

**DOKTER SJAHRUL SJAMSUDDIN
DOKTER BUDI UTOMO MPH**



Pemimpin :

PROFESOR RATNA SUPRPTI SAMIL

J u d u l : HUBUNGAN ANTARA SEBUKAN LIMFOSIT DI SEKITAR
KELOMPOK SEL TUMOR DAN KEJADIAN RESIDIF PADA
PENDERITA KANKER SERVIKS STADIUM IB YANG
DILAKUKAN HISTEREKTOMI RADIKAL

Penulis : Asri Syuib

Tanggal pengajuan : 27 Desember 1989

SKripsi ini telah dikoreksi dan diperbaiki sesuai dengan persetujuan dan saran-saran dari pembimbing serta para penguji pada waktu diajukan.

Tim penguji :

dr. H. Nugroho Kampono

NIP. 130254061



Tanda tangan

dr. H. Muki Reksoprodjo

NIP. 130319653



Tanda tangan

dr. Sjahrul Sjamsuddin

NIP. 140057753



Tanda tangan

dr. H. Djajadilaga

NIP. 140088266



Tanda tangan

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Allah Subhanahu Wata'ala atas selesainya skripsi ini. Saya mengucapkan terima kasih yang tidak terhingga kepada semua pihak yang telah membantu penyelesaian skripsi ini baik bersifat materil maupun moril, semoga Tuhan membalas kebaikan itu berlipat ganda dikemudian hari.

Kepada Profesor Dokter H Ratna Suprapti SAMIL, Guru Besar dan Kepala Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia saya sampaikan rasa hormat dan terima kasih yang sedalam-dalamnya atas kesediaan beliau menerima saya menjadi peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis di Bagian yang beliau pimpin. Disamping kesibukkan beliau dengan pekerjaan sehari-hari, beliau tidak bosan-bosannya mendidik dan memberikan semangat kepada saya untuk dapat menyelesaikan pendidikan secepatnya.

Dengan rasa haru yang dalam kepada Dokter Sjahrul Sjamsuddin saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas segala upaya dan bimbingan yang diberikan walaupun dalam segala kesibukannya. Beliau telah menjadi pembimbing yang tekun sejak penulisan sari pustaka sampai selesainya laporan penelitian ini. Juga kepada Dokter Budi Utomo MPH saya ucapkan terima kasih yang tak terhingga. Tanpa jerih payah beliau membimbing dan mendidik saya, memberikan dorongan dan perhatian yang cukup, mustahil penelitian ini dapat diselesaikan pada waktunya.

Kepada Dokter H Nugroho Kampono, saya sampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya atas dukungan dan penga-

arahan yang telah beliau berikan selama pendidikan dan dalam penyelesaian skripsi ini.

Demikian pula Kepada Dokter Suminto Setyawan beserta Staf, dari Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, saya ucapkan terima kasih atas fasilitas dan kesediaan beliau dalam melakukan penilaian histopatologik yang menjadi inti dari penelitian ini.

Panitia penguji Dokter H Muki Reksoprodjo, Dokter H Nugroho Kampono, Dokter H Djajadilaga, telah memberikan pengarahan, tanggapan, serta kritik yang membangun dalam menilai laporan penelitian ini, sungguh sangat saya hargai dan terima kasih yang sebesar-besarnya.

Pada kesempatan ini saya menyampaikan terima kasih pula Kepada Dokter H Yunizaf, Dokter Dokter Farid A Moeloek, Dokter H M Farid Aziz, Dokter H Endy M Moegni, Dokter Budianto Barnas, serta seluruh Staf Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, yang telah mendidik dan memberikan perhatian selama ini.

Kepada seluruh peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Dokter Cipto Mangunkusumo, saya ucapkan terima kasih atas bantuan dan kerjasama selama ini.

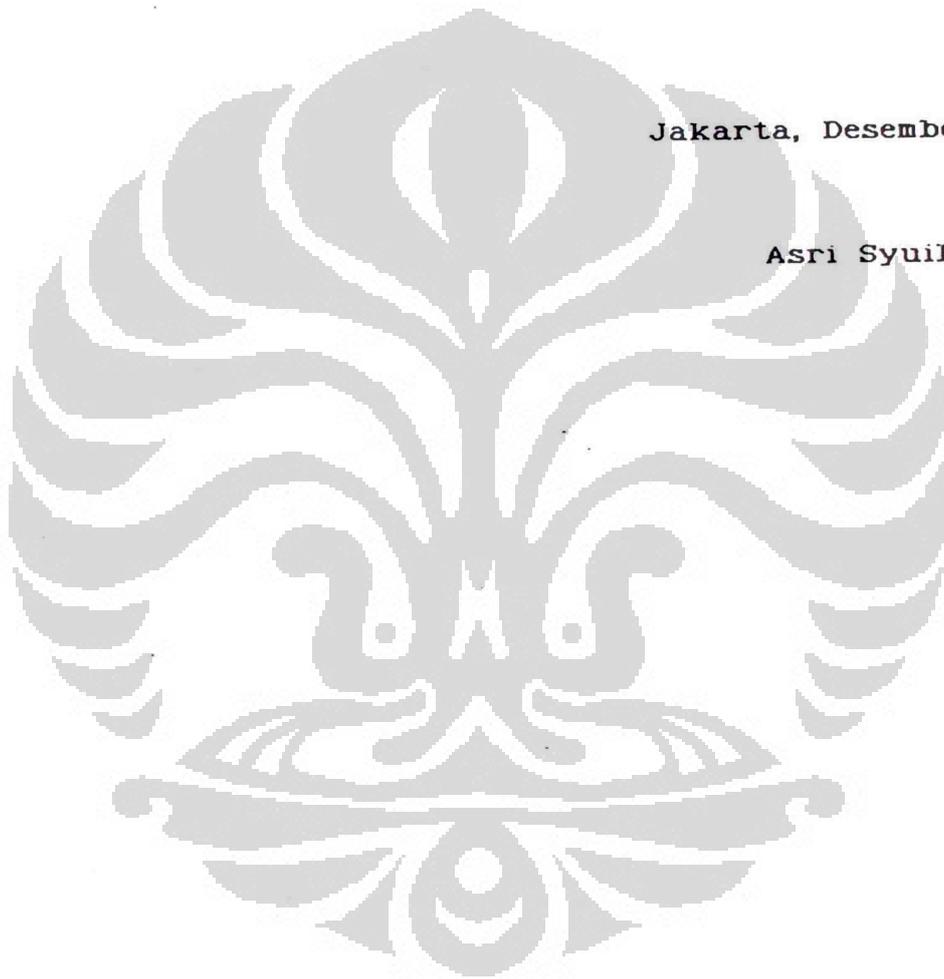
Akhirnya kepada kedua orang tua saya yang telah membesarkan, mendidik dan membimbing saya serta semua saudara-saudara saya yang telah sudi berbagi penderitaan untuk kemajuan dan kelancaran pendidikan saya persembahkan terima kasih yang tidak terhingga. Teristimewa pula untuk istri dan kedua anak saya yang dengan segala ketabahan, pengertian dan maaf yang telah diperlihatkan se-

lama menunggu selesainya pendidikan saya ini, saya tidak tahu ucapan terima kasih yang bagaimana yang pantas saya berikan untuk kalian bertiga.

Semoga Tuhan Yang Maha Pengasih dan Maha Pengampun selalu melindungi kita semua. Amin

Jakarta, Desember 1989

Asri Syuib



DAFTAR ISI

HALAMAN

DAFTAR ISI	
DAFTAR SINGKATAN DAN TANDA	i
DAFTAR TABEL	ii
DAFTAR GAMBAR	iii
BAB I. PENDAHULUAN	1
BAB II. TINJAUAN KEPUSTAKAAN	
v A. KANKER SERVIKS	5
Klasifikasi histopatologik	5
Penyebaran	6
Stadium klinik	9
Diagnosis	10
Pengobatan	13
Kanker serviks residif	17
B. IMUNOLOGI TUMOR	
Pandangan umum	20
Sel-sel sistem imunitas tubuh	22
Respons dan mekanisme imun tubuh terhadap kanker	30
Respon imun nonspesifik	30
Respon imun spesifik	32
Imunodiagnosis	37

BAB III. BAHAN DAN CARA KERJA

Bahan penelitian	40
Cara kerja	41
Pengolahan data dan analisis statistik	43
Batasan operasional	44

BAB IV. HASIL DAN DISKUSI 50

BAB V. RINGKASAN, KESIMPULAN DAN SARAN 60

DAFTAR PUSTAKA 63

LAMPIRAN



DAFTAR SINGKATAN DAN TANDA

sm	: sentimeter
um	: mikrometer
gr	: gram
O ₂	: Oksigen
H ₂ O ₂	: Hidrogen peroksida
APC	: Antigen Presenting Cell
NIS	: Neoplasia Intraepitel Serviks
CEA	: Carcino Embryonic Antigen
TA ₄	: Tumor Antigen 4
Sel Th	: Sel T helper
Sel Tc	: Sel T cytotoxic
Sel Ts	: Sel T supressor
Sel NK	: Sel Natural Killer
Sel K	: Sel Killer
IL-2	: Interleukin-2
IFN	: Interferon
kgb	: kelenjar getah bening
RNA	: Ribo Nucleic Acid
DNA	: Deoxyribo Nucleic Acid
FIGO	: International Federation of Gynecologic Oncology
ADCC	: Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity
MAF	: Macrophage Activating Factor
MIF	: Migration Inhibition Factor
C3	: Complement-3

- * : persen
- < : lebih kecil dari
- > : lebih besar dari
- ◀ : lebih kecil atau sama dengan
- ▶ : lebih besar atau sama dengan



DAFTAR TABEL

		Halaman
Tabel	I. Klasifikasi histopatologik kanker serviks (WHO 1975)	6
Tabel	II. Stadium klinik kanker serviks (FIGO 1985)	10
Tabel	III. Gejala klinik kanker serviks residif	19
Tabel	IV. Imunodiagnosis produk respons imun kanker	39
Tabel	V. Keterangan mengenai penderita yang keluar dari penelitian	42
Tabel	VI. Variabel yang digunakan dalam analisis	45
Tabel	VII. Sebaran peserta penelitian berdasarkan umur, paritas dan pendidikan	52
Tabel	VIII. Beberapa faktor risiko terhadap kejadian residif	54
Tabel	IX. Hasil uji regresi logistik faktor-faktor risiko terhadap kejadian residif	56
Tabel	X. Sebaran kasus berdasarkan sebaran limfosit dan diameter lesi	58
Tabel	XI. Sebaran kasus berdasarkan sebaran limfosit dan metastasis ke kelenjar getah bening pelvis	59
Tabel	XII. Sebaran kasus berdasarkan sebaran limfosit dan diferensiasi sel tumor	60

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Penyebaran limfogen kanker serviks	8
Gambar 2. Reseptor pada monosit/makrofag	25
Gambar 3. Perkembangan sel limfosit	27
Gambar 4. Petanda permukaan sel limfosit	30
Gambar 5. Imunitas nonspesifik terhadap tumor	32
Gambar 6. Mekanisme sensitifitas limfosit	34
Gambar 7. Interaksi sistem imun nonspesifik dan spesifik	36
Gambar 8. Sistematika penetapan lapangan pandang pada sediaan histopatologik	44
Gambar 9. Sebukan limfosit keras	49
Gambar 10. Sebukan limfosit sedang	50
Gambar 11. Sebukan limfosit ringan	50

BAB I

PENDAHULUAN

Kanker serviks masih merupakan permasalahan dalam penanggulangan kanker di Indonesia. Sampai saat ini jumlah penderita kanker di Indonesia belum dapat diketahui secara pasti karena belum ada sistem pencatatan registrasi kanker yang baik. Namun demikian, jumlah penderita kanker diperkirakan akan meningkat terus. Hal tersebut disebabkan bertambah besarnya golongan penduduk yang dapat mencapai usia lanjut, dapat dikendalikannya masalah kesehatan utama lainnya, dan ditempuhnya gaya hidup yang mempertinggi risiko kanker. Diperkirakan insidens kanker di Indonesia adalah 100 per 100.000 penduduk per tahun.* Frekuensi relatif kanker serviks di Indonesia merupakan urutan pertama diantara kanker pada wanita. Data ini diperoleh dari penelitian pada 12 laboratorium Patologi Anatomi di Indonesia.¹

Sejalan dengan meningkatnya program skrining dan deteksi dini kanker serviks maka akan banyak ditemukan kasus-kasus kanker serviks stadium dini dan stadium awal (I-IIa), khususnya pada usia yang relatif lebih muda. Dengan adanya pergeseran usia penderita ini, maka pada kanker serviks stadium Ib - IIa perlu dipilih cara pengobatan yang sesuai agar tidak mengubah fungsi vagina dan ovarium. Hal ini dapat dicapai dengan jalan pembedahan karena dengan cara ini ovarium dapat ditinggalkan.²

Seperti halnya tumor ganas umumnya, kanker serviks juga menunjukkan kesulitan dalam mencapai hasil pengobatan yang optimal

* Dikutip dari Gunawan S¹

dengan cara-cara pengobatan konvensional, seperti pembedahan atau radiasi. Keterbatasan pengobatan ini dapat dilihat dari kejadian residif, yaitu berulangnya penyakit setelah pengobatan pertama. Pada kanker serviks stadium Ib yang dilakukan histerektomi radikal kejadian residif ditemukan sebanyak 10-20%, dan 80% diantaranya terjadi dalam 2 tahun pertama setelah pembedahan.^{3,4,5} Oleh karena itu kejadian residif dalam 2 tahun setelah operasi merupakan indikator yang baik terhadap respons pengobatan.

Keterbatasan hasil pengobatan ini biasanya dihubungkan dengan perilaku biologik sel tumor yang tumbuh progresif, seperti stadium klinik dan perangai histopatologik. Namun demikian, pada kasus-kasus dimana stadium klinik dan perangai histopatologik sel tumor serta prosedur pengobatan yang sama, masih terlihat adanya perbedaan hasil pengobatan pada masing-masing kasus. Perbedaan ini tentunya dapat disebabkan oleh faktor lainnya.

Akhir-akhir ini keterbatasan hasil pengobatan kanker dikaitkan juga dengan respons imun penderita yang lemah atau inadekuat. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa imunodefisiensi merupakan peluang untuk pertumbuhan tumor yang progresif dan timbulnya residif.^{6,7} Keadaan tersebut diperburuk lagi oleh pengaruh samping pengobatan yang dilakukan, berupa imunosupresi karena trauma pembedahan atau radioterapi. Berdasarkan konsep tersebut, maka perlu dilakukan usaha-usaha meningkatkan efisiensi pengobatan dengan memperhatikan respons imun penderita disertai usaha perbaikannya.

Faktor yang menonjol dalam mekanisme imun tubuh terhadap kanker ialah imunitas seluler yang dibawakan oleh sel-sel limfosit.^{8,9} Secara *invitro assay* telah terbukti adanya limfo-

sit yang tersensitisasi terhadap antigen kanker tersebut. Hal ini meliputi juga berbagai reaksi limfosit lainnya, seperti proliferasi limfosit dalam jaringan tumor, produksi limfokin, limfosit sitotoksik dan lain-lainnya. Peran respons imun juga dapat dilihat dari gambaran histopatologik dalam jaringan tumor yang diterapkan pada beberapa jenis kanker. Pada gambaran histopatologik tersebut terlihat adanya aktivitas sekumpulan limfosit yang meningkat dalam stroma disekitar kelompok sel tumor.^{9,10} Terhadap kanker serviks telah dibuktikan adanya kelompok limfosit dalam stroma sepanjang membrana basalis pada kasus-kasus neoplasia intraepitel serviks (NIS), dan kelompok limfosit ini terlihat lebih banyak pada lesi invasif dini.^{11,12} Disamping itu, pemakaian obat-obat imunomodulator pada penderita kanker serviks dari berbagai stadium klinik memperlihatkan meningkatnya jumlah limfosit darah perifer yang sejalan dengan berkurangnya kejadian residif. Selanjutnya pada pemberian limfosit T yang dibiakan secara langsung dari jaringan tumor itu sendiri ternyata memberikan efek antitumor yang cukup baik.¹³ Berpangkal pada penelaahan tersebut, maka banyak sedikitnya reaksi seluler yang terjadi disekitar sel tumor tentu ada hubungannya dengan sistem imunitas penderita.

Pemikiran dilakukannya penelitian sekumpulan limfosit pada gambaran histopatologik jaringan kanker serviks yang cukup murah dan mudah dilaksanakan, diharapkan dapat digunakan sebagai salah satu metode imunoprognotik, sehingga merupakan alat yang sangat berharga dalam pengelolaan kanker serviks. Secara khusus penelitian ini bertujuan untuk menilai derajat sekumpulan limfosit disekitar kelompok sel tumor pada kanker serviks stadium Ib yang dilakukan

histerektomi radikal, dan menilai hubungan antara sebulan limfosit disekitar kelompok sel tumor dengan kejadian residif pada kanker serviks stadium Ib yang dilakukan histerektomi radikal.



BAB II TINJAUAN KEPUSTAKAAN

A. KANKER SERVIKS

Kanker serviks merupakan keganasan pada wanita yang paling banyak dijumpai dan ditangani di Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta. Dari tahun 1978-1982 di Bagian Obstetri dan Ginekologi rumah sakit Dr. Cipto Mangunkusumo ditemukan 3874 penderita kanker ginekologik, dan 73% diantaranya merupakan kanker kanker serviks invasif. Usia rata-rata penderita 45 tahun atau 10 tahun lebih tua dari usia rata-rata penderita karsinoma in situ, walaupun pada saat ini sering dijumpai pula pada usia 20 tahunan.

