

Jenis Histologik dan Umur pada Kanker Serviks Uteri di Rumah Sakit Kanker "Dharmais"

Bambang Dwipoyono¹, Nasdaldy¹, Soemanadi¹, Sjahrul Sjamsuddin¹, Asri C Adisasmita²

¹Divisi kanker Ginekologi, RS Kanker "Dharmais", Jakarta

²Jurusan Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia, Jakarta

Berbagai penelitian terhadap kanker serviks uteri telah dilakukan, khususnya di negara barat. Dari penelitian tersebut didapatkan adanya variabel-variabel yang kemudian dikenal sebagai faktor-faktor resiko yang kemudian diketahui peranannya terhadap kanker serviks uteri.

Sebagai negara yang terletak di Asia dimana angka kejadian kanker serviks uteri, khususnya pada stadium lanjut masih tinggi dan semakin meningkat, maka pengetahuan terhadap kanker pada umumnya dan kanker serviks uteri pada khususnya haruslah semakin baik.

Untuk mendapatkan angka survival dari penderita kanker serviks uteri dan mengevaluasi faktor prognostik jenis histopatologik, umur pada penderita kanker serviks yang berobat di Rumah Sakit Kanker "Dharmais", Jakarta.

Penelitian ini merupakan penelitian kohort retrospektif dari penderita kanker serviks uteri. Data didapat berdasarkan catatan medik penderita yang berobat di Rumah Sakit Kanker "Dharmais", Jakarta pada tahun 1993/4 - 1997. Tercatat sebanyak 710 kasus tetapi hanya 175 kasus yang dapat dilakukan pemantauan selama 2 tahun. Karsinoma sel skuamosa 128 kasus (73,12%) dan adenokarsinoma (termasuk adenoskuamokarsinoma) 14 kasus (8%), 33 kasus tidak dinyatakan jenis histopatologi sel kankernya).

Dari 175 kasus yang dapat dievaluasi didapatkan jenis histopatologik adenokarsinoma tinggi pada stadium I dan residif juga pada kelompok umur muda (< 40 tahun), perbedaan tidak bermakna ($p = 0,342$ dan $p = 0,396$). Stadium mempengaruhi survival: stadium awal (IA-IIA) 85,2%, stadium lanjut (IIB-IV) 50,4% dan residif 36,7% ($p = 0,001$). Kelompok umur muda (< 40) dan jenis histopatologik yang mengandung kelenjar mempunyai nilai survival 2 tahun yang lebih baik dibandingkan kelompok umur yang lebih tua, jenis histopatologik skuamosa.

Stadium awal (IA-IIA), jenis histopatologik yang mengandung kelenjar dan kelompok umur muda (< 40 tahun) mempunyai angka survival yang lebih baik selama 2 tahun "follow up"

Kata kunci : Stadium, jenis histopatologik, umur, survival

Much research had been done in Western country about Cervical Cancer. From those there are some risk factors been identified and their role to cervical cancer.

Indonesia is located in Asia whereas the incidence of cervical cancer is expected to be high especially advanced stage, its means that knowledge about cancer specifically cervical cancer should be better.

This aim this research is to find survival rate and evaluate prognostic factors such as histopathologic and age of cervical cancer patients that under-treatment at "Dharmais" cancer hospital, Jakarta.

This is a retrospective cohort research, based on medical report of the patient that under-treatment in Dharmais between 1993/4-1997. About 710 cases registered but only 17 cases could be followed up for 2 years. Squamous cell carcinoma 128 cases (73.12%) and adenocarcinoma (included adenosquamous carcinoma) 14 cases (8%), 33 cases not informed.

From 175 cases; adenocarcinoma in young age of stage I and recurrent was high respectively not significantly different ($p=0.32$ and $p=0.396$). The 2 years survival of early stage (IA-IIA) 85.2%, advanced stage (IIB-IV) 50.2% and recurrent 36.7% ($p=0.001$). In young age (< 40 years) and histologic with glandular figures have 2 years survival better than old patient and squamous carcinoma.

