

2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Serviks

2.1.1 Definisi

Kanker leher rahim (serviks) adalah tumbuhnya sel-sel abnormal pada jaringan serviks.^{14;15} Kanker serviks merupakan kanker primer yang berasal dari serviks (kanalis servikalis dan atau porsio). Serviks adalah bagian ujung depan rahim yang menjulur ke vagina.^{14;16-18}

2.1.2 Epidemiologi

Kanker serviks atau karsinoma serviks uteri merupakan salah satu penyebab utama kematian wanita yang berhubungan dengan kanker. Di seluruh dunia, diperkirakan terjadi sekitar 500.000 kanker serviks baru dan 250.000 kematian setiap tahunnya yang \pm 80% terjadi di negara-negara sedang berkembang. Di Indonesia, insidens kanker serviks diperkirakan \pm 40.000 kasus pertahun dan masih merupakan kanker wanita yang tersering. Dari jumlah itu, 50% kematian terjadi di negara-negara berkembang. Hal itu terjadi karena pasien datang dalam stadium lanjut.^{4;16-18}

Menurut data Departemen Kesehatan RI, penyakit kanker leher rahim saat ini menempati urutan pertama daftar kanker yang diderita kaum wanita. Saat ini di Indonesia ada sekitar 100 kasus per 100 ribu penduduk atau 200 ribu kasus setiap tahunnya. Kanker serviks yang sudah masuk ke stadium lanjut sering menyebabkan kematian dalam jangka waktu relatif cepat. Selain itu, lebih dari 70% kasus yang datang ke rumah sakit ditemukan dalam keadaan stadium lanjut.^{19;20}

Selama kurun waktu 5 tahun, usia penderita antara 30 – 60 tahun, terbanyak antara 45- 50 tahun. Periode laten dari fase prainvasif untuk menjadi invasif memakan waktu sekitar 10 tahun. Hanya 9% dari wanita berusia <35 tahun menunjukkan kanker serviks yang invasif pada saat didiagnosis, sedangkan 53% dari KIS (kanker *in-situ*) terdapat pada wanita di bawah usia 35 tahun.

2.1.3 Etiologi

Perjalanan penyakit karsinoma serviks merupakan salah satu model karsinogenesis yang melalui tahapan atau multistep, dimulai dari karsinogenesis awal sampai terjadinya perubahan morfologi hingga menjadi kanker invasif. Studi-studi epidemiologi menunjukkan lebih dari 90% kanker serviks dihubungkan dengan jenis human papiloma virus (HPV). Beberapa bukti menunjukkan kanker dengan HPV negatif ditemukan pada wanita yang lebih tua dan dikaitkan dengan prognosis yang buruk. HPV merupakan faktor inisiator kanker serviks. Onkoprotein E6 dan E7 yang berasal dari HPV merupakan penyebab terjadinya degenerasi keganasan. Onkoprotein E6 akan mengikat p53 sehingga TSG (*Tumor Supressor Gene*) p53 akan kehilangan fungsinya. Sedangkan onkoprotein E7 akan mengikat TSG *Rb*, ikatan ini menyebabkan terlepasnya E2F yang merupakan faktor transkripsi sehingga siklus sel berjalan tanpa kontrol.^{17;21}

2.1.4 Faktor Risiko

Ada beberapa faktor yang dapat meningkatkan resiko terjadinya kanker serviks, antara lain adalah :

2.1.4.1. Usia

Saat ini telah diketahui di beberapa negara bahwa puncak insidensi lesi prakanker serviks terjadi pada kelompok usia 30-39 tahun, sedangkan kejadian kanker serviks terjadi pada usia di atas 60 tahun.¹² Di Indonesia, telah dilakukan penelitian pada tahun 2002 mengenai puncak insidensi kanker serviks yaitu pada kelompok usia 45-54 tahun.¹³ Penelitian lain di RSCM (1997-1998) menunjukkan insidens kanker serviks meningkat sejak usia 25-34 tahun dan puncaknya pada usia 35-44 tahun, sementara di Indonesia (1988-1994) pada usia 45-54 tahun. Laporan FIGO pada tahun 1998 menyebutkan kelompok usia 30-39 tahun dan 60-69 tahun terbagi sama banyaknya.²²

Pada panelitian lain secara retrospektif yang dilakukan oleh Schellekens dan Ranti di Rumah Sakit dr. Hasan Sadikin Bandung untuk periode januari tahun 2000 sampai juli 2001 dengan interval umur mulai 21 sampai 85 tahun (N=307),

didapatkan usia rata-rata dari pasien karsinoma serviks yaitu 32 tahun. Ditempat yang sama S. Van Loon melakukan penelitian terhadap 58 pasien dengan kanker serviks pada tahun 1996, dan mendapatkan pasien mayoritas yaitu 20,3% berusia 40-44 tahun dan usia rata-rata 46 tahun.^{2,23}

Menurut Benson KL, 2% dari wanita yang berusia 40 tahun akan menderita kanker serviks dalam hidupnya. Hal ini dimungkinkan karena perjalanan penyakit ini memerlukan waktu 7 sampai 10 tahun untuk terjadinya kanker invasif sehingga sebagian besar terjadinya atau diketahuinya setelah berusia lanjut.^{2,23}

2.1.4.2. Hubungan seks pada usia muda atau pernikahan pada usia muda

Telah lama diketahui bahwa umur sangat berpengaruh terhadap proses reproduksi. Umur yang dianggap optimal untuk reproduksi antara 20-35 tahun.²

Pada usia 20-40 tahun, disebut sebagai masa dewasa dini yang disebut juga usia reproduktif. Sehingga pada masa ini diharapkan orang telah mampu untuk memecahkan masalah-masalah yang dihadapi dengan tenang secara emosional, perkembangan fisiknya, maupun kemampuannya dalam hal kehamilan baik kelahiran bayinya.²