KLASIFIKASI HISTOPATOLOGIK

Secara histopatologik kanker serviks terdiri dari beberapa jenis. Lebih dari 90% merupakan jenis skuamosa (epidermoid), sedangkan jenis adenokarsinoma ditemukan sebanyak 5 - 8% , walaupun pada kelompok usia tertentu jenis ini dapat ditemukan lebih tinggi. Satu sampai 2 persen merupakan adenokarsinoma mesonefroid, 2 - 3% karsinoma adenoskuamosa dan sekitar 0,5% adalah sarkoma.⁴ Jenis lainnya relatif lebih jarang ditemukan.

Tabel I. Klasifikasi histopatologik kanker serviks
(WHO 1975).¹⁵

Karsinoma sel skuamosa

Dengan pertandukan
Tipe sel besar tanpa pertandukan
Tipe sel kecil tanpa pertandukan

Adenokarsinoma

Tipe endoserviks
Tipe endometrioid

Karsinoma adenoskuamosa (adenoepidermoid)

Adenokarsinoma mesonefroid

Karsinoma adenoid kistik

Tumor mesenkim

Karsinoma tidak berdiferensiasi

Tumor metastasis

PENYEBARAN

Lesi invasif serviks secara makroskopik mempunyai bentuk yang bervariasi. Dua bentuk yang paling sering ditemukan adalah bentuk eksofitik dan endofitik. Tumor eksofitik tumbuh menyerupai bentuk papiler atau polipoid, rapuh dan mudah berdarah. Tumor endofitik tumbuh kedalam stroma serviks sehingga perubahan bentuk pada permukaan serviks sangat minimal. Pada bentuk endofitik ini tumor dapat meluas ke segmen bawah uterus dan mengubah bentuk serviks seperti kendi (*barrel-shaped*). Kedua bentuk ini dapat berubah menjadi tukak yang kecil atau luas, sehingga serviks, vagina bagian atas dan segmen bawah uterus dapat dipenuhi oleh

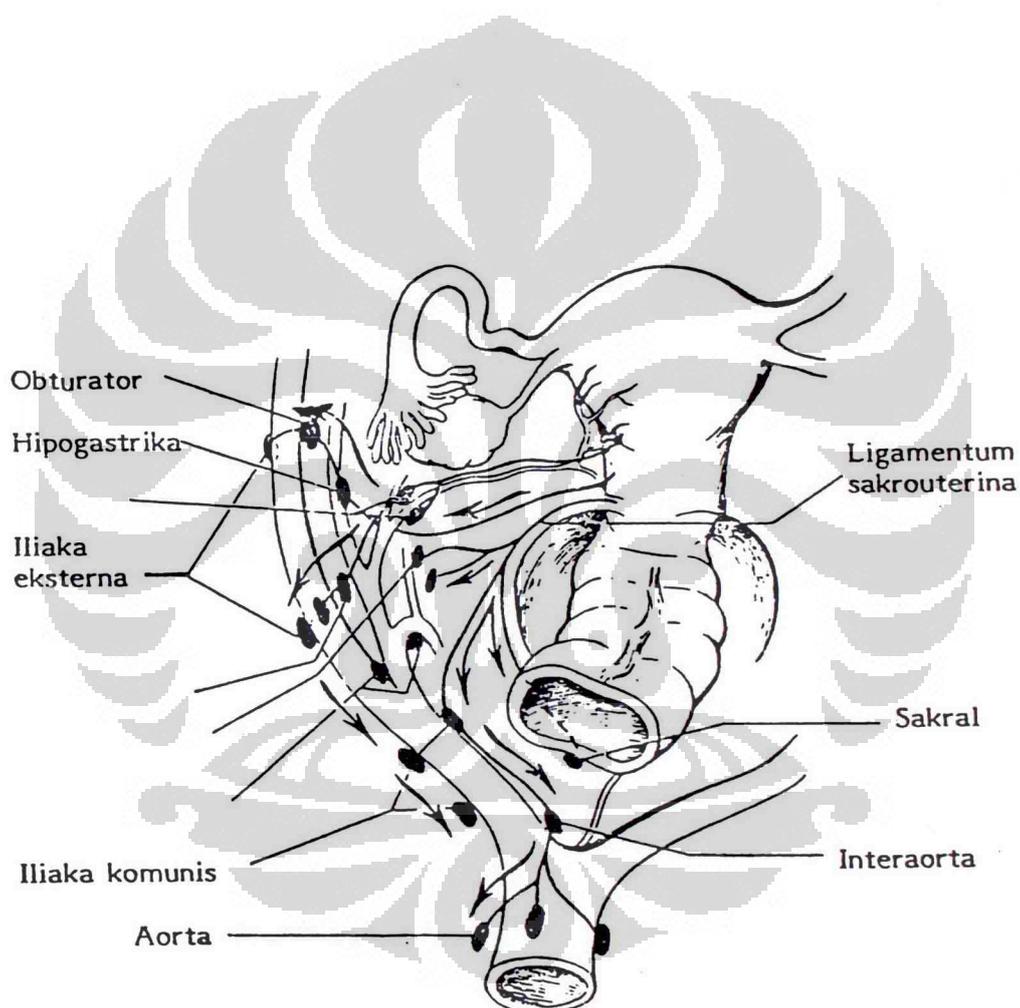
massa tukak yang nekrotik.

Penyebaran kanker serviks invasif primer kebanyakan terjadi secara langsung dan limfogen. Penyebaran hematogen terjadi kurang lebih 5% , dan hal ini menunjukkan bahwa penyakit sudah berada dalam stadium lanjut.

Kombinasi beberapa faktor termasuk proliferasi cepat epitel, menurunnya daya adesi sel, lisis dan faktor humoral sel-sel tumor, memainkan peranan dalam memicu robeknya membrana basalis. Sekali membrana basalis robek, pergantian stroma serviks berlangsung dalam waktu yang bervariasi. Pertumbuhan lanjut dari tumor menyebabkan perluasan ke atas (korpus uteri) dan ke bawah (vagina). Penyebaran ke arah lateral mengikuti alur tahanan terendah pada dasar ligamentum kardinale. Lebih lanjut sel-sel tumor dapat menyebar ke belakang sepanjang ligamentum sakrouterina. Penyebaran ke vesika urinaria atau rektum tanpa penyebaran ke lateral jarang ditemukan. Serviks terpisah dari vesika urinaria dengan fascia puboservikalis, dan dari rektum dengan kavum Douglasi. Walaupun demikian, penyebaran ke rektum dapat terjadi secara langsung melalui septum rektovagina bila proses telah mencapai 1/3 atas dinding vagina belakang atau melalui ligamentum sakrouterina. Penyebaran ke vesika urinaria atau rektum ini dapat menimbulkan fistel.

Penyebaran limfogen biasanya mengikuti alur dari kelenjar getah bening regional pelvis. Kelenjar getah bening primer (para-servikal, obturator, hipogastrika, iliaka eksterna) adalah yang paling pertama terkena, diikuti oleh kelenjar getah bening sekunder (inguinal , iliaka komunis dan aorta). Penyebaran yang tak lazim termasuk daerah yang disebari dapat juga terjadi.

Hal ini sudah dilaporkan didalam kepustakaan dimana tidak jarang ditemukan penyebaran ke kelenjar getah bening aorta tanpa didahului penyebaran di kelenjar getah bening regional pelvis. Pada penyebaran yang lebih luas sel-sel tumor dapat mencapai kelenjar getah bening supraklavikula, peribronkial atau periadrenal.



Gambar 1. Penyebaran limfogen kanker serviks.¹⁶

Penyebaran secara hematogen melalui pleksus venosus dan vena paraservikal lebih jarang terjadi tetapi relatif sering pada stadium lanjut. Tempat penyebaran terutama pada paru-paru (26,5), hati (15,8%), tulang (14,2%), usus (8,2%), adrenal (3,8%), limpa (2,3%) dan otak (1,4%).¹⁷

STADIUM KLINIK

Stadium klinik secara ideal dinilai bersama-sama oleh dokter spesialis ginekologi dan radioterapi. Pemeriksaan ini dilakukan secara bimanual vaginal dan rektal dalam narkose umum sebelum pengobatan diberikan. Tujuan penentuan stadium klinik adalah untuk menetapkan pengobatan, meramalkan prognosis dan sebagai studi perbandingan diantara berbagai institusi.

Stadium klinik yang digunakan sekarang adalah pembagian yang diterima oleh FIGO tahun 1985 (Tabel II). Pembagian ini didasarkan atas pemeriksaan klinik (inspeksi, palpasi, kolposkopi), radiologik (paru-paru, ginjal), sistoskopi, rektoskopi, kuretase endoserviks dan biopsi. Barium enema dan foto tulang tidak dilakukan rutin tergantung pada riwayat penyakit dan pemeriksaan fisik. Bila ada keragu-raguan dalam penetapan stadium, maka dipilih stadium yang lebih rendah. Invasif ke vesika urinaria dan rektum harus dibuktikan secara histopatologik dari sediaan biopsi. Bila ditemukan hidronefrosis atau ginjal tidak berfungsi, maka ia dimasukkan ke dalam stadium III. Stadium klinik tidak boleh berubah bila sudah ditetapkan.

Tabel II. Stadium Klinik kanker serviks (FIGO 1985).¹⁸

Stadium 0	Karsinoma in situ
Stadium I	Karsinoma terbatas pada uterus
Ia	Diagnosis secara mikroskopik
Ia1	Invasif pada stroma minimal
Ia2	Kedalaman invasi < 5 mm, diameter lesi < 7 mm
Ib	Stadium I lainnya
Stadium II	Karsinoma meluas keluar uterus, tetapi belum mencapai dinding panggul atau 1/3 distal vagina
IIa	Belum mencapai parametrium
IIb	Mencapai parametrium
Stadium III	1/3 distal vagina, dinding panggul dan atau ditemukan hidronefrosis.
IIIa	1/3 distal vagina
IIIb	Dinding panggul atau hidronefrosis
Stadium IVA	Mukosa vesika urinaria/rektum/keluar rongga pelvis.
IVb	Metastasis jauh

DIAGNOSIS

Untuk menegakkan diagnosis dan stadium klinik perlu diperhatikan anamnesis, gejala klinik, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang lainnya.

Data yang perlu diidentifikasi pada anamnesis meliputi riwayat perkawinan dan persalinan, aktivitas seksual, penyakit yang pernah diderita, seperti infeksi HPV, dan herpes genitalis serta

keadaan sosial ekonomi. Sering gejala kelainan pada serviks muncul sebagai perdarahan sesudah bersanggama, yang kemudian bertambah menjadi metrorragi dan selanjutnya menjadi menorrhagi. Bila lesi menjadi nekrotik akan keluar cairan kekuning-kuningan, berbau dan sering bercampur darah. Nyeri di pelvis atau hipogastrium dapat disebabkan oleh tumor yang nekrotik atau radang panggul. Bila muncul nyeri di daerah lumbosakral maka harus diingat kemungkinan terjadinya hidronefrosis atau penyebaran ke kelenjar getah bening para aorta yang luas ke akar lumbosakral. Proses kanker di kelenjar getah bening regional dan dinding panggul yang kemudian meluas mengenai pleksus sakralis dapat menimbulkan rasa nyeri di daerah panggul dan tungkai bawah. Nyeri di epigastrium timbul bila penyebaran mengenai kelenjar getah bening para aorta yang lebih tinggi lagi. Gejala-gejala hematuria atau perdarahan per anum timbul bila sudah ada invasif ke vesika urinaria atau rektum. Bengkak pada tungkai dan daerah inguinal disebabkan oleh obstruksi saluran getah bening di daerah lumbal. Pada stadium yang lebih lanjut dapat menimbulkan gejala kakheksia dan fistulasi yang menyebabkan urin dan tinja keluar melalui vagina (fistel vesiko-vagina atau rekto-vagina). Bila sudah terjadi metastasis jauh dapat timbul gejala-gejala lain sesuai dengan lokasi organ yang terkena.

Prosedur diagnosis selanjutnya meliputi pemeriksaan fisik dan pemeriksaan dalam melalui vagina dan rektum. Pemeriksaan fisik untuk mencari anak sebar, misalnya di kelenjar getah bening (supra klavikula, intra klavikula, lipat ketiak, dan inguinal) atau organ-organ lainnya seperti paru-paru dan hati. Perabaan ginjal perlu dilakukan untuk mencari ada tidaknya hidronefrosis.

Sedangkan pemeriksaan dalam untuk menilai permulaan proses di dalam panggul.

Pemeriksaan sitologi (tes Pap) dapat mendeteksi kanker invasif, tetapi diagnosis pasti harus ditentukan berdasarkan pemeriksaan histopatologik. Pada lesi yang kecil biopsi dapat dilakukan dengan bimbingan kolposkopi.

Pemeriksaan lain yang dilakukan baik untuk menilai perluasan proses maupun persiapan pengobatan meliputi uji laboratorik, radiologik (foto para dan Pielografi Intra Vena), sitoskopi dan rektoskopi. Uji laboratorik terdiri dari darah tepi, kimia darah meliputi fungsi hati dan ginjal. Bila ditemukan gangguan fungsi hati mungkin ada metastasis di hati, sedangkan hiperkalsemia dapat menunjukkan proses di tulang. Pielografi Intra Vena (PIV) bertujuan untuk menilai anatomi dan fungsi ginjal. Pada tahun 1977 Komite Onkologi FIGO telah menetapkan bahwa setiap penderita dengan bendungan ureter sebelum pengobatan tanpa diketahui penyebab yang jelas harus dianggap karena penyebaran proses. Sitoskopi dan rektoskopi dianjurkan pada setiap penderita walaupun berbagai penelitian menunjukkan tingkat kegunaan yang rendah pada stadium I. Pemeriksaan sitologi urin dan hematest tinja cukup memadai untuk keperluan skrining. Pada penderita dengan keluhan traktus digestivus sebaiknya dilakukan pemeriksaan Ba-enema.

Manfaat pemeriksaan limfangiografi atau *CT-Scan* perlu dipertimbangkan mengingat ketelitiannya terbatas serta mahal. Sedangkan pemeriksaan petanda ganas (*tumor marker*), seperti *CEA (Carcinoma Embryonic Antigen)* dan antigen tumor *TA-4* hanya bermanfaat untuk monitoring hasil pengobatan.^{19,20}

PENGOBATAN.

1. Operasi Radikal.

Dalam 40 tahun terakhir ini operasi radikal Wertheim Meigs atau dikenal juga dengan nama histerektomi radikal tipe III menurut Piver dkk,²¹ makin umum dikerjakan terutama pada kanker serviks stadium Ib dan IIa, karena memberikan hasil yang cukup baik, sejajar dengan radioterapi.

Banyak modifikasi dari teknik operasi radikal tetapi umumnya bertujuan mengeluarkan uterus, adneksa, parametrium kelenjar getah bening obturatoria/iliaka eksterna/hipogastrika/iliaka komunis, jaringan paraservikal, jaringan paravaginal, ligamentum kardinale, ligamentum sakraouterina, dan 1/3 - 1/2 vagina bagian proksimal. Radikalitas dari operasi ini dilandasi atas pengetahuan tentang penyebaran kanker serviks yang umumnya terjadi secara limfogen dan penyebaran langsung ke parametrium, korpus uteri, vagina, vesika urinaria dan rektum.

Beberapa keuntungan operasi radikal dibandingkan dengan radioterapi, antara lain ialah : 1) eksisi serviks dan uterus dapat mencegah timbulnya residif pada organ tersebut ; 2) faktor radioresisten dapat dicegah ; 3) ovarium dapat ditinggalkan sehingga fungsi hormonal dapat dipertahankan, khususnya pada penderita usia muda . Metastasis ke ovarium pada kanker serviks sangat jarang terjadi; 4) efek samping akibat radiasi pada vesika urinaria dan rektum tidak ada ; 5) waktu pengobatan lebih singkat ; 6) kelainan patologik pada adneksa dapat diangkat, dan radang kronis akibat radiasi dapat dihindarkan ;

7) radiasi pada jaringan sehat dapat dihindari ; 8) tindakan operasi memberikan informasi yang lebih baik sehingga rencana pengobatan dapat dibuat lebih tepat ; 9) pengobatan tambahan (*second line therapy*) bila diperlukan lebih mudah diberikan ; 10) memberikan efek psikologik pada penderita karena merasa penyakitnya sudah dikeluarkan.²²

Untuk mendapatkan hasil pengobatan yang baik dengan mortalitas dan morbiditas seminimal mungkin, perlu adanya seleksi penderita yang cakap untuk dioperasi. Penentuan stadium secara teliti sangat menentukan keberhasilan operasi ini. Penderita dengan penyakit jantung dan kelainan ginjal, serta usia tua (*post-menopause*) tidak cocok untuk dioperasi. Pada bentuk serviks seperti kendi maka kemungkinan penyebaran ke kelenjar getah bening pelvis menjadi lebih besar. Oleh karena itu tipe lesi demikian tidak cocok untuk dioperasi. Penderita yang gemuk juga tidak cocok untuk dioperasi karena sulitnya medan operasi. Sebagai patokan penderita yang cocok dioperasi adalah penderita yang mempunyai indeks obesitas kurang dari 0,65.

$$\text{Indek obesitas} = \frac{\text{Berat badan (kg)} + \frac{\text{Lingkaran perut (sm)}^2}{2}}{\text{Tinggi badan (cm)}}$$

Perkembangan teknik operasi radikal telah mengalami banyak modifikasi. Modifikasi tersebut bertujuan untuk mempermudah operasi, memperkecil komplikasi, meningkatkan angka ketahanan hidup penderita dan mempersingkat waktu operasi. Salah satu diantaranya adalah yang dikembangkan oleh Okabayashi.