Keyword: Stage, histopathologic, age and survival

PENDAHULUAN

Kanker serviks uteri di Rumah Sakit Kanker "Dharmais", berada di urutan kedua setelah kanker payudara untuk kunjungan pasien. Sedangkan esti-

Alamat Korespondensi: dr. Bambang Dwipoyono SpOG, MS. Staf Medik Fungsional Onkologik Ginekologik, RS Kanker Dharmais (Pusat Kanker Nasional). Jl. S. Parman kav 84-86, Slipi, Jakarta 11420, Indonesia. Telp/Faks; 62-21-56943411. Email: bdwipoyono@hotmail.com

masi kejadian kasus baru di Indonesia adalah 80-100 kasus baru per 100.000 penduduk.

Di negara Barat, penelitian faktor prognostik untuk kanker serviks uteri meliputi, stadium klinis, usia penderita, besar tumor, jenis histologi, derajat histologik, metastasis pada kelenjar getah bening, kedalaman invasi, telah dilakukan. Faktor-faktor prognostik tersebut, usia dan jenis histologik merupakan data yang selalu ada. Akan tetapi hubungan keduanya terhadap prognosis penderita masih kontroversial. Sebagian peneliti mengatakan jenis histologik adenokarsinoma dan adenoskuamoskarsinoma mempunyai prognosis yang lebih buruk dibandingkan karsinoma sel skuamosa.^{1,2} Sedangkan peneliti lain pada kedua kelompok tersebut tidak ada perbedaan.³⁻⁵

Penelitian di Asia, khususnya Asia Timur mendapatkan bahwa survival untuk penderita adenokarsinoma serviks dipengaruhi oleh stadium, derajat tumor, ukuran tumor dan keterlibatan kelenjar getah bening, sehingga tindakan bedah radikal lebih baik dibandingkan radiasi pada stadium-stadium awal.⁶

Penelitian ini dilakukan untuk mendapatkan angka survival dari penderita kanker serviks uteri dan melakukan penilaian faktor prognostik yaitu jenis histopatologik, umur pada penderita kanker serviks.

BAHAN DAN CARA KERJA

Dilakukan evaluasi terhadap catatan medik dari penderita kanker serviks uteri yang berobat di Rumah Sakit Kanker "Dharmas" Jakarta sejak 1993/4-1997. Evaluasi mencakup usia penderita, stadium klinis (FIGO), jenis histologik, modalitas pengobatan, dan survival. Hanya kasus yang mempunyai data yang lengkap yang diikutkan dan ternyata untuk evaluasi survival hanya dapat untuk 2 tahun.

Modalitas pengobatan pada dasarnya sangat tergantung pada kasus perkasus. Jenis histologik bukan merupakan pembeda modalitas pengobatan. Stadium IB-IIA pengobatan primer dapat berupa operasi radikal atau radiasi. Dianjurkan untuk memilih jenis pengobatan operasi kecuali didapatkan masalah medik lain, usia tua, atau pasien memilih pengobatan radiasi. Jenis operasi adalah operasi radikal (histerektomi tipe III) dan limfadenektomi pelvik.

Radiasi yang dilakukan adalah berupa radiasi eksternal dengan menggunakan "linear accelerator" dan kemudian diikuti dengan 2 kali radiasi interna. Penderita dengan stadium IIB-IIIB akan dilakukan radiasi lengkap sedangkan stadium IV dilakukan radiasi paliatif. Radiasi juga dilakukan pada pasien pasca operasi yang termasuk kelompok resiko tinggi.

Pada penelitian ini digunakan metoda perhitungan statistik. Estimasi survival dilakukan dengan menggunakan metoda Kaplan-Meier. Selain itu dilakukan analisa multivariat (*cox regression*) untuk variabel stadium, jenis histopatologik dan umur.

HASIL

Sejak tahun 1993/4-1997 diperoleh 710 kasus kanker serviks uteri. Dari hasil evaluasi dokumen medik hanya 175 kasus yang memenuhi kriteria dan dapat dievaluasi selama 2 tahun dengan jenis histologik berupa karsinoma sel skuamosa 128 kasus, (73,14 %) dan adenokarsinoma (termasuk adenoskuamoskarsinoma) 14 kasus (8 %). Tiga puluh tiga kasus tidak dinyatakan histopatologi sel kankernya.

Tabel 1, memperlihatkan distribusi berdasarkan stadium (FIGO), umur dan jenis histopatologik.