Usia kawin muda menurut Rotkin, Chistoperson dan Parker serta Barron dan Richart jelas berpengaruh. Rotkin menghubungkan terjadinya karsinoma serviks dengan usia saat seorang wanita mulai aktif berhubungan seksual, dikatakan pula olehnya karsinoma serviks cenderung timbul bila saat mulai aktif berhubungan seksual pada saat usia kurang dari 17 tahun. Lebih dijelaskan bahwa umur antara 15-20 tahun merupakan periode yang rentan. Pada periode laten antara coitus pertama dan terjadinya kanker serviks kurang lebih dari 30 tahun.²

Periode rentan ini berhubungan dengan kiatnya proses metaplasia pada usia pubertas, sehingga bila ada yang mengganggu proses metaplasia tersebut misalnya infeksi akan memudahkan beralihnya proses menjadi displasia yang lebih berpotensi untuk terjadinya keganasan.²⁴ Christoperson dan parker menemukan perbedaan statistik yang bermakna antara wanita yang menikah usia 15-19 tahun dibandingkan wanita yang menikah usia 20-24 tahun, pada golongan pertama cenderung untuk terkena kanker serviks. Barron dan Richat pada penelitian dengan mengambil sampel

7.000 wanita di Barbara Hindia Barat, Cenderung menduga epitel serviks wanita remaja sangat rentan terhadap bahan-bahan karsinogenik yang ditularkan melalui hubungan seksual didinding epitel serviks wanita dewasa.²

Laporan dari berbagai pusat di Indonesia juga memperlihatkan hasil yang serupa dengan hasil penelitian di luar negeri. Marwi di Yogyakarta menemukan 63,1% penderita karsinoma serviks menikah pada usia 15-19 tahun, hasil yang serupa juga dilaporkan oleh Sutomo di Semarang.²

2.1.4.3. Jumlah paritas lebih banyak lebih berisiko mengalami kanker

Kehamilan yang optimal adalah kehamilan anak lebih dari tiga. Kehamilan setelah tiga mempunyai resiko yang meningkat.²⁵ Pada primigravida umumnya belum mempunyai gambaran mengenai kejadian-kejadian yang akan dialami saat melahirkan dan merawat bayinya. Oleh sebab itu penting sekali mempersiapkan ibu dengan memberikan penjelasan yang diperlukan mengenai kelahiran dan perawatan bayinya. Sedangkan pada ibu yang sudah pernah mempunyai anak akan mempunyai gambaran dan pengalaman dalam merawat bayinya, sehingga akan lebih siap dan tahu merawat bayinya.²⁵

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Mubasir dkk, Pada tahun 1993 menemukan lebih tinggi frekuensi kejadian kanker serviks pada pasien yang pernah melahirkan dari pada yang belum melahirkan. Multiparitas terutama dihubungkan dengan kemungkinan menikah pada usia muda, disamping itu dihubungkan pula dengan sosial ekonomi yang rendah dan higiene yang buruk.²⁵

Sumber lain mengemukakan bahwa paritas tinggi merupakan salah satu faktor resiko terkena kanker serviks. Bukhari L dan Hadi A menyebutkan bahwa golongan wanita yang bersalin 6 kali atau lebih mempunyai resiko menderita kanker serviks 1,9 kali lebih besar dari pada golongan wanita yang bersalin antara 1-5 kali, meskipun hal ini merupakan faktor resiko namun hal tersebut harus dijadikan perhatian kita untuk mendeteksi terhadap golongan ini. Kehamilan dan persalinan yang melebihi 3 orang dan jarak kehamilan terlalu dekat akan meningkatkan kejadian kanker serviks.²⁵

Susanto dan Suardi (1987) di Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung dalam penelitiannya mendapatkan paritas terbanyak pasien kanker serviks yaitu paritas lebih

dari lima, Sahil MF (1993) mendapatkan pada paritas 6 atau lebih cenderung terkena kanker serviks. Multiparitas diduga menyebabkan penurunan daya tahan tubuh. Pada penelitian di Swedia memperlihatkan bahwa tingkat rekurensi meningkat pada paritas lebih dari tiga.²⁵

2.1.4.4. Tingkat pendidikan rendah

Pendidikan adalah proses pengubahan sikap dan tata laku seseorang atau kelompok orang dalam usaha mendewasakan manusia melalui pengajaran dan pelatihan. Pendidikan formal adalah segenap bentuk pendidikan atau pelatihan yang diberikan secara terorganisasi dan berjenjang, baik yang bersifat umum, maupun yang bersifat khusus. Pendidikan in formal adalah pendidikan dan pelatihan yang terdapat di luar lingkungan sekolah, dalam bentuk yang tidak terorganisasi.²⁴

Dalam arti formal pendidikan adalah suatu proses penyampaian bahan atau materi pendidikan guna mencapai perubahan tingkah laku. Sedangkan tugas pendidikan disini adalah memberikan atau peningkatan pengetahuan dan pengertian, menimbulkan sikap positif serta memberikan/meningkatkan keterampilan-keterampilan masyarakat atau individu tentang aspek-aspek yang bersangkutan sehingga dicapai suatu masyarakat yang berkembang. Salah satu jenis pendidikan diantaranya adalah pendidikan formal yaitu pendidikan yang diperoleh dilingkungan sekolah seperti SD, SLTP, SLTA, Perguruan Tinggi dan lain-lain. Pendidikan formal berfungsi untuk mengajarkan pengetahuan umum dan pengetahuan yang bersifat khusus.²⁴ Pendidikan formal di dapatkan dari sekolah, pendidikan informal didapatkan diluar sekolah misalnya dalam keluarga atau masyarakat.

Tingkat pendidikan seseorang dapat mendukung atau mempengaruhi tingkat pengetahuan seseorang dan taraf pendidikan yang rendah selalu berhubungan dengan informasi dan pengetahuan yang terbatas, semakin tinggi pendidikan seseorang semakin tinggi pula pemahaman seseorang terhadap informasi yang didapat dan pengetahuannya pun akan semakin tinggi.²⁴

Pendidikan yang rendah menyebabkan seseorang tidak peduli terhadap program kesehatan yang ada, sehingga mereka tidak mengenal bahaya yang mungkin terjadi. Walaupun ada sarana yang baik belum tentu mereka tahu menggunakannya.²⁴

Perilaku hidup sehat sangat dipengaruhi oleh tingkat pendidikan penduduk. Tingkat pendidikan yang masih rendah merupakan salah satu sebab rendahnya pemahaman masyarakat terhadap informasi kesehatan serta pembentukan perilaku sehat.