Teknik ini di Jepang sendiri juga sudah mengalami modifikasi.

Tiga hal penting dalam prosedur Okabayashi adalah²³ :

1) pemanfaatan rongga avaskuler ; 2) memotong ligamentum rektouterina sebelum menangani rongga vaskuler di parametrium ; 3) diseksi ureter dilakukan pada akhir prosedur karena mobilitas uterus lebih baik. Operasi radikal harus dilakukan secara sistematis dan diawali dengan eksplorasi, limfadenektomi dan akhirnya histerektomi. Eksplorasi bertujuan menilai perluasan tumor sehingga dapat ditentukan apakah radikalitas operasi dapat tercapai atau tidak. Pada eksplorasi dilakukan pemeriksaan sediaan beku kelenjar getah bening para aorta dan bila perlu pada daerah-daerah yang dicurigai. Bila ternyata terdapat metastasis pada kelenjar para-aorta maka operasi dihentikan dan pengobatan diganti dengan radiasi. Tahap selanjutnya adalah tindakan limfadenektomi pelvis. Pengangkatan kelenjar getah bening harus dilakukan secara *en block*. Diseksi dimulai dari kelenjar getah bening femoralis superfisial ke arah proksimal dengan mengangkat kelenjar getah bening sepanjang arteri iliaka eksterna, dan kelenjar getah bening obturatoria. Kemudian dilakukan diseksi dari bifurkasio aorta mengangkat kelenjar getah bening iliaka komunis ke arah distal dengan mengangkat kelenjar getah bening iliaka eksterna, iliaka interna dan bertemu dengan hasil diseksi dari arah distal. Tahap terakhir adalah prosedur histerektomi yang terdiri dari lima langkah yaitu : 1) membebaskan rektum dan vesika urinaria ; 2) membebaskan dan meretraksi ureter dari arah distal ; 3) mengisolasi dan memotong ligamentum yang menggantung uterus dan vagina ; 4) amputasi vagina ; 5) rekonstruksi.

Faktor-faktor prognosis utama pada kanker serviks stadium Ib yang dilakukan histerektomi radikal ialah metastasis ke kelenjar getah bening pelvis dan diameter lesi primer.¹⁶ Sall dkk²⁴ mendapatkan kejadian residif pada 39% kasus dengan metastasis ke kelenjar getah bening pelvis. Di lain pihak Kreb dkk²⁵ melaporkan angka kejadian residif sebanyak 60% pada kasus-kasus dengan metastasis ke kelenjar getah bening pelvis. Diameter lesi primer berkaitan dengan metastasis ke kelenjar getah bening pelvis. Bila diameter lesi primer kurang dari 3 sm, maka metastasis ke kelenjar getah bening pelvis ditemukan sebanyak 21,2%, sedangkan bila lebih dari 3 sm sebanyak 35,2%.²⁶ Pemberian radiasi pada kasus-kasus dengan metastasis kelenjar getah bening pelvis ternyata tidak dapat memperbaiki *survival*.²⁷ Penelitian-penelitian lain telah pula dilakukan untuk mengetahui hubungan antara perangai histopatologik dengan kejadian residif. Van Nagell²⁸ mendapatkan angka kejadian residif sebanyak 10% pada kanker serviks jenis epitel sel skuamosa dan 39% pada jenis adenokarsinoma. Sedangkan Chung dkk²⁹ menemukan 17% pada karsinoma sel skuamosa dan 13% pada adenokarsinoma. Penelitian terhadap derajat diferensiasi sel menunjukkan bahwa semakin sel tidak berdiferensiasi maka semakin buruk prognosisnya. Pada kasus-kasus dengan diferensiasi sel buruk 73% akan mengalami residif, sedangkan pada diferensiasi sel sedang sebanyak 65% dan 6,6% pada diferensiasi sel baik.²⁹ Dilain pihak, Burke dkk⁵ dan Sjamsuddin dkk⁴ tidak mendapatkan hubungan yang bermakna antara kejadian residif dengan derajat diferensiasi sel.

2. Radioterapi.

Radiasi pengion pada kanker serviks mempunyai 2 tujuan, yaitu tujuan kuratif dan tujuan paliatif. Tujuan kuratif diberikan pada kasus-kasus stadium I-III, sedangkan pengobatan paliatif pada kasus-kasus stadium IV. Untuk mencapai tujuan pengobatan kuratif diperlukan metode radiasi gabungan antara radiasi eksterna dan radiasi interna (radiasi intrakaviter). Dosis yang dapat diberikan di daerah tumor primer sampai dengan titik A (2 sm dari aksis kanalis servikalis dan 2 sm di atas forniks kanan dan kiri) dengan kombinasi radiasi eksterna dan interna adalah 4.600 + 2.600 rad.³¹ Metode ini memungkinkan sebagian dinding belakang vesika urinaria dan dinding depan rektum menerima dosis yang masih dapat ditolerir, sebanyak 6.000 rad.

KANKER SERVIKS RESIDIF

Meskipun konsensus umum menunjukkan bahwa operasi dan radioterapi pada kanker serviks telah mencapai efek maksimal, tetapi kegagalan mengontrol tumor dan penyebaran regional masih merupakan masalah dalam 10 tahun terakhir ini. Pola kegagalan dari pengobatan kanker serviks baik operasi maupun radioterapi, ditandai dengan kejadian residif. Lima puluh persen residif pada kanker serviks secara keseluruhan terjadi pada tahun pertama, dan 75% dalam 2 tahun sesudah pengobatan. Sembilan puluh lima prosen kematian akibat kegagalan pengobatan terjadi dalam 5 tahun pertama.¹⁶

Tanda dan gejala klinik.

Penurunan berat badan sering menjadi petunjuk adanya residif. Meskipun demikian hal ini tidak dapat menjadi pegangan terutama pada bulan-bulan pertama post radiasi oleh karena proses katabolisme radiasi dan penyulit yang timbul dapat juga menimbulkan keadaan ini. Simptom lain yang sering ditemukan ialah nyeri siatik. Nyeri lainnya dapat timbul, di daerah lipat paha, pinggang, betis, bokong, vagina, pelvis, pubis, dan lain-lain. Nyeri punggung dapat disebabkan juga oleh proses metastasis atau fibrosis. Nyeri punggung dapat disebabkan juga oleh proses metastasis ke vertebra atau obstruksi ureter. Nyeri abdomen timbul bila ada metastasis ke daerah abdomen atau para-aorta. Sedangkan nyeri dada dapat disebabkan oleh metastasi ke paru-paru. Edema tungkai dapat merupakan gejala pertama yang muncul, karena penyumbatan saluran getah bening atau sistem vena iliafermoral. Metastasis ke paru-paru akan menimbulkan gejala-gejala batuk atau hemoptisis. Perdarahan pervaginam atau fluor albus yang encer, berbau atau purulent dapat sebagai petunjuk adanya metastasis sentral.

Tabel III. Gejala Klinik Kanker serviks residif

Berat badan menurun
Edema tungkai
Nyeri siatik
Fluor encer/purulen berbau
Perdarahan pervaginam
Batuk, hemoptisis, nyeri dada

Diagnosis

Tes Pap hanya positif kalau ada residif di daerah sentral (vagina, serviks). Sitologi bilasan bronkus dilakukan bila ada metastasis ke paru-paru tetapi tak terlihat dengan pemeriksaan radiologik, karena sering gejala muncul beberapa bulan sebelum terlihat dengan pemeriksaan radiologik. Pemeriksaan sitologi juga perlu dilakukan bila ada metastasis dengan efusi serosa (*serous effusion*), meskipun hasilnya tidak selalu positif.

Bila tes Pap positif, maka perlu dilakukan biopsi. Begitu juga bila ada pembesaran kelenjar getah bening perifer, lesi di vagina, genitalia eksterna atau daerah lainnya yang terkait.

Pielografi Intra Vena dapat mengetahui tumor yang timbul di kelenjar getah bening paraaorta, dinding panggul, parametrium atau vesika urinaria. Tumor tersebut dapat mendesak atau menyumbat ureter, sehingga akan timbul hidroureter, hidronefrosis atau gangguan fungsi ginjal. Foto toraks dilakukan bila ada kecurigaan metastasis ke paru-paru, dan bila negatif dapat dilanjutkan dengan pemeriksaan tomogram. Pemeriksaan sistoskopi atau proktosigmoidoskopi diperlukan misalnya bila perdarahan per anum. Pemeriksaan sken radioisotop (*radioisotop scan*) untuk mengetahui metastasis bila ada simpton tetapi dengan pemeriksaan radiologik negatif. Perluasan tumor dinilai dengan melakukan CT-Scan. Informasi yang diperoleh dari CT-scan harus dilanjutkan dengan prosedur aspirasi sitologi atau biopsi jarum halus (*Tru-Cut*), sehingga jaringan yang diperoleh dapat dinilai secara sitopatologik.

E IMUNOLOGI TUMOR

PANDANGAN UMUM

Seperti halnya sistem saraf pusat dan sistem endokrin, sistem imun diperlukan antara lain untuk mempertahankan homeostasis dan melestarikan derajat kesehatan optimal. Hal ini disebabkan karena sistem imun tubuh tidak saja sebagai benteng pertahanan tubuh terhadap serangan kuman penyakit, tetapi juga terhadap setiap pertumbuhan abnormal serta asing dalam tubuhnya. Kalau dikatakan bahwa "Dokter-dokter masa depan adalah imunisator" mungkin hal ini merupakan ramalan yang terlalu jauh ; tetapi pendapat ini merupakan anggapan kuat di awal abad ini.

Berdasarkan pengetahuan tentang eksperimen transplantasi telah terbukti bahwa sistem imun tubuh dapat menghancurkan jaringan alograf.^{9,32} Keadaan ini menunjukkan bahwa sistem imun dapat mengenal adanya antigen asing, dan membedakannya dengan antigen dirinya sendiri. Paul Ehrlich pada tahun 1908 menegakkan postulat bahwa sel kanker yang timbul di dalam tubuh akan mengalami perubahan pada membrana selnya sehingga dia dianggap asing oleh tubuh sendiri.* Sel kanker memiliki antigen khusus yang terletak di dalam inti dan atau pada permukaan sel. Antigen yang muncul ini bersifat spesifik untuk setiap tumor, dan dinamakan *Tumor Spesific Antigen (TSA)* atau lebih dikenal dengan nama *Tumor Specific Transplantation Antigen (TSTA)*.⁷ Dikenal 4 macam antigen sel kanker, yaitu antigen onkofetal, antigen akibat

* Dikutip dari Hall³²

karsinogen kimia, antigen akibat virus DNA dan antigen akibat virus RNA. Variasi daya proteksi terhadap pertumbuhan tumor yang dihasilkan oleh imunisasi suatu tumor menggambarkan derajat antigenisitas tumor, yaitu daya proteksi total, parsial atau nihil, sesuai dengan antigenisitas kuat, sedang atau lemah/non-antigenik. Umumnya tumor-tumor yang diinduksi secara kimiawi dan oleh virus mempunyai derajat antigenisitas berbagai tingkat, sedangkan tumor yang tumbuh spontan mempunyai derajat antigenisitas rendah atau non-antigenik. Disamping ekspresi antigen khas tumor, pada tumor-tumor yang diinduksi virus dapat ditemukan ekspresi antigen virus. Peranan virus pada onkogenesis binatang maupun manusia telah banyak dipelajari. Hubungan *Human papillomavirus (HPV)* dengan karsinoma serviks dan karsinoma sel skuamosa vulva telah dibuktikan dengan pemeriksaan-pemeriksaan imunologik dan virologik.

Beberapa percobaan lain menunjukkan bahwa pada binatang-binatang yang telah diimunisasikan mempunyai kesanggupan untuk menolak suatu dosis sel kanker yang biasanya dapat membunuh. Pada penderita defisiensi imun atau mendapat pengobatan immunosupresi, ditemukan keganasan 200 kali lebih besar daripada yang diperkirakan.³² Disamping itu peristiwa regresi pada sebagian NIS dan penyakit *Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)* merupakan bukti lain dari peran mekanisme imun dalam tubuh manusia^{33,34}

Sementara itu harus dipahami bahwa kanker yang dianggap bersifat antigen dapat merangsang timbulnya respons imun, namun pada saat yang sama kanker tersebut dapat terus tumbuh dan membunuh penderita. Bahkan walaupun kanker tersebut telah diperkecil dengan operasi atau radioterapi, sedangkan sisa sel-sel kanker

tetap tenang selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun, sehingga memungkinkan waktu yang cukup pada sistem imun untuk mengumpulkan cadangannya, namun hasilnya bisa tetap sama, dimana kanker tersebut dapat tumbuh lagi dan membunuh penderita. Meskipun demikian banyak ahli-ahli imunologi yang tetap berusaha membuktikan bahwa penderita kanker adalah imunoinkompeten sehingga tidak dapat menghasilkan respons imun yang cukup untuk membunuh kankernya. Dikatakan selanjutnya bahwa yang menyebabkan kematian penderita adalah respons imun yang tertekan dan bukan karena keganasan kanker tersebut. Orang sehat dengan mekanisme imun yang tidak terganggu dapat segera membasmi kanker sesaat penyakit itu timbul. Oleh karena itu, sistem imun yang bekerja efektif serta respons imun yang adekuat diperlukan untuk memungkinkan berlangsungnya proses penyembuhan yang optimal pada cedera imunologik.

SEL-SEL SISTEM IMUNITAS TUBUH

Imunitas merupakan mekanisme fisiologik tubuh yang berupa kemampuan untuk mengenal benda asing (antigen) yang masuk kedalam tubuh, untuk kemudian menetralkan, mencernakan serta melenyapkannya, dengan atau tanpa mengalami kerusakan tubuh itu sendiri.^{35,36} Sistem imun ini merupakan jaringan atau kumpulan sel-sel yang letaknya tersebar di seluruh tubuh. Terdapat berbagai jenis sel dan komponen-komponen plasma yang berperanan pada sistem imun, namun peranan yang terpenting dimainkan oleh makrofag, limfosit T dan limfosit B, serta sel Nol.

1. Makrofag.

Sekali antigen asing menembus pertahanan lokal, maka akan

terjadi awal dari pertahanan sistemik, dan peranan ini terutama dilakukan oleh makrofag.³⁷

Makrofag berasal dari monosit yang berada didalam pembuluh darah. Bila monosit ini bergerak ke jaringan tertentu, maka monosit akan berubah menjadi makrofag tertentu. Di jaringan fibrilar, monosit menjadi histiosit (sel makrofag), di hati monosit menjadi sel Kuffer, di paru menjadi makrofag bebas, di rongga perut menjadi makrofag perut, di jaringan tulang menjadi osteoblas, dan di susunan saraf pusat menjadi sel mikroglia. Menurut fungsinya, makrofag dapat dibagi menjadi 2 golongan sel, yaitu makrofag profesional dan makrofag sebagai *Antibody Presenting Cell (APC)*.³⁸ Namun demikian ada pula makrofag yang memiliki kedua fungsi tersebut.

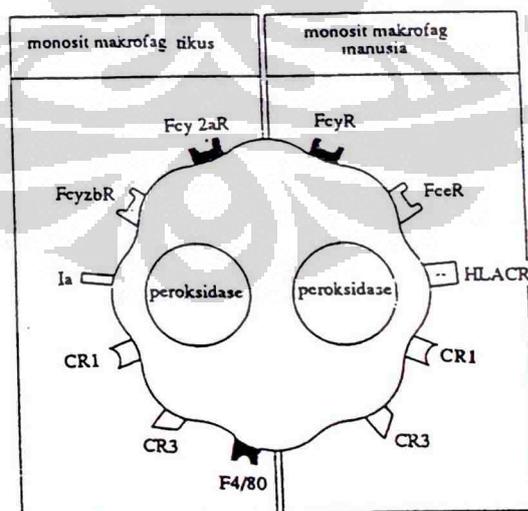
1.1 Makrofag profesional.

Makrofag yang besarnya lebih kurang 12 sampai 20 um, memperlihatkan gerakan amuba, dan mempunyai reseptor tertentu di permukaannya, antara lain reseptor untuk menerima antibodi IgE dan IgG, serta reseptor untuk menerima komplemen C3. Kedua reseptor ini penting dalam mekanisme fagositosis. Selain itu beberapa enzim yang dikeluarkan, seperti mieloperoksidase, superoksidase, dan lisozim, juga mempunyai peranan dalam usaha mematikan/menghancurkan antigen asing. Bahan-bahan lain yang dilepaskan oleh makrofag antara lain ialah komplemen dan interferon, yang kesemuanya ini memberikan kontribusi dalam sistem imun nonspesifik. Makrofag juga mempunyai reseptor untuk interferon dan *migration inhibition factor (MIF)*. Selanjut-

nya makrofag dapat diaktifkan oleh *macrophage activating factor (MAF)* yang dilepas oleh limfosit T yang tersensitisasi.