Tabel 1. Distribusi stadium (FIGO), umur dan jenis histopatologik

Variabel	N	Skuamosa (%)	Adenokarsinoma (%)	p-value
Stadium (FIGO)				
I	23	19 (82,6)	4 (17,4)	0,342
II	52	48 (92,3)	4 (7,4)	
III	46	43 (93,5)	3 (6,5)	
IV	6	6 (100)	0	
Residif	19	12 (84,2)	3 (15,8)	
Umur (tahun)				
< 40	31	26 (83,9)	5 (16,1)	0,396
40 - 60	80	74 (92,5)	6 (7,5)	
> 60	35	33 (89,2)	4 (10,8)	

Tabel 1 memperlihatkan bahwa terdapat perbedaan proporsi dari stadium dan umur penderita terhadap jenis histopatologi sel kanker, walaupun perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik. Penderita dengan jenis sel adenokarsinoma lebih banyak terdapat pada stadium I dan pada mereka yang mengalami residif, tidak terdapat penderita pada stadium IV yang mempunyai jenis sel ini ($p=0.342$). Bila dilihat dari umur penderita, jenis sel adenokarsinoma lebih banyak didapatkan pada usia lebih muda dari 40 tahun, disusul dengan kelompok penderita berusia lebih dari 60 tahun, dan paling sedikit dijumpai pada kelompok usia 40-60 tahun. Walau demikian, perbedaan tersebut secara statistik tidak bermakna ($p=0.396$). Sedangkan jenis histopatologik skuamos karsinoma kejadiannya meningkat sesuai dengan makin tingginya stadium. Penderita kanker serviks uteri terbanyak adalah dalam kelompok umur 40-60

tahun untuk kedua jenis histopatologik tersebut.

Secara keseluruhan, umur rata-rata kasus karsinoma sel skuamosa $50,8 \pm 11,9$ tahun sedangkan kasus dengan adenokarsinoma adalah $51,4 \pm 14,6$ tahun. Jika dihubungkan dengan stadium maka untuk usia rata-rata pada kelompok stadium I dengan karsinoma sel skuamosa $47,8 \pm 14,8$ tahun sedangkan pada kelompok adenokarsinoma usia rata-rata $48,3 \pm 2,1$ tahun. Stadium II dengan karsinoma sel skuamosa $50,5 \pm 10,7$ tahun sedangkan adenokarsinoma $41,5 \pm 10,5$. Stadium III dengan karsinoma sel skuamosa $53,9 \pm 11,6$ tahun sedangkan adenokarsinoma $62,0 \pm 21,9$ tahun. Stadium IV semua kasus mempunyai jenis histopatologik karsinoma skuamosa. Pada kelompok residif dengan jenis histopatologik karsinoma sel skuamosa $47,9 \pm 13,2$ tahun sedangkan adenokarsinoma $52,7 \pm 17,8$ tahun.

Pada penderita dengan stadium IA-IIA yang mengalami operasi radikal adalah 14 kasus (32,6%) sedangkan radiasi dilakukan pada 29 kasus (67,4%). Jika modalitas pengobatan pada stadium IA-IIA dihubungkan dengan jenis histopatologiknya maka didapatkan kasus dengan jenis histopatologik karsinoma sel skuamosa yang menjalani operasi yaitu 11 kasus (34,4%) dan yang menjalani radiasi 21 kasus (65,6%). Sedangkan kasus dengan jenis histopatologik adenokarsinoma yang menjalani operasi adalah 2 kasus (40%) dan radiasi 3 kasus (60%), tidak ada perbedaan diantara kedua kelompok tipe histopatologik. Didapatkan 2 kasus yang menjalani radiasi pasca operasi karena termasuk di dalam kelompok resiko tinggi.