Tingkat pengetahuan yang tinggi pada seseorang akan menjadikannya lebih kritis dalam menghadapi berbagai masalah. Sehingga pada wanita yang mempunyai tingkat pendidikan yang baik akan membangkitkan partisipasinya dalam memelihara dan merawat kesehatannya. Wanita yang berpendidikan tinggi cenderung akan memperhatikan kesehatan diri dan keluarganya.

Pendidikan dan pendapatan keluarga dihubungkan dengan nutrisi yang dikonsumsi sehari-hari, higiene serta kepatuhan untuk melakukan pemeriksaan secara teratur. Pendidikan yang rendah menyebabkan seseorang tidak mengenal bahaya yang mungkin terjadi. Walaupun ada sarana yang baik belum tentu mereka tahu menggunakannya. Dengan pendidikan yang tinggi maka semakin banyak seseorang mengetahui tentang permasalahan yang menyangkut perbaikan lingkungan dan hidupnya.

2.1.4.5. Penggunaan jangka panjang (lebih dari 5 tahun) kontrasepsi oral

Risiko noninvasif dan invasif kanker serviks telah menunjukkan hubungan dengan kontrasepsi oral. Bagaimanapun, penemuan ini hasilnya tidak selalu konsisten dan tidak semua studi dapat membenarkan perkiraan risiko dengan mengontrol pengaruh kegiatan seksual. Beberapa studi gagal dalam menunjukkan beberapa hubungan dari salah satu studi, bahkan melaporkan proteksi terhadap penyakit yang invasif. Hubungan yang terakhir ini mungkin palsu dan menunjukkan deteksi adanya bias karena peningkatan skrining terhadap pengguna kontrasepsi. Beberapa studi yang lebih lanjut kemudian memerlukan konfirmasi atau menyangkal observasi ini mengenai kontrasepsi oral.²

2.1.4.6. Riwayat kanker serviks pada keluarga

Bila seorang wanita mempunyai saudara kandung atau ibu yang mempunyai kanker serviks, maka ia mempunyai kemungkinan 2-3 kali lebih besar untuk juga mempunyai kanker serviks dibandingkan dengan orang normal. Beberapa peneliti

menduga hal ini berhubungan dengan berkurangnya kemampuan untuk melawan infeksi HPV.²³

2.1.4.7. Berganti-ganti pasangan seksual

Perilaku seksual berupa berganti pasangan seks akan meningkatkan penularan penyakit kelamin. Penyakit yang ditularkan seperti infeksi human papilloma virus (HPV) telah terbukti dapat meningkatkan timbulnya kanker serviks, penis dan vulva. Resiko terkena kanker serviks menjadi 10 kali lipat pada wanita yang mempunyai partner seksual 6 orang atau lebih. Di samping itu, virus herpes simpleks tipe-2 dapat menjadi faktor pendamping.^{18;20}

2.1.4.8. Merokok

Wanita perokok memiliki risiko 2 kali lebih besar terkena kanker serviks dibandingkan dengan wanita yang tidak merokok. Penelitian menunjukkan, lendir serviks pada wanita perokok mengandung nikotin dan zat-zat lainnya yang ada di dalam rokok. Zat-zat tersebut akan menurunkan daya tahan serviks di samping merupakan ko-karsinogen infeksi virus.^{16;17;19}

2.1.4.9. Defisiensi zat gizi

Ada beberapa penelitian yang menyimpulkan bahwa defisiensi asam folat dapat meningkatkan risiko terjadinya displasia ringan dan sedang, serta mungkin juga meningkatkan risiko terjadinya kanker serviks pada wanita yang makanannya rendah beta karoten dan retinol (vitamin A).^{16;19}

2.1.4.10. Trauma kronis pada serviks seperti persalinan, infeksi, dan iritasi menahun.

2.1.4.11. Pemakaian DES (diethylstilbestrol) pada wanita hamil untuk mencegah keguguran (banyak digunakan pada tahun 1940-1970).¹⁷

2.1.4.12. Gangguan sistem kekebalan.

2.1.4.13. Infeksi herpes genitalis atau infeksi klamidia menahun.¹⁴

2.1.4.14. Golongan ekonomi lemah (karena tidak mampu melakukan Pap smear secara rutin)²

2.1.5 Patogenesis dan Patofisiologi

Karsinoma serviks biasa timbul di daerah yang disebut *squamo-columnar junction (SCJ)*, yaitu batas antara epitel yang melapisi ektoserviks (porsio) dan endoserviks kanalis serviks, dimana secara histologik terjadi perubahan dari epitel ektoserviks yaitu epitel skuamosa berlapis dengan epitel endoserviks yaitu epitel kuboid/kolumnar pendek selapis bersilia. Letak SCJ dipengaruhi oleh faktor usia, aktivitas seksual dan paritas. Pada wanita muda SCJ berada di luar ostium uteri eksternum, sedangkan pada wanita berusia di atas 35 tahun SCJ berada di dalam kanalis serviks.²⁶ Oleh karena itu pada wanita muda, SCJ yang berada di luar ostium uteri eksternum ini rentan terhadap faktor luar berupa mutagen yang akan memicu displasia dari SCJ tersebut. Pada wanita dengan aktivitas seksual tinggi, SCJ terletak di ostium eksternum karena trauma atau retraksi otot oleh prostaglandin.²⁷