1.2. Antibody presenting cell (APC)

Kebanyakan antigen yang masuk kedalam tubuh ditemukan bebas atau terikat pada permukaan sel APC. Antigen tersebut harus dibawa oleh sistem limfatik menuju organ limfatik sekunder seperti limpa dan kelenjar getah bening, sebelum di presentasikan ke sel-sel limfosit. Sering antigen harus diproses terlebih dahulu oleh APC sebelum dapat dikenal oleh limfosit. Sebagian antigen dapat tetap berada di kelenjar getah bening untuk waktu yang lama dan memberikan rangsangan antigen untuk waktu bertahun-tahun, tergantung pada jenis antigen.

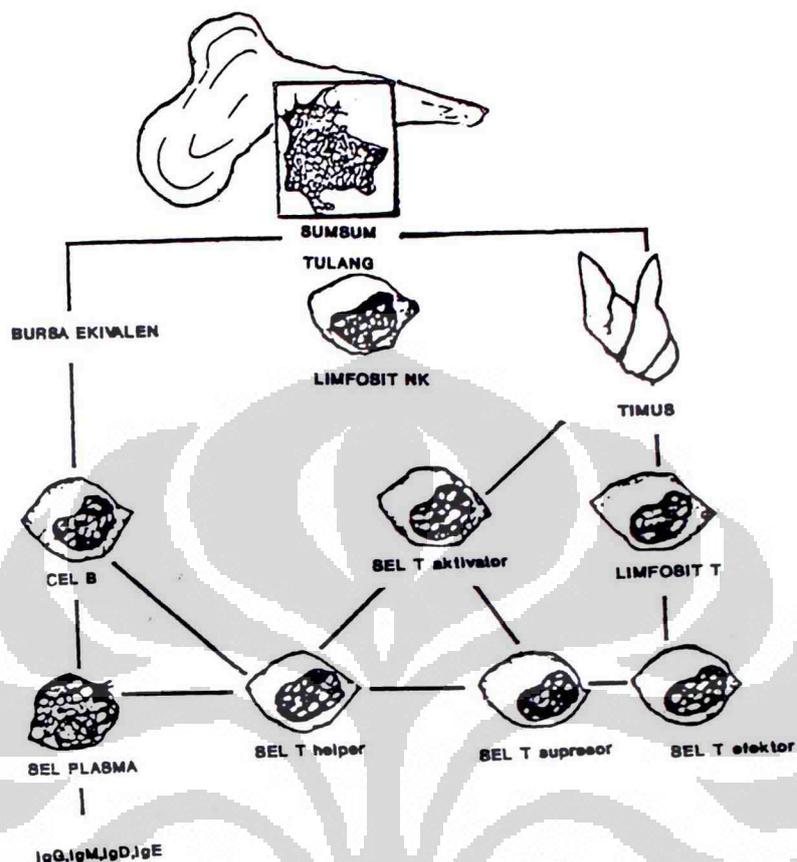


Gambar 2. Reseptor pada monosit/makrofag.³⁷

2. Limfosit T dan B

Limfosit T dan B termasuk golongan sel limfoid yang pada perkembangannya melibatkan dua bagian sistem limfoid, yaitu^{39,40,41} : 1) bagian sentral yang terdiri dari sumsum tulang, timus dan *bursa equivalent tissue*. Bagian ini terlibat dalam diferensiasi sel limfoid induk (*stem cells*) menjadi limfosit T ; 2) bagian perifer terdiri dari kelenjar limfe, limpa dan *gut associated lymphoid tissue (GALT)*. Sistem *GALT* terdiri dari tonsil, usus buntu dan tonjil Peyer berpengaruh dalam diferensiasi sel induk menjadi limfosit B.³⁴ Diferensiasi limfosit T selama perkembangannya dibawah pengaruh kelenjar timus, baik secara langsung oleh epitel timus, ataupun lewat sistem hormonal seperti timosin.³⁵ Limfosit T dan B ini beredar didalam darah, limpa dan jaringan limfoid perifer. Kedua macam sel limfoid ini tidak dapat dibedakan dengan mikroskop cahaya biasa, akan tetapi dengan mikroskop elektron ditemukan bahwa villi pada permukaan limfosit T lebih banyak dan bentuknya lebih tumpul dibandingkan dengan sel B. Limfosit T mempunyai reseptor pada permukaan sel yang dapat mengikat sel darah merah biri-biri. Petanda permukaan (*surface marker*) tersebut dapat digunakan untuk membedakannya dari limfosit B dengan cara pemeriksaan *rosette* dan teknik imunofluoresen. Limfosit yang beredar didalam darah dan sistem getah bening terdiri dari 60 - 80% limfosit T, dan 20 - 40% limfosit B, sedangkan didalam limpa 45% limfosit T dan 55% limfosit B.⁴²

Limfosit B memproduksi antibodi humoral melalui sel plasma akibat rangsangan antigen berupa suatu imunoglobulin (Ig)



Gambar 3. Perkembangan limfosit.³⁴

yang kita kenal ada lima kelas yaitu IgG, IgM, IgA, IgD dan IgE. Immunoglobulin ini kemudian dilepas tetapi sebagian menempel pada permukaan sel yang selanjutnya berfungsi sebagai reseptor antigen. Kebanyakan reseptor limfosit B perifer mengandung IgM dan IgD, dan hanya beberapa sel yang mengandung IgG, IgA, serta IgE pada permukaannya. Antibodi ditemukan pada tahun 1880 dan ternyata bahwa untuk menginaktifkan antigen asing antibodi tersebut masih memerlukan bantuan komponen lain yang disebut komplemen (*complement* = C). Komplemen merupa-

kan salah satu sistem enzim dalam tubuh yang terdiri atas 9 jenis protein (C1-C9).³⁸ Dalam usaha tubuh untuk menghancurkan antigen melalui komplemen, sering terjadi kerusakan jaringan di samping proteksi yang diperoleh. Komplemen ditemukan dalam sirkulasi pada keadaan yang tidak aktif, yang setiap saat dapat diaktifkan. Beberapa bahan dapat mengaktifkan komplemen dengan akibat dilepaskannya berbagai mediator yang mempunyai sifat biologik. Berbagai mediator yang dilepas pada saat komplemen diaktifkan, antara lain ialah C1qrs, yang meningkatkan permeabilitas vaskular ; C2, yang mengaktifkan kinin ; C3a dan C5a, yang bersifat kemotaksis ; C3b, yang berfungsi sebagai opsonin ; C4b, yang berfungsi sebagai opsonin ; C5-6-7, yang berfungsi sebagai kemotaksis.³⁹

Limfosit T yang berkembang dibawah pengaruh timus menjadi sel yang imunologik kompeten, diperlukan untuk membangkitkan respons imun yang diperkirakan adalah *T-lymphocytes induced cell mediated immunity*.³⁶

Dikenal 5 jenis subpopulasi limfosit-T, yaitu:^{42,43}

a. Limfosit T yang membentuk limfokin.

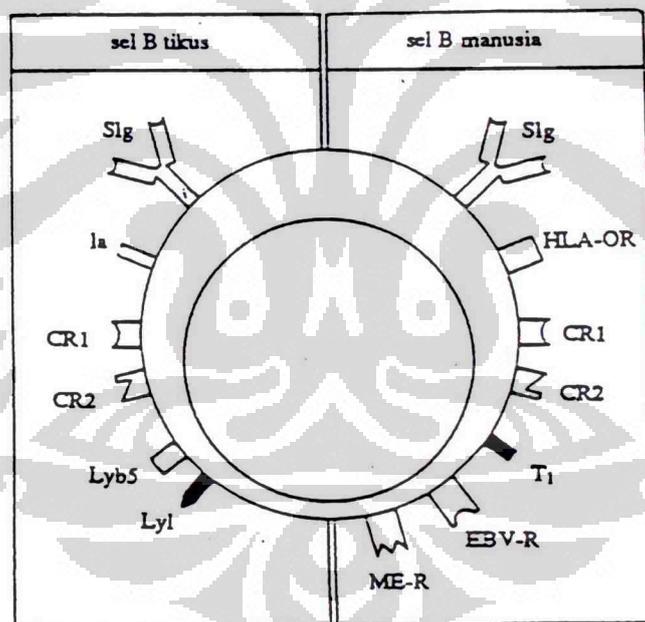
Dalam supernatan biakan limfosit T dapat ditemukan berbagai bahan yang mempunyai efek biologik. Bahan-bahan tersebut disebut limfokin dan dilepas oleh limfosit yang tersensitasi. Limfokin ini mempunyai kegiatan sebagai *MAF* dan *MIF*; kedua faktor ini diperlukan untuk meningkatkan kegiatan fagositosis oleh makrofag. Di samping itu limfokin meningkatkan kecenderungan pencairan proses perkejuan yang semisolid melalui peningkatan kadar enzim hidrolitik di dalam tubuh makrofag. Dewasa ini dikenal beberapa limfokin,

diantaranya ialah interleukin.

- b. Limfosit T sebagai sel pembantu (*helper cells = sel Th*)
Subpopulasi limfosit T ini berperan pada pembentukan sel-plasma dari limfosit B. Immunoglobulin yang diperoleh dari sel-plasma (IgG, IgM) berperan pada proses opsonisasi dengan tujuan meningkatkan fagositosis oleh makrofag.
 - c. Limfosit T sebagai sel sitotoksik (*cytotoxic cell = sel Tc*). Diperkirakan subpopulasi ini berperan pada proses respons imun melalui pembentukan infiltrat limfosit.
 - d. Limfosit T sebagai *memory cells* (sel T-pengenalan). Subpopulasi limfosit T ini bekerja spesifik dan akan segera mengenali antigen berdasarkan *immunologic memory*. Melalui jembatan protoplasma *immunologic memory* ini dilimpahkan dari satu limfosit ke limfosit lain (*transfer of immunologic memory*) dan membentuk imunitas yang bekerja lama.
 - e. Limfosit T sebagai sel penghambat (*suppressor cell = sel Ts*). Subpopulasi ini berperan sebagai penghambat pembentukan immunoglobulin oleh sel plasma. Kegiatan berlebihan dari subpopulasi ini menyebabkan terjadinya imunodefisiensi.
3. Sel N01 atau sel populasi ketiga.

Sebagian sel limfoid tidak mengandung petanda seperti yang ditemukan pada permukaan limfosit T dan B, dan golongan sel limfoid ini dinamakan sel nol atau sel populasi ketiga.³⁸ Sel-sel tersebut mempunyai reseptor untuk fraksi Fc antibodi IgD dan reseptor untuk C3. Akhir-akhir ini diduga bahwa golongan sel nol terdiri atas sel NK (*natural killer*) dan

sel efektor *antibody dependent cellular cytotoxicity* (ADCC), yaitu sel K (*killer*). Secara morfologik sel NK menyerupai limfosit yang mengandung banyak sitoplasma dengan granul yang bersifat azurofil.¹⁴ Sel NK mempunyai reseptor tertentu dipermukaannya, antara lain reseptor untuk menerima interferon J dan alfa (IFN-J dan IFN-alfa), interleukin-2 (IL-2). IFN-J dan IFN-alfa dapat merangsang sel NK baik secara langsung maupun tidak langsung melalui limfosit T.



Gambar 4 . Petanda permukaan limfosit.³⁸

RESPONS DAN MEKANISME IMUN TUBUH TERHADAP KANKER.

Homeostasis imunologik pada hakekatnya didasarkan pada keseimbangan peranan antara limfosit T, limfosit B dan makrofag. Baik limfosit T maupun limfosit B dapat bereaksi terhadap antigen tumor. Respons imun melalui pengerahan makrofag, limfosit T dan limfosit B, membangkitkan sistem imun yang dikenal sebagai *Cell Mediated Immune Respons* yang mengatasi antara lain penyakit kanker. Bila sistem imun mendapat rangsangan antigen tumor, maka ada 2 respons imun yang dapat terjadi, yaitu: 1) respons imun nonspesifik, dan 2) respons imun spesifik.

Respons imun nonspesifik.

Respons imun nonspesifik dibangkitkan melalui pengerahan makrofag yang bekerja secara fagositosis dan merupakan respons imun yang pertama dan dapat dikerahkan sewaktu-waktu, selain netrofil dan monosit. Supaya dapat terjadi fagositosis maka sel-sel fagosit tersebut harus berada dalam jarak dekat dengan partikel atau antigen sasaran. Untuk mencapai hal tersebut maka fagosit harus bergerak menuju arah sasaran, dan hal ini dimungkinkan berkat dilepaskannya faktor atau zat tertentu yang disebut faktor leukotaktik atau khemotaktik oleh sistem komplemen. Makrofag yang aktif dapat membunuh sel tumor dengan cara :³⁷

1. Sitostatik, yaitu penghambatan proliferasi sel tumor oleh faktor tertentu, antara lain H_2O_2 yang dihasilkan oleh makrofag.
2. Sitolisis, yaitu pengurangan sel tumor oleh faktor tertentu yang dibebaskan oleh makrofag setelah sel tumor dikenal oleh

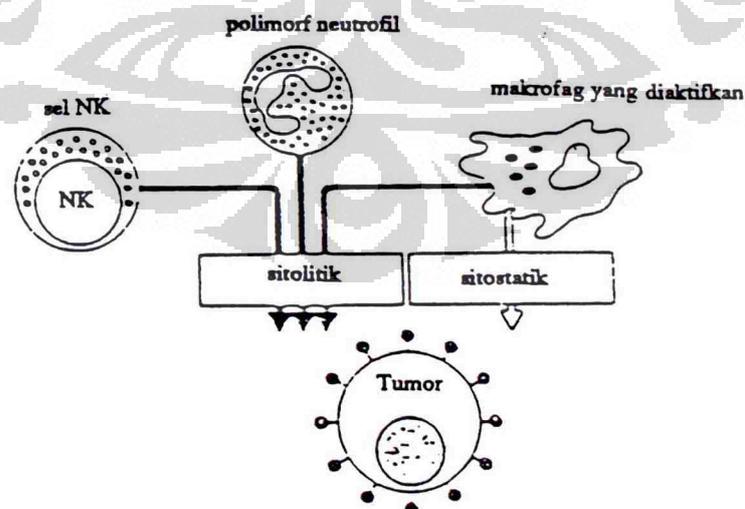
antibodi IgG yang bersatu dengan reseptornya.

3. Lisosomal

Cara ini dibagi dalam beberapa tahap :

- a. Pengenalan antibodi IgG oleh reseptor makrofag
- b. Pembentukan fagosom. Makrofag membentuk kaki palsu (pseudopodie) yang selanjutnya membuat fagosom. pembentukan fagosom menyebabkan stimulasi sitokrom B, yang membantu pengolahan O_2 menjadi H_2O_2 , OH radikal dan O_2 .
- c. Pembebasan enzim lisosom. Enzim ini dibagikan dalam dari makrofag mengandung asam fatase, yang dengan peroksidase dan halide, akan membentuk senyawa beracun, yaitu hipohalit (H_2O_2 enzyme peroksidase halide).

Selain itu makrofag mampu menghasilkan senyawaan yang dinamakan *Tumor Necrosis Factor (TNF)* dan diduga bahwa senyawaan ini



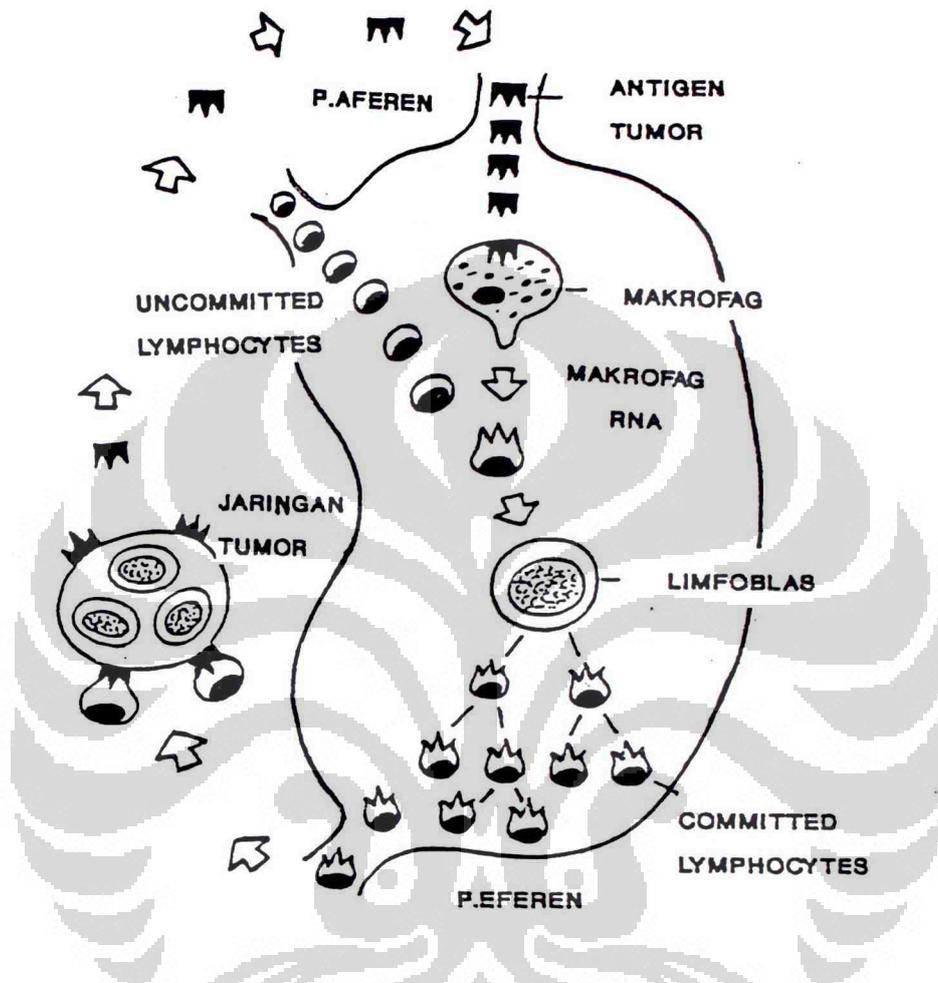
Gambar 5. Imunitas nonspesifik terhadap tumor.³⁸

berfungsi untuk membunuh sel tumor.³⁸ Disamping fagositosis, respons imun nonspesifik yang lain adalah reaksi inflamasi. Reaksi ini terjadi akibat dilepaskannya mediator-mediator tertentu oleh beberapa jenis sel polimorfonuklear.