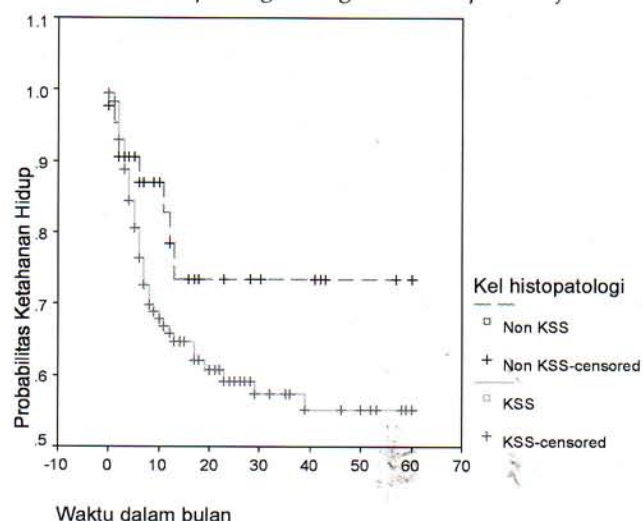
Pada kanker serviks uteri kelompok umur mempunyai pengaruh terhadap pilihan modalitas pengobatan. Penderita kanker serviks stadium IA-IIA dengan kelompok umur <40 tahun didapatkan 3 kasus (37,5%) menjalani operasi dan 5 kasus (62,5%) menjalani radiasi. Pada kelompok umur 40-60 tahun, 10 kasus (45,5%) menjalani operasi dan 12 kasus (54,5%) menjalani radiasi. Sedangkan kelompok >60 tahun, 1 orang (7,7%) menjalani radiasi. Ada perbedaan pilihan modalitas pengobatan pada ketiga kelompok umur tersebut. ($p=0,067$).

Metode yang digunakan untuk mengestimasi survival adalah metode Kaplan-Meier. Terdapat perbedaan survival yang bermakna pada kelompok-kelompok stadium. Survival pada kelompok stadium IA-IIA ($n = 48$) adalah 85,2%, stadium IIB-IVB ($n = 92$) adalah 50,4%, dan kelompok residif ($n = 30$) adalah 36,7% ($p = 0,0001$).

Gambar 1 memperlihatkan estimasi survival selama 2 tahun berdasarkan Kaplan-Meier menunjukkan/mengindikasikan bahwa kasus dengan kompo-

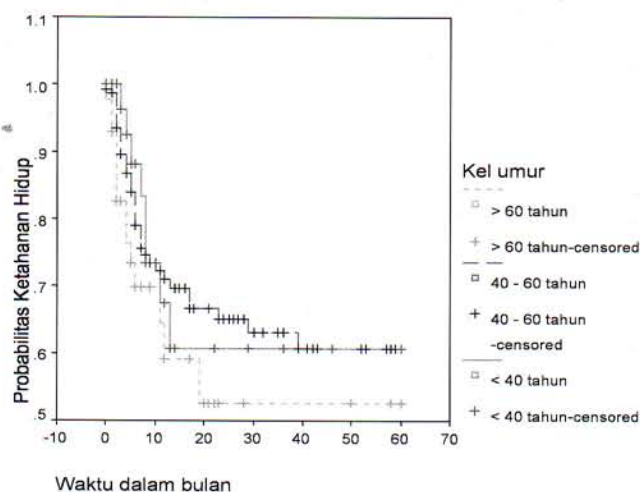
nen kelenjar (adenokarsinoma, adenoskuamo-karsinoma) lebih baik dibandingkan karsinoma skuamosa, yaitu untuk kelompok kelenjar ($n = 15$) adalah 93,3% sedangkan survival kelompok skuamosa ($n = 133$) adalah 57,5% ($p = 0,0815$).

Gambar 1. Kesintasan (survival) kelompok dengan histopatologik dengan dan tanpa kelenjar.



Gambar 2 (menggambarkan bahwa faktor usia juga mempunyai arti (walaupun tidak signifikan) terhadap survival berdasarkan metoda Kaplan-Meier. Untuk kelompok < 40 tahun ($n = 32$) maka nilainya adalah 75%. Untuk kelompok 40-60 tahun ($n = 95$) mempunyai estimasi survival 52,9%, sedangkan kelompok > 60 tahun ($n = 48$) angka survival yang didapatkan 60,8%. Perbedaan usia ini bermakna secara statistik. ($p = 0,2222$).

Gambar 2. Kesintasan (survival) berdasarkan kelompok umur



DISKUSI

Kejadian kanker serviks uteri di Indonesia diperkirakan cukup tinggi, akan tetapi penelitian terhadap kanker serviks masih rendah. Dari literatur didapatkan banyaknya penelitian mengenai gambaran klinis, pengobatan maupun faktor prognosis, akan tetapi dilakukan pada negara barat. Sedangkan penelitian untuk populasi Asia saja masih bersifat sporadik.