Pada masa kehidupan wanita terjadi perubahan fisiologis pada epitel serviks; epitel kolumnar akan digantikan oleh epitel skuamosa yang diduga berasal dari cadangan epitel kolumnar. Proses pergantian epitel kolumnar menjadi epitel skuamosa disebut proses metaplasia dan terjadi akibat pengaruh pH vagina yang rendah. Aktivitas metaplasia yang tinggi sering dijumpai pada masa pubertas. Akibat proses metaplasia ini maka secara morfogenetik terdapat 2 SCJ, yaitu SCJ asli dan SCJ baru yang menjadi tempat pertemuan antara epitel skuamosa baru dengan epitel kolumnar. Daerah di antara kedua SCJ ini disebut daerah transformasi.²⁷

Penelitian akhir-akhir ini lebih memfokuskan virus sebagai salah satu faktor penyebab yang penting, terutama virus DNA. Pada proses karsinogenesis asam nukleat virus tersebut dapat bersatu ke dalam gen dan DNA sel tuan rumah sehingga menyebabkan terjadinya mutasi sel.²⁶ Sel yang mengalami mutasi tersebut dapat berkembang menjadi sel displastik sehingga terjadi kelainan epitel yang disebut displasia. Dimulai dari displasia ringan, displasia sedang, displasia berat dan karsinoma *in-situ* dan kemudian berkembang menjadi karsinoma invasif. Tingkat displasia dan karsinoma *in-situ* dikenal juga sebagai tingkat pra-kanker.

Displasia mencakup pengertian berbagai gangguan maturasi epitel skuamosa yang secara sitologik dan histologik berbeda dari epitel normal, tetapi tidak memenuhi persyaratan sel karsinoma.²⁷ Perbedaan derajat displasia didasarkan atas

tebal epitel yang mengalami kelainan dan berat ringannya kelainan pada sel. Sedangkan karsinoma *in-situ* adalah gangguan maturasi epitel skuamosa yang menyerupai karsinoma invasif tetapi membrana basalis masih utuh.²⁸

Klasifikasi terbaru menggunakan istilah *Neoplasia Intraepitel Serviks* (NIS) untuk kedua bentuk displasia dan karsinoma *in-situ*. NIS terdiri dari : 1) NIS 1, untuk displasia ringan; 2) NIS 2, untuk displasia sedang; 3) NIS 3, untuk dysplasia berat dan karsinoma *in-situ*.

Patogenesis NIS dapat dianggap sebagai suatu spektrum penyakit yang dimulai dari displasia ringan (NIS 1), dysplasia sedang (NIS 2), displasia berat dan karsinoma *in-situ* (NIS 3) untuk kemudian berkembang menjadi karsinoma invasif. Beberapa peneliti menemukan bahwa 30-35% NIS mengalami regresi, yang terbanyak berasal dari NIS 1/NIS 2.²⁸ Karena tidak dapat ditentukan lesi mana yang akan berkembang menjadi progresif dan mana yang tidak, maka semua tingkat NIS dianggap potensial menjadi ganas sehingga harus ditatalaksana sebagaimana mestinya.

2.1.6 Klasifikasi dan Staging

2.1.6.1. Sistem Klasifikasi Lesi Prakanker¹

Tabel 2-1. Klasifikasi Lesi Prakanker

Klasifikasi Sitologi (untuk skrining)		Klasifikasi Histologi (untuk diagnosis)	
Pap	Sistem Bethesda	NIS (Neoplasia Intraepitelial Serviks)	Klasifikasi Deskriptif WHO
Kelas I	Normal	Normal	Normal
Kelas II	ASC-US ASC-H	Atipik	Atipik
Kelas III	LSIL	NIS 1 termasuk kondiloma	Koilosis
Kelas III	HSIL	NIS 2	Displasia sedang
Kelas III	HSIL	NIS 3	Displasia berat
Kelas IV	HSIL	NIS 3	Karsinoma in situ
Kelas V	Karsinoma invasif	Karsinoma invasif	Karsinoma invasive

ASC-US : *atypical squamous cell of undetermined significance*

ASC-H : *atypical squamous cell: cannot exclude a high grade squamous epithelial lesion*

LSIL : *Low-grade squamous intraepithelial lesion*

HSIL : *High-grade squamous intraepithelial lesion*

2.1.6.2. Klasifikasi histologik kanker serviks ²⁹

Tabel 2-2. Klasifikasi histologik kanker serviks

WHO 1975	WHO 1994
Karsinoma sel skuamosa <ul style="list-style-type: none"> - Dengan pertandukan - Tipe sel besar tanpa pertandukan - Tipe sel kecil tanpa pertandukan Adenokarsinoma <ul style="list-style-type: none"> - Tipe endoserviks - Tipe endometrioid Karsinoadenoskuamosa (adenoepidermoi) <ul style="list-style-type: none"> - Karsinoma adenoid kistik - Adenokarsinoma - Mesonefroid Tumor mesenkim <ul style="list-style-type: none"> - Karsinoma tidak berdiferensiasi - Tumor metastasis 	Karsinoma sel skuamosa <ul style="list-style-type: none"> - Dengan pertandukan - Tanpa pertandukan - Tipe verukosa - Tipe kondilomatososa - Tipe kapiler - Tipe limfoepitelioma Adenokarsinoma <ul style="list-style-type: none"> - Tipe musinosa - Tipe mesonefrik - Tipe clear cell - Tipe serosa - Tipe endometrioid Karsinoadenoskuamosa <ul style="list-style-type: none"> - Karsinoma <i>glassy cell</i> - Karsinoma sel kecil - Karsinoma adenoid basal - Tumor karsinoid - Karsinoma adenoid kistik Tumor mesenkim <ul style="list-style-type: none"> - Karsinoma tidak berdiferensiasi

Dari seluruh jenis kanker serviks di atas jenis skuamosa merupakan jenis yang paling sering ditemukan, yaitu $\pm 90\%$; adenokarsinoma 5%; sedang jenis lainnya 5%. Karsinoma skuamosa terlihat sebagai jalinan kelompok sel-sel yang berasal dari skuamosa dengan pertandukan atau tidak, dan kadang-kadang tumor sendiri dari sel-sel yang berdiferensiasi buruk atau dari sel-sel yang disebut small cell, berbentuk kumparan atau kecil serta bulat dan batas tumor stroma tidak jelas. Sel ini berasal dari sel basal atau reserved cell. Sedang adenokarsinoma terlihat sebagai sel-sel yang berasal dari epitel torak endoserviks, atau dari kelenjar endoserviks yang mengeluarkan mukus.