Respons imun nonspesifik diperankan juga oleh sel NK. Sel NK memiliki sifat sitotoksik terhadap beberapa jenis sel sasaran. Sel ini tidak mempunyai sifat fagositik maupun ciri-ciri limfosit T dan B. Diduga sel NK berperan pada pencegahan pertumbuhan tumor *in vivo*, terutama tumor yang disebabkan oleh virus.

Respons imun spesifik.

Umumnya bila antigen tumor masuk ke dalam tubuh, maka respons imun nonspesifik yang pertama kali akan berusaha mengenal dan melenyapkannya. Bila ternyata dengan cara tersebut antigen belum dapat dilenyapkan, namun respons primer tersebut sempat mengakibatkan terbentuknya kelompok sel yang disebut *memory cells* yang dapat mengenali antigen itu melalui peranan sel-sel limfosit T lewat perantara APC (fase primer). Antigen yang tidak dihancurkan akan tetap menempel pada permukaan makrofag dan menjadi sangat imunogenik (imunofagosit). Antigen kemudian menyebar melalui saluran getah bening disekitarnya. Di dalam sistem getah bening, pesan antigenik yang diperoleh makrofag akan diteruskan dalam bentuk RNA atau DNA kompleks yang mampu merubah *uncommitted lymphocyte* menjadi limfoblas (fase sekunder). Limfoblas ini kemudian bertambah banyak menjadi limfosit T yang mempunyai efek sitotoksik terhadap sel kanker, dan limfosit B yang mampu menghasilkan imunoglobulin (fase tersier).



Gambar 6. Mekanisme sensitifitas limfosit.⁴⁶

Ada 3 bentuk respons imun spesifik, yaitu:^{38,39,47}

- a. Respons imun seluler. Berupa proliferasi dan diferensiasi populasi limfosit T. Limfosit T ini berubah menjadi sel-sel yang dapat menghancurkan antigen secara langsung (sel Tc) atau dengan cara mengeluarkan limfokin. Di samping itu populasi limfosit ini dapat juga berubah menjadi sel-sel (sel Th dan sel Ts) yang mengatur produksi antibodi oleh sel B atau sel

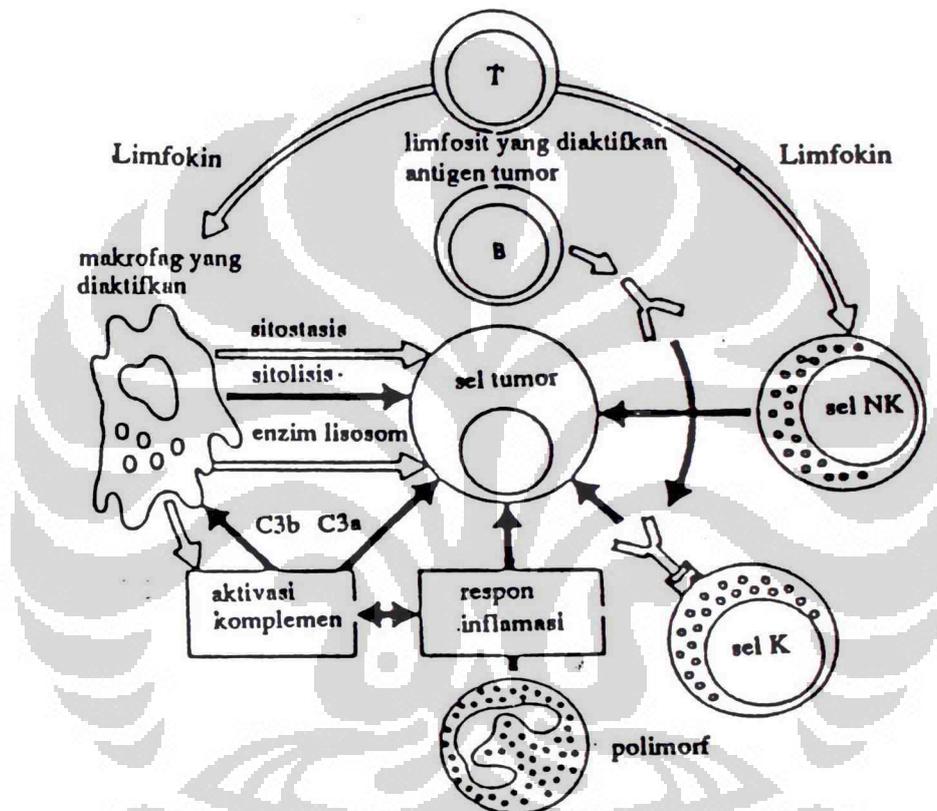
plasma dan juga mengatur aktivitas sel Tc.

- b. Respons imun humoral, Berupa perubahan populasi limfosit B menjadi sel plasma yang dapat melepaskan antibodi ke dalam darah. Antibodi ini berikatan dengan antigen yang masuk dan membentuk kompleks yang mengaktivasi komplemen. Akibatnya adalah penghancuran kompleks tersebut.
- c. Interaksi antara respons imun seluler dengan respons imun humoral dan disebut *antibody dependent cellular immune respons*.

Respons imun spesifik dijalankan juga oleh sel K. Sel K memiliki kemampuan untuk membunuh sel sasaran yang permukaannya dilapisi antibodi tanpa melibatkan komplemen, yaitu suatu reaksi yang disebut ADCC dan merupakan interaksi respons imunologik seluler dan humoral. Sel K tidak memiliki spesifitas terhadap antigen, tidak mempunyai *memory*, tetapi supaya reaksi dapat berlangsung diperlukan antibodi spesifik terhadap sel sasaran dan reseptor Fc pada permukaan sel K untuk imunoglobulin tersebut.

Dari uraian di atas tampak bahwa semua populasi dan subpopulasi limfosit serta sel-sel lain yang termasuk sistem limforetikuler satu dengan lain bekerja sama untuk mengatur, membantu atau menghambat respons imunologik. Disfungsi salah satu populasi mengakibatkan respons imunologik menjadi kurang adekuat dan menimbulkan berbagai keadaan patologik. Faktor-faktor yang mempengaruhi luputnya kanker dari pengawasan sistem imun antara lain adalah kinetik tumor, modulasi antigenik, *masking antigen*, penglepasan antigen, tolerensi, limfosit yang terperangkap, buhan.³⁸ Oleh karena itu, perlu ditekankan bahwa respons imun

terhadap sel kanker merupakan suatu daya yang mempunyai limitasi. Mekanisme efektor dan hambatan semacam itu dapat dijumpai pada sistem imun terhadap kanker, baik pada binatang maupun pada manusia.



Gambar 7. Interaksi sistem imun nonspesifik dan spesifik³⁸

Bertitik tolak bahwa sel kanker merupakan benda asing bagi tubuh penderita, maka penelitian-penelitian beserta informasi-informasi mengenai respons imunologik pada kasus-kasus tumor telah dikembangkan. Kato dkk,²⁰ dalam penelitiannya terhadap adanya antigen ini yang dikelompokkan ke dalam *tumor antigen*

(TA-1) menemukan sebanyak 52% penderita kanker serviks jenis epidermoid memberikan hasil positif. Pada penelitian tersebut dikemukakan pula bahwa ditemukannya TA-1 yang sangat tinggi sebelum pengobatan dilakukan, memberi indikasi adanya penyebaran tumor yang lanjut. Berstein¹⁸ mengemukakan bahwa ada kenaikan aktifitas limfosit dalam stroma sekitar tempat tumor yang mengalami hambatan dalam pertumbuhannya. Keadaan serupa dilaporkan oleh Fisher⁴⁹ pada penelitiannya dengan mencangkokkan tumor pada binatang percobaan. Pada penelitian tersebut ditemukan respons limfosit lokal disekitar jaringan pada hari kelima, dimana pada kontrol hal ini tidak terjadi. Fernandez-Cruze dkk,⁵⁰ menemukan peningkatan sel limfosit Th sekitar penanaman sel tumor pada tikus percobaan. Demikian juga Rosenberg dkk,⁵¹ menemukan hal yang sama pada tranplantasi jaringan.

Terhadap kanker serviks telah dibuktikan bahwa adanya respons limfosit lokal oleh beberapa peneliti. Goldstein dkk,⁵² telah mendemonstrasikan adanya antigen kanker serviks pada 16 pasien kanker serviks invasif secara uji hambatan migrasi lekosit. Lebih lanjut Chiang dkk,⁵³ meneliti adanya respons imun kanker serviks secara spesifik pada uji sitotoksitas dan hambatan migrasi lekosit yang dilakukannya pada 34 kasus. Dibandingkan dengan kelompok kontrol, respons imun yang ditimbulkan berbeda bermakna. Mc Gregor⁵⁴ dari hasil pengamatannya mengatakan bahwa perkembangan NIS menjadi karsinoma invasif disebabkan oleh penurunan jumlah sel limfosit T.

Penelitian Tay dkk,¹² terhadap jaringan konisasi serviks pada kasus NIS, menemukan penurunan jumlah limfosit T pembantu maupun sitotoksik dibandingkan dengan kasus normal. Penurunan jumlah

limfosit T tersebut berbeda bermakna di epitel sepanjang membrana basalis dan tidak berbeda bermakna di stroma. Di Jepang, para ahli imunoterapi kanker serviks dalam penelitiannya baru-baru ini dengan menggunakan preparat OK-432 menemukan peninggian limfosit didalam darah perifer sejalan dengan menurunnya kejadian residif.⁵⁵

Pengamatan Sarjadi¹¹ terhadap jaringan konisasi serviks pada penderita karsinoma in situ menunjukkan kelompok limfosit, monosit dan beberapa sel plasma dalam jaringan ikat sepanjang lapisan basal epitel serviks. Kelompok sel ini terlihat lebih banyak pada proses penyembuhan dini di dalam stroma. Walaupun belum diketahui secara pasti hubungan antara hadirnya sel-sel tersebut dengan faktor imunitas seluler, tetapi asumsi yang timbul memberi arahan adanya kaitan antara hadirnya sel dengan sistem imun seluler.

Semua informasi ini memberikan bukti yang nyata dalam tubuh manusia memang dapat terjadi respons imun terhadap tumbuhan asing dan ganas itu, dan respons yang terjadi dapat diketahui dengan menilai sel-sel limfosit disekitar tumor.

IMUNODIAGNOSIS.

Bila tubuh sedang terjangkit penyakit kanker, maka berbagai mekanisme respons imun akan timbul, dan sebagian reaksi itu telah dapat dideteksi serta dievaluasi dengan berbagai metode imunologi. Berbagai pemeriksaan komponen sistem imun telah dapat dikerjakan di laboratorium. Dewasa ini biaya yang diperlukan untuk hal tersebut pada umumnya masih mahal. Oleh karena itu

seorang klinikus perlu mengetahui dasar pemeriksaan imunologik, agar dapat memilih jenis pemeriksaan yang diperlukan. Dewasa ini imunodiagnosis pada kanker dapat dikelompokkan ke dalam dua golongan, yaitu : 1) untuk mengetahui keadaan produk respons imun terhadap adanya sel kanker ; 2) untuk mengetahui adanya produk yang dihasilkan dan dilepaskan sel kanker.

Tabel IV. Imunodiagnosis produk respons imun kanker.⁵⁶

Metode Imunologik	Kegunaannya
1. Imunitas seluler	
Reaksi sitotoksik	Untuk mengetahui dan mengukur aktivitas sitotoksik sistem imunitas seluler terhadap kanker.
Reaksi inhibisi	Untuk mengetahui apakah sel makrofag akan terhambat oleh faktor yang dilepaskan limfosit bila berkontak dengan antigen.
2. Imunitas humoral	
Tes sitotoksik	Untuk mengetahui apakah antibodi anti tumor yang telah beraksi dengan sel kanker, bila ditambah dengan komplemen akan memperlihatkan sitolisis.
Imun kompleks	Untuk mengetahui apakah antibodi anti kanker itu dapat beraksi dengan antigen kanker yang dicari.

Produk respons imun terhadap sel kanker yang diperankan oleh limfosit dapat diwakili oleh sel tersebut dalam stroma sekitar kelompok sel kanker. Saat ini terdapat 2 kriteria yang dapat digunakan untuk menilai aktivitas limfosit dalam stroma disekitar kelompok sel kanker.

Kriteria tersebut adalah :

1. Penilaian berdasarkan lapangan pandang.⁵⁷

Pada penilaian ini sebukan limfosit dikatakan keras bila tampak limfosit tersebar difus memenuhi lapangan pandang dan sebukan ringan bila terdapat limfosit satu-satu.

2. Penilaian berdasarkan skoring.⁵⁸

	Nilai
- Sebukan limfosit berbentuk gerombolan seperti folikel	3
- Limfosit tersebar difus memenuhi hampir seluruh lapangan pandang	2
- Limfosit satu-satu	1
- Tidak ada limfosit	0

Cara kedua agaknya lebih sesuai dibandingkan cara pertama karena mempunyai patokan dalam penilaian, sehingga reliabilitas pengukuran masih dapat dipertahankan. Masalah yang penting dalam penilaian sebukan limfosit lokal adalah bahwa spesimen untuk pemeriksaan histopatologik harus mencakup stroma serviks.

BAB III

BAHAN DAN CARA KERJA

1. Bahan Penelitian.

Bahan penelitian adalah sediaan histopatologik jaringan tumor primer yang didapat melalui tindakan histerektomi radikal pada penderita kanker serviks stadium Ib jenis epitel skuamosa di Rumah Sakit Dr.Cipto Mangunkusumo dari tanggal 1 Januari 1983 sampai dengan tanggal 31 Desember 1987. Operasi radikal yang dilakukan sesuai dengan histerektomi radikal tipe III menurut Piver dkk.¹² Semua penderita yang masuk dalam penelitian ini tidak dijumpai metastasis ke kelenjar getah bening paraaorta yang dibuktikan secara histopatologik. Pada penderita dengan metastasis di kelenjar getah bening pelvis diberikan terapi ajuvan berupa radiasi eksterna 5000 rad.

Bahan sediaan diperoleh dari laboratorium Patologi Anatomi Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Dr.Cipto Mangunkusumo dan laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Cipto Manunkusumo. Pemeriksaan ulang sediaan histopatologik dilakukan oleh seorang ahli Patologi Anatomi. Jenis data lain yang berhubungan diperoleh dari Catatan Medik penderita yang tersimpan di Bagian Pencatatan Medik Rumah Sakit Dr.Cipto Mangunkusumo.

Selama kurun waktu 5 tahun tersebut didapatkan 90 penderita kanker serviks stadium Ib yang dilakukan histerektomi radikal. Namun demikian hanya 47 penderita yang dapat diteli-

ti. Penderita lainnya tidak diikuti sertakan dalam penelitian karena berbagai keadaan seperti dijelaskan pada tabel V.

Tabel V . Keterangan mengenai penderita yang keluar dari penelitian.

Keterangan	Jumlah(%)
Hasil pemeriksaan histopatologik jaringan tumor pasca pembedahan menunjukkan karsinoma in situ.	7(8)
Penderita kontrol di luar Rumah Sakit Dr.Cipto Mangunkusumo.	8(9)
Catatan medik tidak lengkap	10(11)
Sediaan histopatologik hilang	7(8)
Jenis adenokarsinoma serviks uterus	8(9)
Sediaan histopatologik hilang + status tidak lengkap	3(3)

2. Cara Kerja

2.1. Pencarian sediaan histopatologik dan catatan medik.

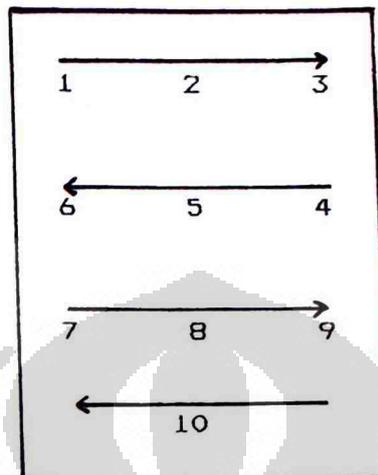
Dari dalam buku register pemeriksaan histopatologik yang tersimpan di Laboratorium Patologi Anatomi yang berada di Bagian Obstetri dan Ginekologi dan Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia / Rumah Sakit Dr.Cipto Mangunkusumo, dicatat nama penderita kanker serviks stadium Ib, nomor register medik dan nomor register sediaan histopatologiknya yang mengalami pembedahan radikal dari tanggal 1 Januari 1983 sampai dengan 31 Desember 1987. Berdasarkan catatan yang diperoleh dicari sediaan histopatologik dan catatan mediknya.