Usia penderita rata-rata sekitar 50 tahun saat pertama kali didiagnosis, untuk jenis histopatologik karsinoma sel skuamosa adalah $50,8 \pm 11,9$ tahun sedangkan adenokarsinoma adalah $51,4 \pm 14,6$ tahun. Selain itu kasus-kasus dengan jenis histopatologik adenokarsinoma ditemukan lebih banyak pada kelompok usia muda dan kasus dengan diagnosa residif. Penelitian di Taiwan mendapatkan umur penderita rata ketika pertama kali didiagnosis adalah, untuk jenis histopatologik karsinoma sel skuamosa $52,8 \pm 12,0$ tahun sedangkan adenokarsinoma adalah $50,3 \pm 11,5$ tahun, hal yang sama yaitu jenis histopatologik adenokarsinoma ditemukan pada kelompok usia penderita yang lebih muda (<40 tahun).⁷ Walaupun perbedaan tersebut tidak besar, akan tetapi mungkin disebabkan oleh belum adanya program edukasi dan promosi terhadap kanker serviks uteri sehingga penderita kanker serviks ditemukan pada usia yang lebih muda.

Pemilihan modalitas pengobatan untuk kanker serviks uteri bergantung pada stadium dan kemudian umur. Untuk stadium awal (IA-IIA) sebagai pilihan pertama adalah operasi radikal dan limfadenektomi pelvik. Tindakan operasi ini lebih diutamakan pada penderita dengan usia yang muda karena alasan kemungkinan dapat melakukan preservasi ovarium selain faktor lain. Ternyata dari penelitian ini didapatkan hampir 2 kali (67,4% vs 32,6%) menjalani radiasi dibandingkan operasi. Sedangkan jenis histopatologik bukan merupakan alasan untuk memilih modalitas pengobatan (karsinoma sel skuamosa 34,4%, adenokarsinoma 40%). Selain itu ternyata bahwa kelompok penderita berusia < 40 tahun yang memilih operasi hanya 32,6% dibandingkan yang memilih radiasi (62,5%), Sedangkan kelompok umur 40-60 tahun yang memilih operasi adalah 45% kasus dan yang memilih radiasi 54% kasus. Hal yang dapat menerangkan fenomena ini adalah : penderita datang langsung untuk mendapatkan radiasi tanpa dilakukan evaluasi ulang, tindakan operasi mempunyai efek atau dampak psikologis pada penderita dan kemungkinan lain adalah pemilihan sampel yang tidak adekuat.

Tabel 2. Angka survival 2 tahun terhadap kelompok umur pada kelompok stadium (karsinoma sel skuamosa dan adenokarsinoma)

Stadium (FIGO)/kelp.umur	Angka survival 2 tahun		
	N	(%)	p (log-rank test)
Stadium IA-IIA			
< 40	8	100	0,5983
40 - 60	26	76,9	
> 60	14	92,9	
Stadium IIB-IVB			
< 40	16	50	0,9851
40 - 60	52	50,6	
> 60	24	50	
Residif			
< 40	6	83,3	0,0751
40 - 60	17	23,5	
> 60	7	28,6	

Pada penelitian sebelumnya kami mendapatkan angka survival selama 2 tahun adalah untuk stadium awal (IA-IIA) 85,2%, stadium lanjut (IIB-IV) 50,4% dan residif 36,7%.⁸ Penelitian ini mendapatkan bahwa dengan tidak melihat jenis histologiknya (karsinoma sel skuamosa ataupun adeno/adenoskuamo-karsinoma) ternyata kelompok umur muda (<40 tahun) berpengaruh pada stadium awal dan residif, yaitu pada kelompok umur yang muda mempunyai survival 2 tahun yang lebih baik, tetapi tidak pada stadium lanjut.

Hasil tersebut berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh di negara barat dengan kesimpulan bahwa penderita kanker serviks uteri pada usia muda mempunyai prognosis yang lebih buruk. Rutledge, dkk membandingkan penderita yang berusia < 35 tahun dan usia > 35 tahun, sedangkan Serur, dkk membandingkan penderita dengan berusia < 50 dan yang berusia 50-69 tahun, keduanya dengan jenis histopatologik karsinoma sel skuamosa.^{9,10} Tetapi penelitian yang dilakukan oleh Chen, dkk mendapatkan hal yang sama.⁷

Tabel 3. Analisa multivariat (Cox regression) dari stadium, jenis histologik, umur terhadap survival.