2.1.6.3. Sistem *Staging* Kanker ^{30:31}

International Federation of Gynecologists and Obstetricians Staging System for Cervical Cancer (FIGO) pada tahun 2000 menetapkan suatu sistem stadium kanker sebagai berikut:

Tabel 2-3. *Staging* Menurut FIGO

Stadium	Karakteristik
0	Lesi belum menembus membrana basalis
I	Lesi tumor masih terbatas di serviks
IA1	Lesi telah menembus membrana basalis kurang dari 3 mm dengan diameter permukaan tumor <7mm
IA2	Lesi telah menembus membrana basalis > 3 mm tetapi <5mm dengan diameter permukaan tumor <7mm
IB1	Lesi terbatas di serviks dengan ukuran lesi primer <4cm
IB2	Lesi terbatas di serviks dengan ukuran lesi primer >4cm
II	Lesi telah keluar dari serviks (meluas ke parametrium dan sepertiga proksimal vagina)
IIA	Lesi telah meluas ke sepertiga proksimal vagina
IIB	Lesi telah meluas ke parametrium tetapi tidak mencapai dinding panggul
III	Lesi telah keluar dari serviks (menyebar ke parametrium dan atau sepertiga vagina distal)
IIIA	Lesi menyebar ke sepertiga vagina distal
IIIB	Lesi menyebar ke parametrium sampai dinding panggul
IV	Lesi menyebar keluar organ genitalia
IVA	Lesi meluas ke rongga panggul, dan atau menyebar ke mukosa vesika urinaria
IVB	Lesi meluas ke mukosa rektum dan atau meluas ke organ jauh

2.1.7 Diagnosis

2.1.7.1. Gejala dan Tanda

Lesi pra-kanker dan kanker stadium dini biasanya asimtomatik dan hanya dapat terdeteksi dengan pemeriksaan sitologi. Boon dan Suurmeijer melaporkan bahwa sebanyak 76% kasus tidak menunjukkan gejala sama sekali. Jikasadah terjadi kanker akan timbul gejala yang sesuai dengan penyakitnya, yaitu dapat lokal atau tersebar. Gejala yang timbul dapat berupa perdarahan pasca-sanggama atau dapat juga terjadi perdarahan di luar masa haid dan pasca menopause. Jika tumornya besar, dapat terjadi infeksi dan menimbulkan cairan (duh) berbau yang mengalir keluar dari vagina. Bila penyakitnya sudah lanjut, akan timbul nyeri panggul, gejala yang berkaitan dengan kandung kemih dan usus besar.^{32,33} Gejala lain yang timbul dapat berupa gangguan organ yang terkena misalnya otak (nyeri kepala, gangguan kesadaran), paru (sesak atau batuk darah), tulang (nyeri atau patah), hati (nyeri perut kanan atas, kuning, atau pembengkakan), dan lain-lain.³⁴

2.1.7.2. Penegakan Diagnosis

Diagnosis definitive harus didasarkan pada konfirmasi histopatologi dari hasil biopsy lesi sebelum sebelum pemeriksaan dan tatalaksana lebih lanjut dilakukan.¹

2.1.8 Skrining

Sejak 2 dekade terakhir terdapat kemajuan dalam pemahaman tentang riwayat alamiah dan terapi lanjutan dari kanker serviks. Infeksi Human Papiloma Virus (HPV) sekarang telah dikenal sebagai penyebab utama kanker serviks, selain itu sebuah laporan sitologi baru telah mengembangkan diagnosis, penanganan lesi prekanker dan protokol terapi spesifik peningkatan ketahanan pasien dengan penyakit dini dan lanjut. Penelitian terbaru sekarang ini terfokus pada penentuan infeksi menurut tipe HPV onkogenik, penilaian profilaksis dan terapi vaksin serta pengembangan strategi skrining yang berkesinambungan dengan tes HPV dan metode lain berdasarkan sitologi. Hal ini merupakan batu loncatan untuk mengimplementasikan deteksi dini kanker serviks dengan beberapa macam

pemeriksaan seperti tes Pap (*Pap Smear*), Pap net, servikografi, Inspeksi Visual Asetat (IVA), tes HPV, kolposkopi dan sitologi berbasis cairan (*Thin-Layer Pap Smear Preparation*).³⁵

Namun metode yang sekarang ini sering digunakan diantaranya adalah Tes Pap dan (IVA). Tes Pap memiliki sensitivitas 51% dan spesifisitas 98%. Selain itu pemeriksaan *Pap Smear* masih memerlukan penunjang laboratorium sitologi dan dokter ahli patologi yang relatif memerlukan waktu dan biaya besar. Sedangkan IVA memiliki sensitivitas sampai 96% dan spesifisitas 97% untuk program yang dilaksanakan oleh tenaga medis yang terlatih. Hal ini menunjukkan bahwa IVA memiliki sensitivitas yang hampir sama dengan sitologi serviks sehingga dapat menjadi metode skrining yang efektif pada negara berkembang seperti di Indonesia.³⁴

2.1.8.1. Tes IVA

2.1.8.1.1. Definisi

Tes visual dengan menggunakan larutan asam cuka (asam asetat 2%) dan larutan iodium lugol pada serviks dan melihat perubahan warna yang terjadi setelah dilakukan olesan. Tujuannya untuk melihat adanya sel yang mengalami displasia sebagai salah satu metode skrining kanker serviks.²

2.1.8.1.2. Indikasi

Skrining kanker serviks²

2.1.8.1.3. Kontraindikasi

Tidak direkomendasikan pada wanita pasca menopause, karena daerah zona transisional seringkali terletak kanalis servikalis dan tidak tampak dengan pemeriksaan inspekulo.²

2.1.8.1.4. Persiapan dan syarat

2.1.8.1.4.1. Persiapan alat dan bahan^{2;8;11}

- Sabun dan air untuk cuci tangan
- Lampu yang terang untuk melihat serviks
- Spekulum dengan desinfeksi tingkat tinggi

- Sarung tangan sekali pakai atau desinfeksi tingkat tinggi
- Meja ginekologi
- Lidi kapas dan kapas usap
- Asam asetat 3-5% (cuka putih dapat digunakan)
- Larutan klorin 0,5% untuk dekontaminasi instrument dan sarung tangan
- Format pencatatan

2.1.8.1.4.2. Persiapan tindakan²

- Menerangkan prosedur tindakan, bagaimana dikerjakan, dan apa artinya hasil tes positif. Yakinkan bahwa pasien telah memahami dan menandatangani *informed consent*.
- Pemeriksaan inspekulo secara umum meliputi dinding vagina, serviks, dan fornik.