2.2. Kejadian residif.

Masing-masing penderita diamati melalui catatan medik selama 2 tahun setelah pembedahan. Diagnosis residif ditentukan sesuai dengan batasan operasional yang dibuat dan dicatat bila terjadi antara 6 bulan sampai dengan 24 bulan setelah pembedahan.

2.3. Penilaian sebukan limfosit.

Masing-masing sediaan histopatologik yang berhasil dikumpulkan diperiksa kembali dengan mikroskop oleh satu orang Ahli Patologi Anatomi. Dinilai sebukan limfosit di dalam stroma di sekitar kelompok sel tumor pada 10 lapangan pandang yang dipilih secara acak dengan pembesaran lensa obyektif 10 kali dan lensa okuler 10 kali. Secara keseluruhan pembesaran yang didapatkan adalah 100 kali. Mikroskop yang digunakan adalah mikroskop binokuler dengan lampu listrik merek Nikon buatan Jepang yang tersedia di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Dr.Cipto Mangunkusumo. Untuk menghindari terulangnya penilaian pada lapangan yang sudah diperiksa maka dilakukan sistematika pemilihan lapangan pandang seperti terlihat pada gambar 8. Hasil penilaian dari 10 lapangan pandang tersebut dicatat pada formulir penilaian sebukan limfosit (lihat lampiran). Derajat sebukan limfosit dibagi dalam 3 katagori yaitu sebukan keras, sebukan sedang dan sebukan ringan, sesuai dengan batasan operasional yang digunakan. Nilai akhir adalah yang terbanyak dari ketiga kategori tersebut.



Gambar 8. Sistematika penetapan lapangan pandang pada sediaan histopatopatologik.

2.4. Variabel penting lainnya meliputi diameter lesi primer, metastasis ke kelenjar getah bening pelvik, diferensiasi sel tumor, jenis sel tumor, pertandukkan, dan bentuk tumor diperoleh dari catatan medik penderita.

3. Pengelolahan data dan analisis statistik.

Data yang diperoleh dicatat melalui formulir isian. Seluruh data kemudian dimasukkan ke dalam komputer dengan program *Stat Pac (Statistical Analysis Package)* yang dilakukan di Pusat Penelitian Kesehatan/Lembaga Penelitian Universitas Indonesia. Tabulasi dilakukan untuk menilai hubungan derajat sebulan limfosit dan kejadian residif. Penilaian ada tidaknya hubungan dan keeratan hubungan dilakukan melalui penghitungan nilai Chi^2 , uji Fisher dan *Odds ratio*. Analisis statistik dilakukan dengan bantuan program Epilog.⁵⁹

Nilai kemaknaan yang digunakan dalam analisis statistik adalah

$P < 0,025$ = sangat bermakna

$P < 0,05$ = bermakna

$P > 0,05$ = tidak bermakna

Tabel VI. Variabel yang digunakan dalam analisis

Variabel	Kategori Penilaian
Sebukan limfosit	1. keras 2. sedang 3. ringan
Diferensiasi sel tumor	1. baik 2. sedang 3. buruk
Metastasis kelenjar getah bening pelvis	1. negatif 2. positif
Diameter lesi primer	1. < 3 sm 2. > 3 sm
Jenis sel tumor	1. sel besar 2. sel kecil
Pertandukkan sel tumor	1. positif 2. negatif
Bentuk tumor	1. eksofitik 2. endofitik
Residif	1. negatif 2. positif

4. Batasan operasional.

4.1. Kanker serviks.^{14,18,21}

a. Kanker serviks adalah suatu penyakit dengan ditemukan

sel kanker pada serviks uterus yang ditetapkan secara pemeriksaan histopatologik.

b. Stadium klinik kanker serviks ditetapkan sesuai dengan ketentuan FIGO 1985.

c. Histerektomi radikal adalah operasi mengeluarkan uterus, adneksa, parametrium, kelenjar getah bening abduktoria/iliaka eksterna / hipogastrika/ iliaka komunis, jaringan paraservikal, jaringan paravaginal, ligamentum kardinale, ligamentum sakrouterina dan $\frac{1}{3}$ - $\frac{1}{2}$ vagina bagian proksimal.

d. Setiap penderita yang dilakukan histerektomi radikal memenuhi syarat-syarat sebagai berikut :

- Usia pre menopause
- Keadaan umum baik
- Hemoglobin $>$ 12g*
- Indeks obesitas \leq 0,65
- Tidak ada kontra indikasi operasi

e. Residif adalah berulangnya penyakit setelah 6 bulan pengobatan sampai 24 bulan yang ditetapkan secara pemeriksaan klinik atau sitologik, atau histopatologik atau alat bantu diagnostik lain yaitu : radiologik, endoskopi dan ultrasonografi.

f. Tumor eksofitik ialah pertumbuhan tumor ke arah ekstoserviks.

g. Tumor endofitik ialah pertumbuhan tumor ke arah endoserviks.

h. Diameter lesi pada serviks ialah jarak terjauh pinggir lesi yang berhadapan diukur dengan alat tampon tang

dalam ukuran sentimeter pada saat sebelum operasi.

4.2. Histopatologik.^{60,61}

a. Jenis histopatologik

- Karsinoma epidermoid (sel skuamosa) ialah tumor ganas dimana sel-selnya menyerupai sel epitel skuamosa
- Adenokarsinoma ialah tumor ganas dimana selnya menyerupai sel toraks endoserviks.

b. Diferensiasi sel kanker serviks adalah sebagai berikut:

- Diferensiasi baik :

Pertandukkan berlebihan

Epitel mengkilat seperti mutiara

Mitosis jarang

Sitoplasma relatif banyak

- Diferensiasi sedang :

Pertandukkan kurang menyolok

Aktivitas mitosis sel dengan bentuk lain lebih nyata

- Diferensiasi buruk :

Epitel tidak mengkilat

Mitosis banyak

Pertandukkan sulit dikenal

c. Sel kanker adalah sel dengan ciri sebagai berikut :

- Bentuk pleimorfi
- Inti hiperkromasi
- Ada mitosis
- Infiltratif

d. Jenis sel kanker serviks.

- sel besar adalah sel kanker dengan ukuran :

Sel : 256 μm^2

Inti : 88 μm^2

Inti berbanding sel (%) 34 %

- Sel kecil adalah sel kanker dengan ukuran :

Sel : 169 μm^2

Inti : 65 μm^2

Inti berbanding sel (%) 39 %

e. Pertandukkan adalah terdapatnya lapisan tanduk pada permukaan sel kanker.

f. Limfosit adalah sel dengan ciri sebagai berikut :

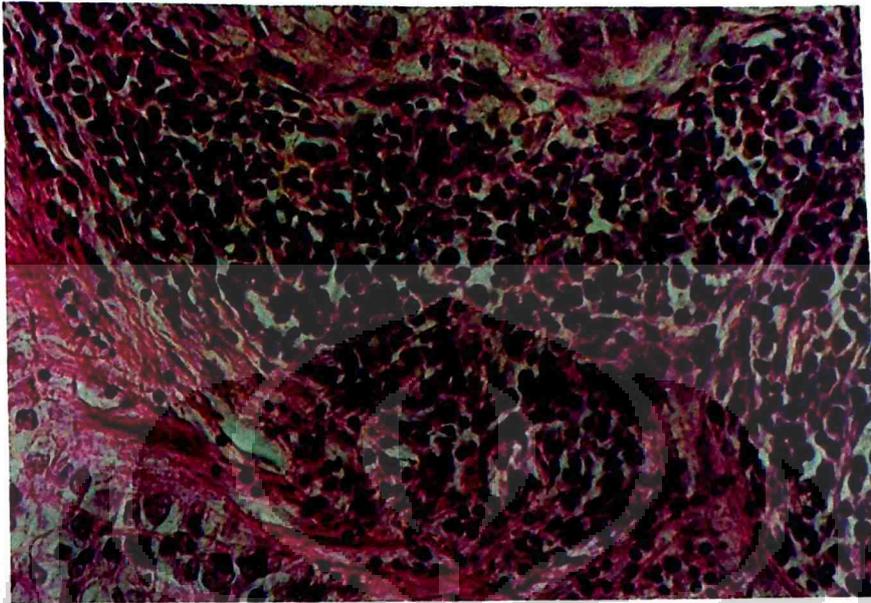
- Sel berbentuk bulat dengan diameter 8 - 12 μm
- Inti bulat
- Sitoplasma berwarna biru tanpa granul
- Kromatin kasar.

4.3. Penilaian sebukan limfosit⁵⁸

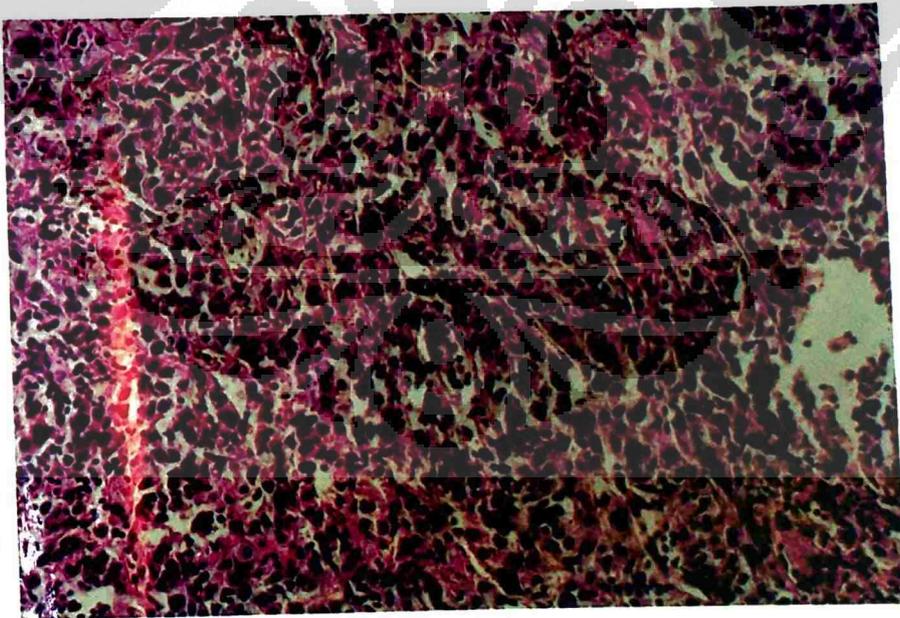
Penilaian sebukan limfosit dalam stroma disekitar kelompok sel tumor untuk setiap lapangan pandang (pembesaran 100X) ditetapkan sebagai berikut :

- Sebukan limfosit yang bergerombol, bertumpuk, atau berbentuk rantai disebut sebukan keras.
- Limfosit tersebar difus memenuhi hampir seluruh lapangan pandangan disebut sebukan sedang.
- Limfosit terdapat satu-satu dan jarang disebut sebukan ringan.

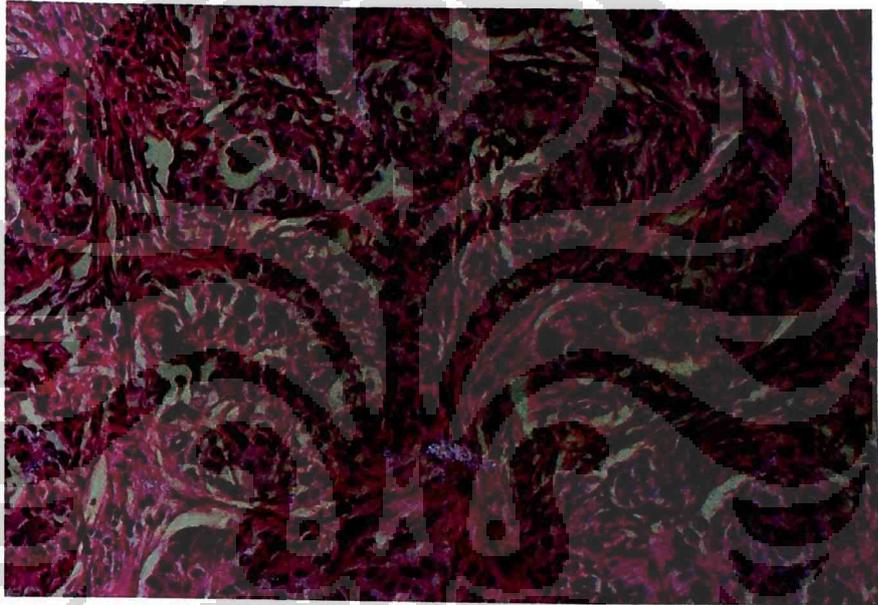




Gambar 9. Sebaran limfosit keras



Gambar 10. Sebaran limfosit sedang.



Gambar 11. Sebukan limfosit ringan.

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN DISKUSI

Selama kurun waktu 5 tahun, mulai 1 Januari 1983 sampai dengan 31 Desember 1987 terdapat 90 penderita kanker serviks stadium Ib yang dilakukan histerektomi radikal. Diperoleh 47 penderita yang dapat diteliti, sedangkan lainnya tidak dapat diikuti sertakan dalam penelitian karena berbagai keadaan seperti dijelaskan pada Tabel V. Dari 47 penderita peserta penelitian terdapat 13 penderita (27,6%) yang mengalami residif dimana 9 penderita mengalami residif dalam waktu 7 sampai 12 bulan setelah pembedahan, 2 penderita dalam waktu 13 sampai 18 bulan, dan 2 penderita dalam waktu 19 sampai 24 bulan. Penilaian sebukan limfosit disekitar kelompok sel tumor didapatkan 29 penderita (61,7%) dengan derajat sebukan limfosit sedang dan 18 penderita (38,3%) dengan derajat sebukan limfosit ringan. Belum dapat diterangkan mengapa pada kasus-kasus yang diteliti tidak ditemukan sebukan limfosit keras dan diferensiasi sel baik. Variasi antigenitas sel tumor dan daya proteksi sistem imun penderita mungkin merupakan faktor yang mempengaruhi, disamping jumlah kasus yang tidak banyak.

1. Karakteristik penderita.

Tabel VII. Sebaran peserta penelitian berdasarkan umur, paritas dan pendidikan.

Karakteristik penderita	Jumlah (%)	% Residif
Umur (tahun)		
< 40	32(70)	28,1
≥ 40	15(30)	26,6
Paritas		
< 4	14(30)	28,5
≥ 4	33(70)	27,5
Pendidikan (tahun)		
< 6	19(40)	31,5
≥ 6	26(60)	25,5

Tabel VII menyajikan jumlah penderita dalam kelompok umur, paritas dan pendidikan. Tampak bahwa sebagian besar penderita (70%) berumur kurang lebih 40 tahun dengan umur rata-rata adalah 37 tahun. Pola distribusi umur penderita pada penelitian ini tidak jauh berbeda dengan yang dilaporkan oleh Burke dkk,³ dan OBrien dan Carmichael.⁶² Sedangkan Aziz dkk⁶³ di Rumah Sakit yang sama selama tahun 1978 sampai dengan 1981 menemukan 66% penderita kanker serviks stadium Ib berumur kurang dari 45 tahun. Lebih kurang 70% penderita mempunyai paritas 4 atau lebih, sama dengan yang dilaporkan oleh Aziz dkk,⁶³ dan Burghadt dkk.⁶⁴

Pada Tabel VII juga tampak bahwa umur, paritas dan pendidikan tidak mempengaruhi kejadian residif.

2. Faktor risiko terhadap kejadian residif.

Tabel VIII menunjukkan secara deskriptif melalui tabel silang hubungan antara berbagai faktor risiko terhadap kejadian residif. Faktor-faktor risiko yang dinilai meliputi sebulan limfosit, bentuk tumor, diameter lesi primer, metastasis kelenjar getah bening pelvis, jenis sel tumor, dan pertandukkan sel tumor. Pada tabel tersebut terlihat bahwa yang tampak mempengaruhi kejadian residif adalah sebulan limfosit, diameter lesi primer, metastasis kelenjar getah bening pelvis dan diferensiasi sel tumor. Sedangkan bentuk tumor, jenis sel tumor dan pertandukkan sel tumor, tidak bisa ditampilkan karena jumlah kasus sedikit sekali (kurang dari 5).

Pada Tabel VIII dengan menggunakan uji Fischer didapatkan perbedaan yang sangat bermakna antara sebulan limfosit ringan dan sebulan limfosit sedang terhadap kejadian residif ($P < 0,025$). Penelitian-penelitian dasar imunologi telah menyokong teori mekanisme respons imun seluler yang dibawakan oleh limfosit, terutama limfosit T. Pada respons imun seluler ini sebagian besar limfosit T yang telah tersensitisasi oleh antigen APC akan menyebuk di sekitar jaringan tumor. Mekanisme tersebut terlihat pada penelitian ini dan suatu hal yang beralasan untuk menyatakan bahwa sebulan limfosit disekitar jaringan tumor merupakan respons imun tubuh terhadap antigen tumor. Respons imun yang tidak adekuat dan dapat dilihat dari derajat sebulan limfosit yang ringan akan memberi peluang untuk berulangnya penyakit setelah pengobatan.

Tabel VIII. Beberapa faktor risiko terhadap kejadian residif.