Variabel	Crude RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)
Stadium		
IA-IIA	1,00	1,00
IIB-IVB	4,45 (1,73 - 11,46)	4,09 (1,43 - 11,74)
Residif	11,66 (4,33 - 31,43)	15,02 (4,58 - 49,26)
Jenis Histologik		
Skuamosa	1,00	1,00
Adeno	0,20 (0,03-1,49)	0,19 (0,03 - 1,45)
Kelompok umur		
< 40	1,00	1,00
40 - 60	2,12 (0,89 - 5,05)	2,13 (0,85 - 5,36)
> 60	1,83 (0,71 - 4,72)	2,01 (0,70 - 5,83)

Hasil analisa dengan cox-regression terlihat bahwa penderita kanker serviks stadium lanjut mempunyai resiko lebih dari 4 kali dan lebih dari 10 kali pada penderita residif untuk mengalami kematian dibandingkan dengan mereka yang berada dalam stadium awal. Resiko itu menetap setelah dilakukan pengontrolan terhadap jenis histopatologik dan umur.

Penelitian ini juga membuktikan bahwa stadium awal penyakit dan kelompok umur muda akan memberikan prognosis yang lebih baik.

Hanya saja yang sedikit berbeda adalah jenis histologik adeno/adenoskuamo-karsinoma mempunyai nilai protektif yang lebih baik dibandingkan jenis histologik skuamokarsinoma. Penelitian di Barat mendapatkan pada jenis histologik skuamosa mempunyai prognosis yang lebih baik atau tidak ada perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok jenis histologik. Kemungkinan yang bisa menerangkan adalah bias seleksi tidak dapat dihilangkan karena ini merupakan penelitian retrospektif.

Rujukan :

- Hopkins MP, Morley GW. A Comparison of Adenocarcinoma and Squamous cell carcinoma of the Cervix. *Obstet Gynecol* 77:912-917, 1991
- Eifel PJ, Burke TW, Morris M, Smith T. Adenocarcinoma as an independent risk factor for recurrence in patients with stage IB cervical carcinoma. *Gynecologic Oncology* 59:38-44, 1995
- Anton-Culver H, Bloss JD, Bringman D, Lee-Feldstein A, DiSaia P, Manetta A. Comparison of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix : A population based epidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol* 166:1507-1514, 1992
- Harrison TA, Uwe-Sevin B, Koechli O, Nguyen HN, Averette HE, Penalver M, Donato DM, Nadjji M. Adenosquamous carcinoma of the cervix : Prognosis in early stage disease treated by radical hysterectomy. *Gynecologic Oncology* 50:310-315, 1993
- Look KY, Brunetto VL, Clarke-Pearson DL, et all. An Analysis of Cell Type in Patients with Surgically Staged Stage IB Carcinoma of the Cervix : A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology* 63:304-311, 1996
- Chen RJ, Chang DY, Yen ML, Lee EF, Huang SC, Chow SN, Hsieh CY. Prognostic factors of primary adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecologic Oncology* 69:157-164, 1998
- Chen RJ, Lin YH, Chen CA, Huang SC, Chow SN, Hsieh CY. Influence of Histologic Type and Age on Survival Rates for Invasive Cervical Cancer in Taiwan. *Gynecologic Oncology* 73:184-190, 1999
- Dwipayono B, Adisasmita A. Survival rate of Cervical cancer patients using surgical procedure vs radiotherapy. *ACOS*
- Rutledge FN, Mitchell MF, Munsell M, Bass S, McGuffe V, Atkinson EN. Youth as prognostic factor in carcinoma of the cervix: a matched analysis. *Gynecologic oncology* 44:123-130, 1992
- Serur E, Fruchter RG, Maiman M, McGuire J, Arrasrtia CD, Gibbon D. Age, substance abuse, and survival of patients with cervical carcinoma. *Cancer* 75:2530-2538, 1995

Dipresentasikan pada acara "KOGI 2000",
di BALI tanggal 2-5 Juli 2000