2.1.8.1.5. Teknik / prosedur^{2;8;11}

- Sesuaikan pencahayaan untuk mendapatkan gambaran terbaik dari serviks
- Gunakan lidi kapas untuk membersihkan darah, mucus dan kotoran lain pada serviks
- Identifikasi daerah sambungan skuamo-kolumnar (zona transformasi) dan area di sekitarnya
- Oleskan larutan asam asetat secara merata pada serviks, tunggu 1-2 menit untuk terjadinya perubahan warna. Amati setiap perubahan pada serviks, perhatikan dengan cermat daerah di sekitar zona transformasi.
- Lihat dengan cermat SCJ dan yakinkan area ini dapat semuanya terlihat. Catat bila serviks mudah berdarah. Lihat adanya plak warna putih dan tebal (epitel *acetowhite*) bila menggunakan larutan asam asetat. Bersihkan segala darah dan debris pada saat pemeriksaan.
- Bersihkan sisa larutan asam asetat dengan lidi kapas atau kasa bersih.
- Lepaskan spekulum dengan hati-hati.
- Catat hasil pengamatan, dan gambar denah temuan.

- Hasil tes (positif atau negatif) harus dibahas bersama pasien dan pengobatan harus diberikan setelah konseling, jika diperlukan dan tersedia.

2.1.8.1.6. Komplikasi / efek samping

Tidak ada²

2.1.8.1.7. Interpretasi^{8;11}

Tabel 2-4 Klasifikasi IVA sesuai temuan klinis

Klasifikasi IVA	Temuan Klinis
Hasil Tes-Positif	Plak putih yang tebal atau epitel <i>acetowhite</i> , biasanya dekat SCJ
Hasil Tes-Negatif	Permukaan polos dan halus, berwarna merah jambu, ektropion, polip, servisititis, inflamasi, Nabothian cysts.
Kanker	Massa mirip kembang kol atau bisul

2.1.8.1.8. Kriteria wanita yang dianjurkan untuk menjalani tes

Menjalani tes kanker atau prakanker dianjurkan bagi semua wanita berusia 30 dan 45 tahun. Kanker serviks menempati angka tertinggi di antara wanita berusia 40 hingga 50 tahun, sehingga tes harus dilakukan pada usia dimana lesi prakanker lebih mungkin terdeteksi, biasanya 10 sampai 20 tahun lebih awal. Wanita yang memiliki faktor risiko juga merupakan kelompok yang paling penting untuk mendapat pelayanan tes.

2.1.8.1.9. Waktu untuk menjalani tes

Tes IVA dapat dilakukan kapan saja dalam siklus menstruasi, termasuk saat menstruasi, pada masa kehamilan dan saat asuhan nifas atau paksa keguguran.

Untuk masing-masing hasil akan diberikan beberapa instruksi baik yang sederhana untuk pasien (mis. kunjungan ulang untuk tes IVA setiap 5 tahun) atau isu-isu khusus yang harus dibahas bersama, seperti kapan dan dimana pengobatan yang diberikan, risiko potensial dan manfaat pengobatan, dan kapan perlu merujuk untuk tes tambahan atau pengobatan yang lebih lanjut.

2.1.8.1.10. Penilaian responden

Tes untuk kanker serviks biasanya dilakukan sebagai bagian dari program skrining kesehatan reproduksi atau pelayanan kesehatan primer. Sehingga perlu ditanyakan riwayat singkat kesehatan reproduksinya antara lain:

- Riwayat menstruasi
- Pola perdarahan (mis. paska koitus atau mens tidak teratur)
- Paritas
- Usia pertama kali berhubungan seksual
- Penggunaan alat kontrasepsi

2.1.8.1.11. Manfaat²

- Memenuhi kriteria tes skrining yang baik
- Penilaian ganda untuk sensitifitas dan spesifisitas menunjukkan bahwa tes ini sebanding dengan Pap smear dan HPV atau kolposkopi
- Berpotensi untuk pendekatan kunjungan tunggal
- Tidak memerlukan alat/perawatan selain pasokan asam asetat (cuka), speculum dan sumber cahaya (lampu/senter)
- Dapat dilakukan di semua tingkat sistem pelayanan kesehatan, oleh petugas yang telah dilatih

2.1.8.1.12. Keterbatasan²

- Sedikit penelitian tertulis yang mencatat nilai lebih sebagai tes penapisan yang digunakan dalam skala luas
- Positif palsu dapat membuat sistem rujukan mendapat banyak pasien rujukan (overload)
- Perlu pelatihan berbasis kompetensi untuk memeriksa dan membuat penilaian (*assessment*)

2.1.9 Pencegahan³⁶

Tidak dapat dipungkiri cara terbaik untuk mencegah kanker serviks saat ini adalah dengan screening gynaecological dan jika dibutuhkan dilengkapi dengan *treatment* yang terkait dengan kondisi pra-kanker. Namun demikian, dengan adanya biaya dan rumitnya proses screening dan treatment, cara ini hanya memberikan manfaat yang sedikit di negara-negara yang membutuhkan penanganan. Beberapa hal lain yang dapat dilakukan dalam usaha pencegahan terjadinya kanker serviks antara lain:

2.1.9.1. Vaksin HPV

Sebuah studi menyatakan bahwa kombinasi vaksinasi HPV dan skrining dapat memberikan manfaat yang besar dalam pencegahan penyakit ini. Vaksin HPV dapat berguna dan *cost-effective* untuk mengurangi kejadian kanker serviks dan kondisi pra-kanker, khususnya pada kasus yang ringan. Vaksin HPV yang terdiri dari 2 jenis dapat melindungi tubuh dalam melawan kanker yang disebabkan oleh HPV (tipe 16 dan 18). Salah satu vaksin dapat membantu menangkal timbulnya kutil di daerah genital yang diakibatkan oleh HPV 6 dan 11, juga HPV 16 dan 18. Manfaat tersebut telah diuji pada uji klinis tahap III dan harus dapat diwujudkan dalam waktu dekat. Keyakinan hasil uji klinis tahap III ini menunjukkan bahwa vaksin-vaksin tersebut dapat membantu menangkal infeksi HPV dari tipe-tipe diatas dan mencegah lesi pra-kanker pada wanita yang belum terinfeksi HPV sebelumnya.⁸

2.1.9.2. Penggunaan kondom

Para ahli sebenarnya sudah lama meyakinkannya, tetapi kini mereka punya bukti pendukung bahwa kondom benar-benar mengurangi risiko penularan virus penyebab kutil kelamin (*genital warts*) dan banyak kasus kanker leher rahim. Hasil pengkajian atas 82 orang yang dipublikasikan di *New England Journal of Medicine* memperlihatkan bahwa wanita yang mengaku pasangannya selalu menggunakan kondom saat berhubungan seksual kemungkinannya 70% lebih kecil untuk terkena infeksi human papilloma virus (HPV) disbanding wanita yang pasangannya sangat

jarang (tak sampai 5 persen dari seluruh jumlah hubungan seks) menggunakan kondom. Hasil penelitian memperlihatkan efektivitas penggunaan kondom di Indonesia masih tergolong rendah. Dari survey Demografi Kesehatan Indonesia pada 2003 (BPS-BKKBN) diketahui bahwa ternyata penggunaan kondom pada pasangan usia subur di Negara ini masih sekitar 0,9%.³⁷

2.1.9.3. Sirkumsisi pada pria

Sebuah studi menunjukkan bahwa sirkumsisi pada pria berhubungan dengan penurunan risiko infeksi HPV pada penis dan pada kasus seorang pria dengan riwayat multiple sexual partners, terjadi penurunan risiko kanker serviks pada pasangan wanita mereka yang sekarang.³⁸

2.1.9.4. Tidak merokok

Tembakau mengandung bahan-bahan karsinogen baik yang dihisap sebagai rokok/sigaret atau dikunyah. Asap rokok menghasilkan *polycyclicaromatic hydrocarbon heterocyclic nitrosamines*. Pada wanita perokok konsentrasi nikotin pada getah serviks 56 kali lebih tinggi dibandingkan di dalam serum. Efek langsung bahan-bahan tersebut pada serviks adalah menurunkan status imun lokal sehingga dapat menjadi ko-karsinogen infeksi virus.

2.1.9.5. Nutrisi

Banyak sayur dan buah mengandung bahan-bahan anti-oksidan dan berkhasiat mencegah kanker misalnya alpukat, brokoli, kol, wortel, jeruk, anggur, bawang, bayam, tomat. Dari beberapa penelitian ternyata defisiensi asam folat (*folic acid*), vitamin C, vitamin E, beta karoten/retinol dihubungkan dengan peningkatan risiko kanker serviks. Vitamin E, vitamin C dan beta karoten mempunyai khasiat antioksidan yang kuat. Antioksidan dapat melindungi DNA/RNA terhadap pengaruh buruk radikal bebas yang terbentuk akibat oksidasi karsinogen bahan kimia. Vitamin E banyak terdapat dalam minyak nabati (kedelai, jagung, biji-bijian dan kacang-kacangan). Vitamin C banyak terdapat dalam sayur-sayuran dan buah-buahan.

2.1.10 Prognosis³⁶

Prognosis kanker serviks tergantung dari stadium penyakit. Umumnya, *5-years survival rate* untuk stadium I lebih dari 90%, untuk stadium II 60-80%, stadium III kira - kira 50%, dan untuk stadium IV kurang dari 30%.

2.1.10.1. Stadium 0

100 % penderita dalam stadium ini akan sembuh.

2.1.10.2. Stadium 1

Kanker serviks stadium I sering dibagi menjadi 2, IA dan IB. dari semua wanita yang terdiagnosis pada stadium IA memiliki *5-years survival rate* sebesar 95%. Untuk stadium IB *5-years survival rate* sebesar 70 sampai 90%.

2.1.10.3. Stadium 2

Kanker serviks stadium 2 dibagi menjadi 2, 2A dan 2B. dari semua wanita yang terdiagnosis pada stadium 2A memiliki *5-years survival rate* sebesar 70 - 90%. Untuk stadium 2B *5-years survival rate* sebesar 60 sampai 65%.

2.1.11 Kekambuhan³¹

2.1.11.1. Kekambuhan Lokal

Kekambuhan lokal meliputi kekambuhan di porsio, kekambuhan dipuncak vagina. Kekambuhan lokal pasca pembedahan dapat diterapi dngan pembedahan atau terapi radioterapi. Kekambuhan lokal pascaradioterapi dapat diterapi dengan pembedahan atau terapi radiasi (bila terapi radioterapi yang lalu lebih dari satu tahun yang lalu). Pembedahan histerektomi radikal merupakan salah satu pilihan pada kekambuhan lokal ataupun persisten pada pemberian pengobatan dengan radioterapi. Pembedahan histerektomi radikal pada kekambuhan atau persisten pascaradioterapi mempunyai risiko komplikasi yang cukup besar. Komplikasinya berupa stenosis ureter, fistula baik vesikovaginal ataupun uretero-vaginal dan rekto-vaginal. Kejadian komplikasi ini dapat mendapat mencapai 44%. Dengan demikian pembedahan tersebut sangat menuntut kehati-hatian, karena faktor penyembuhan perprimam nampaknya menjadi kendala utama, sehingga faktor seleksi pasien sangat menentukan.