Faktor resiko	%	Residif	Jumlah penderita	P
Sebukan limfosit				
Sedang	13,8		29	0,01 *
Ringan	50,0		18	
Bentuk tumor				
Eksofitik	26,1		46	#
Endofitik	100,0		1	
Diameter lesi primer				
< 3 sm	16,7		18	0,12
> 3 sm	34,5		29	
Metastasis KGB pelvis				
Negatif	21,2		33	0,25
Positif	30,0		14	
Jenis sel tumor				
Sel besar	27,3		44	#
Sel kecil	33,3		3	
Diferensiasi sel				
Sedang	11,8		17	0,05 *
Buruk	36,5		30	
Pertandukkan				
Negatif	0,0		3	#
Positif	41,9		44	

* :Bermakna

:Tidak bisa ditampilkan karena kasus sedikit sekali (<5)

Diferensiasi sel tumor yang dinyatakan dalam tingkatan sedang dan buruk, menunjukkan peran yang bermakna atas terjadi-

an residif ($P= 0,05$). Kemampuan sel-sel tumor untuk mengadakan perubahan bentuk tersebut berkaitan dengan kecenderungan untuk mengadakan penyebaran tersembunyi diluar lokasi tumor primer.⁶⁷ Pada studi yang mendalam dengan menggunakan deformabilitas yang berbeda-beda Tsubura dkk,⁶⁸ melaporkan bahwa *deformable strains* bila diberikan secara intravena pada binatang percobaan ternyata akan memberikan gambaran metasta-sis yang luas. Semua data tersebut menunjukkan bahwa sifat anaplasia sel tumor menunjukkan juga sifat agresifitas yang tinggi dari tumor itu sendiri.

Pada tabel VIII juga tampak bahwa perluasan tumor yang dinyatakan dalam diameter lesi primer > 3 sm dan metastasis di kelenjar getah bening pelvis, cenderung mengalami residif, walaupun secara statistik hal ini tidak bermakna. Korelasi langsung antara jumlah sel tumor yang dilepaskan dengan diameter lesi primer telah dilaporkan oleh Kleinerman dan Liotta* pada tahun 1977. Dikatakan bahwa aktivitas pembelahan sel yang tinggi terletak di daerah perifer lesi primer, dan pada setiap 1 sm jaringan tumor ditemukan lebih kurang 10% dari sel-sel tersebut akan dilepaskan kedalam sirkulasi tumor, sehingga makin tinggi kemungkinan terjadi penyebaran sistemik yang tersembunyi diluar jangkauan pengobatan primer. Sebagian besar peneliti menggunakan 3 sm sebagai batasan kemampuan tumor mengadakan penyebaran sistemik. Bila diameter lesi primer lebih dari 3 sm maka penyebaran ke kelenjar getah bening pelvis ditemukan sebanyak 35,2%.²⁶ Dilain pihak angka ketahanan

* Dikutip dari Fuller⁶⁷

hidup 5 tahun pada penderita kanker serviks stadium Ib menurun hampir 50% bila disertai metastasis di kelenjar getah bening pelvis.²⁷ Pemberian terapi ajuvan dengan obat-obat antikan-ker secara sistemik (kemoterapi) perlu dipertimbangkan pada kasus-kasus dengan diameter lesi primer > 3 sm atau bila dite-mukan metastasis di kelenjar getah bening pelvis.

3. Analisis multivariabel.

Untuk menilai pengaruh bersih faktor risiko perlu dilaku-kan analisis multivariabel dimana penilaian pengaruh satu fak-tor risiko dilakukan dengan mengendalikan faktor risiko yang lain. Disini digunakan uji regresi logistik sebagai salah satu pendekatan analisis multivariabel yang hasilnya terlihat pada tabel IX.

Tabel IX. Hasil uji regresi logistik faktor-faktor risiko ter-hadap kejadian residif.

Faktor risiko	Odds ratio	P
Sebukan limfosit ringan	71,6	0,006 *
Diameter lesi primer > 3 sm	20,0	0,036 *
Metastasis kelenjar getah bening pelvis positif	1,4	0,763
Diferensiasi sel buruk	0,5	0,637

* $P < 0,05$: Faktor risiko bermakna

Faktor risiko yang dimasukkan kedalam uji regresi logistik meliputi sebukan limfosit, diameter lesi primer, metastasis

kelenjar getah bening pelvis dan diferensiasi sel tumor. Besar kecilnya pengaruh diukur dengan nilai *Odds ratio* yang hanya mempunyai pengaruh bila $P < 0,05$. Tampak bahwa dari keempat faktor risiko yang dinilai hanya sebulan limfosit dan diameter lesi primer yang secara bermakna mempengaruhi kejadian residif. Risiko untuk mengalami residif pada penderita kanker serviks stadium Ib jenis epitel skuamosa yang dilakukan histerektomi radikal 71,6 kali lebih besar apabila sebulan limfosit ringan dibandingkan apabila sebulan limfosit sedang, dan 20 kali lebih besar apabila diameter lesi primer 3 sm atau lebih dibandingkan apabila diameter lesi primer kurang dari 3 sm. Hasil penilaian uji regresi logistik ini berbeda dengan hasil uji tabel silang. Munculnya diameter lesi primer sebagai faktor risiko yang bermakna, dan diferensiasi sel menjadi faktor risiko yang tidak bermakna dalam uji regresi logistik disebabkan karena pengaruh dari faktor sebulan limfosit. Faktor sebulan limfosit yang mempunyai pengaruh paling besar diantara keempat faktor risiko, akan menutupi pengaruh faktor diferensiasi sel tumor dan memunculkan faktor diameter lesi primer. Hal ini terjadi karena sebagian besar kasus dengan diferensiasi sel buruk juga disertai dengan sebulan limfosit yang ringan, sehingga sewaktu dikontrol secara bersamaan dalam uji regresi logistik pengaruh faktor diferensiasi sel tunggal sebenarnya hanya kecil.

4. Hubungan antara sebukan limfosit dan diameter lesi primer

Tabel X. Sebaran kasus berdasarkan sebukan limfosit dan diameter lesi primer.

Sebukan limfosit	Diameter lesi primer	
	< 3 sm	> 3 sm
Ringan	10 (34,5)	19 (65,5)
Sedang	8 (44,4)	10 (55,6)

$\chi^2 = 0,46$ $df = 1$ $P = 0,50$

Pada tabel X di atas tampak bahwa perbedaan diameter lesi primer tidak dipengaruhi oleh derajat sebukan limfosit. Hal ini menyokong pendapat dari Skipper dkk⁶⁹ yang mengatakan bahwa respons imun tubuh tergantung pada jumlah sel tumor tersebut atau dengan kata lain tergantung pada volume tumor dari pada diameter tumor. Inokulasi sebanyak 10^9 sel tumor autolog pada manusia akan menimbulkan respons imun dalam bentuk nodul di kulit, sedangkan bila diberikan hanya 10^4 sel maka reaksi tersebut tidak timbul. Dilain pihak 1 gram tumor kira-kira berisi 10^{10} - 10^{11} sel sehingga respons imun mempunyai limitasi pada massa tumor yang besar atau lebih dari 1 gram.⁷⁰

5. Hubungan antara sebukan limfosit dan metastasis kelenjar getah bening pelvis.

Tabel XI menyajikan hubungan antara sebukan limfosit dan me-

Tabel XI. Sebaran kasus berdasarkan sebaran limfosit dan metastasis kelenjar getah bening pelvis.

Sebaran limfosit	Metastasis kelenjar getah bening pelvis	
	Positif	Negatif
Sedang (%)	7 (21,1)	22 (75,9)
Ringan (%)	7 (38,8)	11 (61,2)
$\chi^2 = 1,2$	df = 1	P = 0,30

tastasis kelenjar getah bening pelvis. Lebih kurang 1 abad yang lalu Virchow* memperkenalkan anatomi hubungan antara tumor primer dengan kelenjar getah bening regional dimana kelenjar getah bening tersebut berfungsi sebagai saringan yang membersihkan kelenjar aferen dari partikel atau benda-benda asing termasuk sel tumor. Selanjutnya Fischer** telah membuktikan bahwa respons imun hanya dapat terjadi bila kelenjar getah bening regional masih utuh. Mekanisme ini terlihat juga dalam penelitian ini dimana pada kasus-kasus dengan kelenjar getah bening regional yang masih utuh atau tanpa metastasis, sebaran limfosit sedang ditemukan lebih banyak dibandingkan sebaran limfosit ringan, walaupun secara statistik perbedaan tersebut tidak bermakna. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah kasus yang lebih banyak untuk memastikan kesimpulan tersebut.

*.Dikutip dari Skipper dkk⁶⁹
 **.Dikutip dari Southman⁷⁰

6. Hubungan sebukan limfosit dengan diferensiasi sel tumor.

Tabel XII. Sebaran kasus berdasarkan sebukan limfosit dan diferensiasi sel tumor.

Sebukan limfosit	Diferensiasi sel tumor	
	Sedang	Buruk
Sedang (%)	15 (51,7)	14 (48,3)
Ringan (%)	2 (11,1)	16 (88,9)

P = 0,004

Bentuk diferensiasi sel pada penyakit kanker berkaitan dengan perubahan posisi khromosom atau mutasi struktur khromosom sel kanker.⁷¹ Selanjutnya penelitian Atkin⁷² pada jaringan tumor karsinoma sel skuamosa serviks menemukan penyimpangan posisi khromosom yang dipengaruhi antibodi yang dihasilkan oleh diferensiasi limfosit. Peristiwa ini menunjukkan bahwa respons imun tubuh mempunyai peranan dalam perubahan bentuk diferensiasi sel tumor yang juga telah dibuktikan pada penelitian ini. Tabel XII memperlihatkan hubungan antara derajat sebukan limfosit dan diferensiasi sel tumor. Dalam hal ini digunakan uji Fischer untuk menilai hubungan kedua faktor tersebut. Tampak bahwa jumlah kasus diferensiasi sel buruk terdapat lebih besar pada kelompok sebukan limfosit ringan dibandingkan apabila sebukan limfosit sedang, dan perbedaan tersebut secara statistik bermakna ($P < 0,05$). Kesimpulan yang didapat menunjukkan bahwa semakin ringan sebukan limfosit maka diferensiasi sel tumor semakin buruk.

BAB V

RINGKASAN, KESIMPULAN DAN SARAN

Penelitian ini bertujuan untuk menilai manfaat penilaian sebulan limfosit disekitar sel tumor secara histopatologik sebagai faktor imunoprognotik pada pengelolaan penderita kankers serviks. Secara khusus penelitian ini bertujuan untuk menilai derajat sebulan limfosit disekitar sel tumor pada kanker serviks stadium Ib jenis epitel skuamosa yang dilakukan histerektomi radikal, dan hubungannya dengan kejadian residif pada pengamatan 2 tahun setelah pembedahan.

Penelitian dilakukan di Bagian Obstetri dan Ginekologi FKUI/RSCM dan Bagian Patologi Anatomik FKUI dari tanggal 1 Januari 1983 sampai dengan 31 Desember 1987. Bahan penelitian berupa sediaan histopatologik dan catatan medik penderita kanker serviks stadium Ib jenis epitel skuamosa yang dilakukan histerektomi radikal. Dari 90 penderita yang ditemukan dalam kurun waktu tersebut, hanya 47 penderita yang dapat diteliti dan selebihnya tidak dapat diteliti karena sebagian besar disebabkan karena catatan medik dan sediaan histopatologik penderita tidak ditemukan. Dilakukan penilaian ulang sediaan histopatologik dengan nilai utamanya sebulan limfosit disekitar sel tumor primer. Kejadian residif dicatat melalui catatan medik dalam 6 bulan sampai 24 bulan pasca pembedahan. Faktor lainnya yang dinilai melalui catatan medik ialah diameter lesi primer, metastasis kelenjar getah bening pelvis, bentuk tumor, diferensiasi sel tumor, jenis sel tumor, dan pertandukan sel tumor.

Didapatkan sebagian besar (70%) penderita berumur kurang dari 40 tahun, dengan paritas lebih dari 4. Tidak terdapat perbedaan umur, paritas dan pendidikan pada kelompok penderita yang mengalami residif dan tidak residif. Gambaran sebukan limfosit disekitar sel tumor tersebar dalam derajat ringan (38%) dan derajat sedang (62%) ; tidak ditemukan derajat sebukan limfosit Keras. Uji regresi logistik dari 4 faktor resiko yang meliputi sebukan limfosit, diameter lesi primer, metastasis kelenjar getah bening pelvis dan diferensiasi sel tumor, menunjukkan bahwa sebukan limfosit ringan dan diameter lesi primer > 3 cm mempunyai pengaruh yang bermakna atas kejadian residif, dengan nilai *odds ratio* masing-masing 71,6 dan 20,0. Dilain pihak metastasis ke kelenjar getah bening pelvis dan diferensiasi sel tumor yang buruk cenderung disertai dengan sebukan limfosit yang ringan.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa status imunologik penderita kanker serviks stadium Ib jenis epitel skuamosa yang dilakukan histerektomi radikal perlu mendapat perhatian didalam rangka menanggulangi kesulitan mencapai hasil pengobatan dan memuaskan. Respons imun tubuh penderita yang lemah yang dinyatakan dengan sebukan limfosit di sekitar sel tumor yang ringan, memberi peluang terjadinya residif.

Berdasarkan hasil dan kendala-kendala yang dihadapi dalam penelitian ini, maka beberapa saran yang perlu dilakukan ialah :

1. Perlu pencatatan medik dan registrasi yang lebih baik untuk pendataan penderita kanker ginekologi di Rumah Sakit Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta.
2. Perlu penyuluhan/penerangan/pendidikan kepada penderita, keluarga dan masyarakat luas tentang kejadian ataupun akibat

- penyakit kanker serviks, serta adanya cara menekan angka kesakitan dan kematian dengan pemeriksaan berkala yang teratur.
3. Setiap pemeriksaan histopatologik jaringan tumor primer pada kanker serviks perlu dilakukan penilaian sebukan limfosit di sekitar sel tumor sebagai faktor imunoprognostik.
 4. Parameter imunologik dengan menilai sebukan limfosit di sekitar sel tumor dapat digunakan sebagai dasar pendekatan imunologik dalam pengelolaan kanker serviks dengan pembedahan maupun perencanaan imunoterapi.
 5. Perlu penelitian lebih lanjut dengan jumlah kasus lebih banyak dan penilaian status survival penderita setelah pembedahan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gunawan S. Masalah kanker di Indonesia. Dalam : Kumpulan naskah seminar manajemen kanker. Jakarta : Badan Penelitian dan Pengembangan Departemen Kesehatan R.I., 1988.
2. Aziz MF. Operasi radikal pada kanker serviks uterus. Mukta-mar Nasional III Perhimpunan Ahli Bedah Tumor Indonesia, Jakarta 9-11 September, 1987.
3. Burke TW, Hoskins WJ, Heller PB, et al. Prognostic factors associated with radical hysterectomy failure. *Gynaecol Oncol* 1987; 26: 153-59
4. Sjamsuddin S, Nuranna L, Aziz MF, Kampono N, Andrijono, Moegni EM. Recurrence of cervical cancer after radical hysterectomy. The first congress of Masean Chapter of Obstetrics and Gynaecology, Semarang, Indonesia, July 5-7, 1987.
5. Larson DM, Coplemann LJ, Stringer C, et al. Recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy. *Gynaecol Oncol* 1988; 30: 381-87
6. Cornain S. Search for tumor related cellular and humoral reactivities in various systems. Thesis. Stockholm: Karolinska Institutet, 1977.
7. Cornain S. Imunoterapi pada tumor-tumor ginekologik. Simposium tumor ganas pada wanita, Jakarta, 12 Juli, 1986.
8. Gatti RA, Good RA. Occurrence of malignancies in immunodeficiency disease. A literature review. *Cancer* 1971; 28: 89-91
9. Bellanti JA, Stephen MP. Cell mediated immunity to virus: A review. *Clin Immunol* 1981; 2; 23-27

10. Wright SC, Bonavida L. Studies on the mechanisms of natural killer cell mediated cytotoxicity. *J Immunol* 1984 ; 133 : 3415-23
11. Sarjadi. Karsinoma epidermoid serviks uterus. Tesis. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang, 1985.
12. Tay SK, Jenkins D, Maddox P, Singer A. Lymphocyte phenotypes in cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus infection. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 16-21
13. Fauci AS. Immunomodulators in clinical medicine. *Ann Intern Med* 1987; 106: 421-36
14. Ferenczy A. Carcinoma and other malignant tumors of the cervix. Dalam : Blaustein A (ed), *Pathology of female genital tract*, 2nd ed. New York: Springer-verlag, 1982, hal 226.
15. World Health Organization. International Histological Classification of tumours No.13. Histological typing female tract tumours. Geneva 1975; 55.
16. Mattingly RF. Surgical treatment of cervical cancer-factors influencing cure. Proceedings of a scientific meeting of the Royal Collage of Obstetricians and Gynaecologist, 22nd February 1980, hal 39-68
17. Lifshitz S, Buchsbaum HJ. The spread of cervical carcinoma. Dalam : Sciarra JJ (ed), *Gynecology and Obstetrics*, vol 4. Cambridge: Harper & Row Publisher 1981, hal 1-9
18. Staging announcement : FIGO Cancer Committee, West Berlin, September 1985. *Gynecol Oncol* 1986; 25: 383
19. Tevelde ER, Persijin JP, Ballieux RE, Faber J. Carcynoembryonic antigen serum levels in patients with squamous cell carcinoma of the uterine cervix: Clinical significance.