Kemampuan pasien atau survival rata-rata dengan pembedahan histerektomi radikal pada 44% penderita dengan keadaan residif dapat mencapai 81 bulan dan 53% penderita meninggal dengan rata-rata survival 22 bulan, dan survival 5 tahun 49%.

2.1.11.2. Kekambuhan Sentral

Kekambuhan sentral adalah kekambuhan di uterus dengan atau vesika urinaria, rektum, ataupun parametrium. Kejadian kekambuhan sentral pada 5 tahun pertam berkisar 6,8% pada 10 tahun pascaterapi 7,8% dan pada 20 tahun 9,6%. Hasil terapi yang menderita rekurensi >36 bulan lebih baik jika dibandingkan dengan yang benar <36 bulan. Kekambuhan sentral pascapembedahan dapat diterapi dengan pembedahan (eksenterasi bila memungkinkan) atau terapi radioterapi. Kekambuhan sentral pascaradioterapi dapat diterapi dengan pembedahan (histerektomi radikal atau eksenterasi bila memungkinkan) atau terapi radiasi.

Pembedahan eksenterasi pada kekambuhan dapat menolong pada tertentu, lesi yang tidak mencapai dinding panggul atau lebih jauh merupakan syarat utama keberhasilan pembedahan eksenterasi. Adanya penyebaran atau metastasis tumor ke kelenjar getah bening pelvik dan paraaorta merupakan petunjuk telah lanjutnya proses penyebaran tumor, dan keadaan ini mengindikasikan bahwa pembedahan bukan merupakan terapi pilihan. Analisa terhadap 70% pasien yang dilakukan pembedahan (dilakukan pembedahan eksenterasi) dengan kekambuhan sentral didapatkan angka mortalitas 9% dengan morbiditas pembedahan 44% sedangkan survival 5 tahun sebesar 23%.

2.1.11.3. Kekambuhan Regional

Kekambuhan regional adalah kekambuhan yang meliputi organ genital dan mencapai dinding panggul. Kekambuhan regional pascapembedahan dapat diterapi dengan radioterapi. Kekambuhan regional pascaradioterapi dapat diterapi dengan radioterapi.

2.2. Program *See & Treat*³⁹

See & Treat program adalah metode skrining dan terapi pada kanker serviks yang sangat baik untuk Negara dengan sumber daya terbatas. Tim yang terdiri dari dokter, petugas kesehatan, perawat atau bidan, bekerja sama dalam upaya menemukan secara dini lesi prakanker serviks. Selama kunjungan pada suatu daerah tertentu petugas kesehatan memberikan penyuluhan untuk meningkatkan pengetahuan masyarakat tentang kanker serviks dan hal-hal lain tentang kesehatan reproduksi seperti hubungan seks yang aman, KB, dan penyakit menular seksual. Setelah didata atau diregistrasi wanita dilakukan skrining dengan IVA test (Inspeksi Visual Asetat) atau dengan Tes Pap (sitologi) oleh seorang dokter. Jika ditemukan adanya kelainan maka penderita langsung dilakukan terapi dengan krioterapi saat itu juga.

Tujuan Program *See & Treat* :

1. Meningkatkan cakupan skrining, downstaging dan terapi pada lesi prakanker serviks.
2. Meningkatkan pengetahuan dan kesadaran para wanita tentang kanker serviks dan masalah kesehatan reproduksi lainnya.
3. Menurunkan kejadian hilang dalam penagamatan lanjutan, meningkatkan akses pelayanan kesehatan, dan menekan biaya.

2.2.1. Program *See & Treat* di Indonesia³⁸

Pada bulan oktober 2004 *Female Cancer Programme* memulai program *See & Treat* di Indonesia pada 3 lokasi yaitu di Jakarta, Tasikmalaya (Bandung) dan Bali. Pada program ini dilakukan upaya skrining pada wanita untuk mencari kanker serviks dan lesi prakanker serviks dengan IVA test dan Tes Pap dan saat itu juga dilakukan tindakan krioterapi jika ditemukan kelainan lesi prakanker, sedangkan jika ditemukan kanker akan dirujuk pada pusat pelayanan tersier untuk dilakukan reevaluasi dan dilakukan tindakan jika memang ditemukan kanker serviks.

Program ini adalah untuk meningkatkan kerja sama *Female Cancer Programme* dengan Partner local untuk membentuk metdeyang cukup akurat dan murah dalam upaya skrining, downstaging dan terapi kanker serviks dan untuk

meningkatkan kepedulian dan peningkatan pengetahuan tentang kesehatan produksi. Partner lokal yang dimaksud disini adalah akademisi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran (Bandung), Fakultas Kedokteran Universitas Udayana (Bali), Yayasan Kanker Indonesia (YKI) dan PKK. PKK merupakan organisasi kewanitaan yang mempunyai struktur kuat di Indonesia dari tingkat yang paling rendah di pedesaan, dengan didukung oleh elemen pemerintahan dari tingkat kecamatan, Bupati, Gubernur sampai tingkat Menteri. Organisasi ini sangat mendukung dalam program *See & Treat* di Indonesia.

Tujuan dari program ini diantaranya :

1. Meningkatkan pelayanan kesehatan dalam skrining, *downstaging* dan terapi pada kanker dan lesi prakanker.
2. Merangsang kepedulian dan pendidikan terhadap kanker serviks dan penyakit menular seksual.
3. Membentuk sistem jaringan local dimasa mendatang untuk program imunologi seperti vaksinasi.
4. Pengumpulan data epidemiologis terhadap prevalensi kanker serviks dan prekursornya serta profil dari penderita.
5. Pengumpulan data prevalensi HPV (Human Papiloma Virus).
6. Pengumpulan data imunologis untuk data status imun populasi lokal.