- Obstet Gynecol, 1982; 49 : 1866-9.
20. Kato H, Morioka H, Aramaki S et al. Prognostic significance of the tumor antigen TA-4 In squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Am J Obstet Gynecol 1983; 145: 350-53
 21. Piver MS, Rudledge FN, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. Obstet Gynaecol 1974; 44: 265-74
 22. Sjamsuddin S. Pembedahan radikal pada karsinoma serviks uterus. Simposium tumor ganas pada wanita, Jakarta, 12 Juli 1986.
 23. Natsume M. Syatemic radical surgery for carcinoma of the uterine cervix. Tokyo: Nankodo, 1978.
 24. Sall S, Pineda A, Calanog A, et al . Surgical treatment of stages IB and IIA invasive carcinoma of the cervix by radical abdominal hysterectomy. Am J Obstet Gynecol 1979; 135: 442-46
 25. Krebs HB, Helmkamp BF, Sevin BU et al. Recurrent cancer of the cervix following radical hysterectomy and pelvic node dissection. Obstet Gynecol 1982; 59: 422-27
 26. Piver MS, Chung WS. Prosnostic significance of cervical lesion size and pelvic node metastases in cervical carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1975; 46:507-10
 27. Terada KJ, Morley GW, Roberts JA. Stage Ib carcinoma of the cervix with lymph nodes metastases. Gynaecol Oncol 1988; 31: 398-95
 28. Van Nagell JR, Rayburn W, Donaldson ES et al. Therapeutic Implications of patterns of recurrence in cancer of the uterine cervix. Cancer 1979; 44: 1354-61

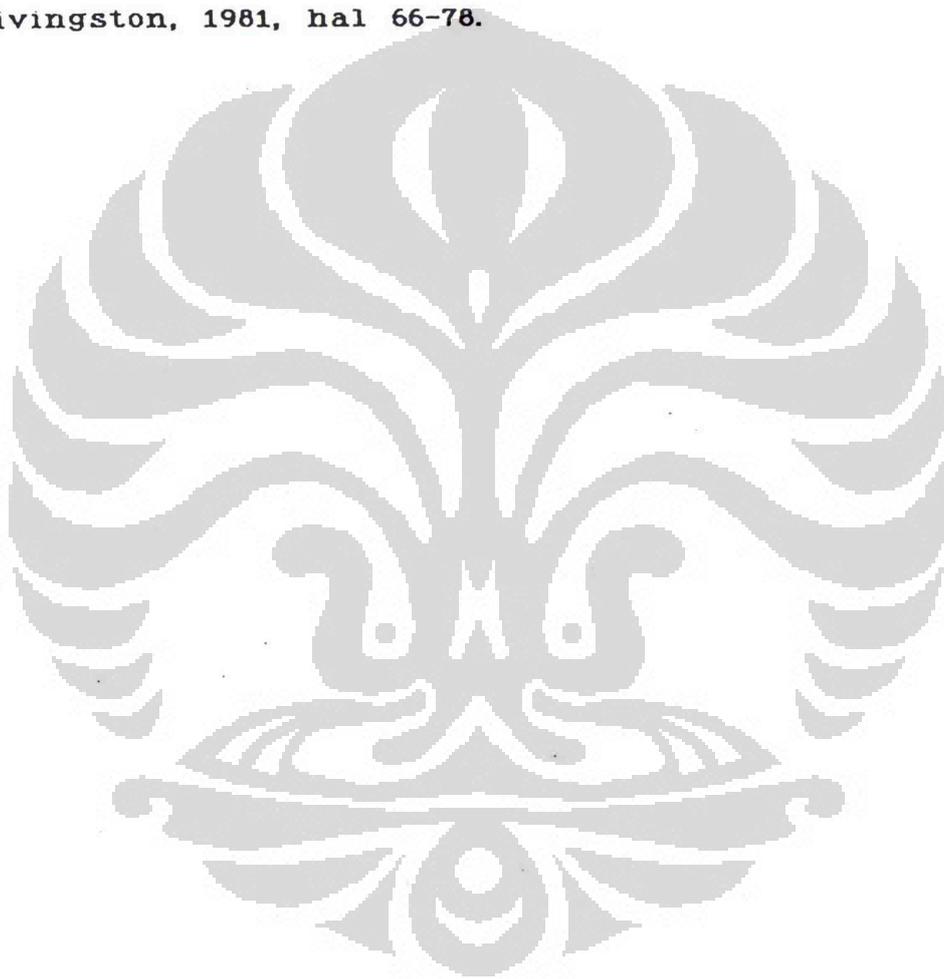
29. Chung CK, Stryker JA, Nahhas WA et al. Analysis of factors contributing to treatment failures in stages IB and IIA carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 550-55
30. Chung CK, Stryker JA, Ward SP et al. Histologic grade and prognosis of carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 636-39
31. Tandiari R. Penatalaksanaan kanker mulut rahim dari segi radioterapi. Kursus Singkat pencegahan, Diagnosis Dini, dan Pengobatan Penyakit Kanker, FKUI, Jakarta, 26-28 September 1988.
32. Hall JG. Tumor immunology: The end of the beginning. *Practitioner* 1982; 226: 2010-18
33. Richart RM, Barron BA. A follow up study of patients with cervical neoplasia. *Am J Obstet Gynaecol* 1969; 105-86
34. Stahl RF, Friedman KA, Dubin R et al. Immunologic abnormalities in homosexual men. *Am J Obstet Gynaecol* 1982; 73 : 171 -78
35. Old LJ. Cancer immunology: the search for specificity. *Cancer Res* 1981 ; 41 : 361-65
36. Bellanti JA, Rocklin RE. Cell mediated immune reaction. Dalam : Bellanti JA (ed). *Immunology III*, Philadelphia: WB Saunders Comp.1985; hal 176-88
37. Tan HH. Peranan makrofag terhadap sel tumor. *Medika* 1989; 5 : 448-51
38. Baratawidjaja KG. *Imunologi dasar*. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 1988.
39. Kresno SB. *Imunologi: Diagnosis dan prosedur laboratorium*. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 1984.

40. Alkatiri S. Defisiensi sistem imunitas. *Medika* 1982; 11: 866-71
41. Freedman RS, Bowen J, Herson J et al. Tumor antigenicity and the immune system in gynecological cancer: A Review. *Gynaecol Oncol* 1980; 9: 43-62
42. Calman H. The biology of the immun response. *JAMA SEA* 1988; May: 16-23
43. Handojo RA, Liunanda S. "Cell mediated immune response" terhadap mycobacterium tuberculosis dan kaitannya dengan penggunaan khemoterapi anti tuberkulosis. *Medika* 1982: 11: 872-75
44. Tan HH. Peranan natural killer terhadap sel tumor. *Medika* 1989; 4: 357-59
45. Morrow CP, Townsend DE. Synopsis of gynecologic oncology. 2nd ed. New York-Chichester-Brisbane-Toronto : John Wiley and Sons, 1981, hal 36
46. Fahey JL. Principles of immunology with relevance to immunotherapy. Dalam: Immunotherapy of human cancer. New York: Reven Press, 1979, hal 31
47. Urushizaki I. Biological response modifiers and treatment of cancer. *Asian Med J* 1987; 30: 99-105
48. Berstein ID. Tumor Immunity. Tumor suppression in vivo initiated by soluble product of specifically stimulated lymphocyte. *Science* 1971; 172: 729-31
49. Fisher. Local lymphoid response as an index of tumor immunity. *Arch Path* 1972; 94: 137-46
50. Fernandez-Cruze E, Gilman SC, and Feldman ID. Immunotherapy of chemically induced Sarcoma in rate: characterization of

- effector T cell subset and nature of suppression. *J Immunol*, 1982 ; 128 : 112-17
51. Rosenberg SA, Spiess PJ , Schwazz S. In vivo administration of interleukin-2 enhances specific alloimmune responses. *Transplantation*, 1983 ; 35 : 631-4
 52. Goldstein AS, Shore B, Gusberg SB. Cellular immunity as a host response to squamous carcinoma of the cervix. *Am. J Obstet Gynecol* 1971; 111: 751-55.
 53. Chiang WT, Wei PY, Alexander ER. Circulatory and cellular immune responses to squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126: 116-121
 54. Mc Gregor JE Rapid Onset Cancer of the Cervix. *Br J Med*, 1982; 284 :441-2
 55. Cervical cancer immunotherapy study group. Immunotherapy using streptococcal preparation OK-432 for the treatment of uterine cervical cancer. *Cancer* 1987; 60: 2394-402
 56. Tjokronegoro A. Peranan imunologi dalam kanker dan aplikasinya. Prosiding Muktamar Nasional III Persatuan Ahli Bedah Tumor Indonesia, Jakarta 9-11 September 1987.
 57. Van Negell JR, Donaldson ES, Wood EG, Parker JC. The significance of vascular invasion and lymphocytic infiltration in invasive cervical cancer. *Cancer* 1987 ; 41 : 228-34
 58. Crissman JD, Makuch R, Budhraj M. Histopathologic grading of squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1985; 55: 1590-96
 59. Epilog. Statistics package for epidemiology and clinical trials. Proc log reg, Epicentre software; 6-75-6-84
 60. Novak ER, Woodruff JD. *Novak's Gynecologic and Obstetric*

- Pathology. 8th ed. Philadelphia : WB Saunders 1979, hal 111
61. Blaustein A. Pathology of the female genital tract. 2nd ed. New York: Springer-Verlag 1982, hal 184-219
 62. OBrien DM, Carmichael JA. Presurgical pronostic factors in carcinomaa of the cervix, stages IB and IIA. Am J Obstet Gynaecol 1988; 158:250-54
 63. Aziz MF, Kampono N, Harahap RE, Moegni EM, Husodo L. Operasi radikal versus radioterapi pada karsinoma serviks uteri. KOGI V, Bandung, 1982.
 64. Burghadt B, Hellmuth P, Lahousen M. Prognostic factor and operative treatment of stage IB to IIA cervical cancer. Am J Obstet Gynaecol 1987; 156: 988-96
 65. Black MM, Freeman C, Torbjorn M et al. Prognostic significance of microscopic structure of gastric carcinoma and their regional nodes. Cancer 1971; 27: 703-11
 66. Kamma H, Fujii K, Ogata T. Lymphocytic infiltration in Juvenile thyroid carcinoma. Cancer 1988; 62: 1988-93
 67. Fuller AF, Lymph nodes metastases from gynecologic cancer; biological concepts and therapeutic implications. Dalam : Griffiths CT and Fuller AF (eds) Gynecologic Oncology. Boston: Martinus Nijhoff Publishers, 1983, hal. 227
 68. Tsubura K, Yamashita T, Yamamoto T, Kagawa K. Biological aspects of cancer metastasis. A Review. Jpn J Clin Oncol 1981; 14: 145-56
 69. Skipper HE, Schabel FM, Wilsox WS. On the criteria and kinetics associated with curability of experimental leukemia. Cancer Chemo Ther 1964; 32: 1-4
 70. Southman CM. Evidence of immunological reactions to auto-

- chibonous cancer in man. Eur J Cancer 1965; 1: 171-73
71. Cairns J, Logan J. Step by step into carcinogenesis. Nature 1983, 304: 582-83.
72. Atkin NB. Chromosome changes in cancer. Dalam: Coppelson M (ed) Gynecologic Oncology, Vol I, New York: Churchill Livingstone, 1981, hal 66-78.



Lampiran 1

HUBUNGAN ANTARA SEBUKAN LIMFOSIT DI SEKITAR KELOMPOK
SEL TUMOR DAN KEJADIAN RESIDIF PADA PENDERITA KANKER SERVIKS
STADIUM IB YANG DILAKUKAN HISTEREKTOMI RADIKAL

STATUS PENELITIAN

I. REGISTRASI

1. Nomor penelitian

2. Nomor register medik

3. Nomor register P.A.

II. IDENTITAS PASIEN

1. Nama pasien :

2. U m u r

3. Paritas

4. Pendidikan (tahun) :

5. Bulan/tahun diagnosa dibuat

III. KANKER SERVIKS

A. Bentuk tumor

1. Eksofitik

2. Endofitik

B. Ukuran diameter lesi

1. Kurang dari 3 sm

2. Sama atau lebih dari 3 sm

C. R e s i d i f

1. Ya

2. Tidak

IV. PENILAIAN HISTOPATOLOGIK

A. Jenis histopatologik

1. Karsinoma epidermoid
2. Adenokarsinoma
3. Mixed carcinoma
4. Karsinoma anaplastik
5. Tumor karsinoid
6. Melanoma meligna
7. Tidak dinyatakan

B. Jenis sel

1. Sel besar
2. Sel kecil
3. Tidak dinyatakan

C. Keterangan pertandukkan

1. Dengan pertandukkan
2. Tanpa pertandukkan
3. Tidak dinyatakan

D. Metastasis mikroskopik

- | | Ya | / | Tidak | |
|-------------------------------|----|---|-------|--------------------------|
| 1. Vagina (potongan distal) | 1 | | 2 | |
| 2. Parametrium | 1 | | 2 | <input type="checkbox"/> |
| 3. Kgb. Iliaka eksterna kiri | 1 | | 2 | |
| 4. Kgb. Iliaka interna kiri | 1 | | 2 | <input type="checkbox"/> |
| 5. Kgb. obturatoria kiri | 1 | | 2 | |
| 6. Kgb. Iliaka eksterna kanan | 1 | | 2 | <input type="checkbox"/> |
| 7. Kgb. Iliaka interna kanan | 1 | | 2 | |
| 8. Kgb. Obturatoria kanan | 1 | | 2 | <input type="checkbox"/> |

	Ya	/	Tidak	
	1		2	
	1		2	<input type="checkbox"/>
	1		2	
	1		2	<input type="checkbox"/>
	1		2	
	1		2	<input type="checkbox"/>
	1		2	
	1		2	<input type="checkbox"/>

E. Sebaran limfosit

1. Keras
2. Sedang
3. Ringan

V. STATUS SURVIVAL PENDERITA SETELAH PEMBEDAHAN

1. Hidup bebas kanker
2. Hidup dengan kanker
3. Mati dengan kanker
4. Mati karena penyebab penyakit lain
5. Tidak diketahui / hilang dari kontrol
 - Dua bulan
 - Empat bulan
 - Enam bulan
 - Delapan bulan
 - Sepuluh bulan
 - Dua belas bulan
 - Empat belas bulan
 - Enam belas bulan
 - Dua puluh bulan
 - Dua puluh empat bulan

Lampiran 3

No	Umr	Par	Pddk	Tum	Lesi	Sel	Tdk	Met	Limf	Dsel	Res
1	35	3	12	1	2	1	2	1	2	3	1
2	38	5	5	1	2	1	2	1	2	3	2
3	26	2	4	1	2	1	2	2	3	3	2
4	44	3	9	1	2	1	2	2	2	3	1
5	32	5	12	1	1	1	2	1	3	3	2
6	29	4	5	1	1	1	2	1	2	2	1
7	28	2	15	1	1	1	2	1	3	3	1
8	38	3	9	1	1	1	2	1	2	2	1
9	40	5	5	1	2	1	2	1	3	3	1
10	39	2	6	1	2	2	2	2	2	3	2
11	35	6	2	1	2	1	2	1	2	3	1
12	38	5	6	1	1	1	2	1	2	2	1
13	40	5	6	1	1	1	1	1	2	2	1
14	21	1	9	1	2	1	1	1	2	2	1
15	40	5	6	1	2	1	2	2	2	2	2
16	38	4	12	1	1	1	2	1	3	3	1
17	31	5	9	1	2	1	2	2	3	2	1
18	45	6	6	1	1	1	2	2	3	3	1
19	35	4	9	1	1	1	2	1	3	3	1
20	29	3	6	1	1	1	2	1	2	2	1
21	40	7	12	1	2	1	2	1	3	3	1
22	32	4	9	2	2	1	2	2	3	3	2
23	40	4	6	1	2	1	2	2	2	2	1
24	44	4	3	1	2	1	2	1	2	3	1
25	30	6	4	1	2	1	2	1	2	2	1

26	36	8	4	1	1	1	2	2	3	3	1
27	40	4	6	1	2	1	2	1	3	3	2
28	31	2	12	1	2	1	2	1	2	2	1
29	39	5	12	1	2	1	2	1	2	3	1
30	37	4	9	1	2	1	2	1	2	3	1
31	35	7	6	1	2	1	2	1	2	3	1
32	31	1	3	1	1	1	1	1	2	2	1
33	31	4	12	1	1	2	2	2	2	3	1
34	39	10	3	1	2	1	2	1	2	3	1
35	40	4	3	1	2	1	2	1	3	2	2
36	39	5	12	1	2	1	2	1	2	2	1
37	36	6	5	1	2	1	2	2	2	3	2
38	43	6	5	1	2	1	2	2	3	3	2
39	35	2	3	1	1	1	2	1	2	3	1
40	35	6	4	1	2	1	2	2	2	2	1
41	38	4	6	1	1	1	2	1	2	3	1
42	37	10	6	1	2	1	2	1	2	2	1
43	31	3	4	1	2	2	2	1	2	2	1
44	39	1	12	1	1	1	2	1	3	3	2
45	38	6	5	1	1	1	2	1	3	3	2
46	37	1	12	1	2	1	2	1	3	3	2
47	39	9	6	1	2	1	2	2	3	3	1

Keterangan :

Umr : Umur
 Par : Paritas
 Pddk : Pendidikan
 Tum : Bentuk tumor
 Lesi : Diameter lesi

Tdk : Pertandukkan
 Met : Metastasis di kgb
 Limf : Sebulan limfosit
 Dsel : Diferensiasi sel
 Res : Residif

Lebih lanjut lihat tabel VI