

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Kanker serviks yang merupakan tumor solid, *reoxygenation* sangat menentukan respon radiasi. Teknik pencitraan fungsional dengan Ultrasonography (USG) Doppler menampilkan perfusi pada mikrosirkulasi lesi yang menggambarkan status oksigenasi secara *invivo*. Sehingga perlu dilakukan penelitian mencari hubungan antara gambaran spektral Doppler USG transrektal *Pulse Wave* Doppler dengan respon klinis terapi radiasi eksternal pada kanker serviks stadium lokal lanjut (IIB-IVA)

**Metode:** Menggunakan metode *Prepost Design* secara prospektif, dilakukan pemeriksaan *Pulse wave* Doppler menggunakan probe transrektal pada pasien kanker serviks stadium IIB-IVA. Pada pasien dilakukan pengukuran ukuran tumor secara ultrasonografi dan klinis sebagai ukuran awal tumor untuk menilai respon radiasi. Jumlah sampel adalah 50 untuk kelompok dengan hasil spektral Doppler baik dan buruk, yang dilakukan terapi radiasi eksternal dan dilakukan pengukuran masa kembali secara USG dan klinis untuk menentukan kriteria respon terapi.

**Hasil:** Kelompok respon klinis buruk sebanyak 9 (75.0%) memiliki spektral vaskularisasi buruk dan sebanyak 3 (25.0%) memiliki spektral vaskularisasi baik sedangkan untuk respon klinis baik sebanyak 19(41.3%) memiliki spektral vaskularisasi buruk dan sebanyak 27 (58.7%) memiliki spektral vaskularisasi baik. Pada analisis dengan uji exact Fisher ditemukan hubungan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) antara gambaran spektral PW Doppler transrektal dengan respon klinis terapi radiasi eksternal pada kanker serviks stadium IIB-IVA dengan nilai *Relative Risk* (RR) 3.214 kali

**Kesimpulan:** Terdapat hubungan yang bermakna antara gambaran spektral Doppler dengan respon klinis terapi radiasi eksternal pada kanker serviks stadium IIB-IVA.

**Kata kunci:** Kanker serviks; Spectral Pulse wave Doppler; Respon klinis

## ABSTRACT

**Background:** In cervical cancer which is a solid tumor, reoxygenation greatly determines the radiation response. The functional imaging technique with Ultrasonography (USG) Doppler displays perfusion on the microcirculation of the lesions depicting the oxygenation status *invivo*. A research is needed to assess the clinical response of radiation therapy to cervical cancer using Doppler ultrasound. To examine the relationship between Doppler spectral ultrasound images of Transrectal Pulse Wave Doppler with the clinical response of external radiation therapy for locally advanced cervical cancer (IIB-IVA)

**Method:** Using prospective pre-post design, performed trans rectal pulse wave Doppler for 50 patient of cervical cancer stage IIB-IVA before external radiation therapy. Then clinical therapy response was measure based on tumor size before and after treatment using clinical and ultrasound measurement.

**Results:** Bad clinical response group is 9 (75.0%) patient had poor spectral vascularization and as many as 3 (25.0%) had good spectral vascularaization, while for good clinical response 19 (41.3%) had bad vascularization spectral and 27 (58.7%) had good spectral vascularization. From Fisher exact test found a significant relationship ( $p < 0.05$ ) between the spectral images of transrectal PW Doppler with the clinical response of external radiation therapy in stage IIB-IVA cervical cancer, with the value of Relative Risk (RR) is 3,214 times

**Conclusion:** There is a significant relationship between Doppler spectral images and the clinical response of external radiation therapy in stage IIB-IVA cervical cancer.

**Keywords:** Cervical cancer; Spectral Pulse wave Doppler; Clinical response

## **KATA PENGANTAR**

Bismillaahirrahmaanirrahiim,

Assalaamu' alaikum warahmatullaahi wabarakaatuh

Alhamdulillah, segala puji dan syukur yang tiada hentinya penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT yang atas perkenanNya, tuntunan, dan ridhaNya telah melimpahkan kekuatan, hidayah, dan nikmat sehat serta ketabahan sehingga memungkinkan penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan Tesis ini.

Penulis sangat menyadari bahwa apa yang telah dicapai hingga saat ini tidak terlepas dari keterlibatan banyak pihak, oleh karena itu pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada semua pihak yang telah membantu hingga selesainya pendidikan dan tesis ini.

Pertama-tama kepada Prof. Dr.med Tri Hanggono Achmad, dr. selaku Rektor Universitas Padjadjaran, Yoni Fuadah Syukriani dr., SpF., DFM sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Ayi Djembarsari, dr., MARS sebagai Direktur Utama RSUP Dr. Hasan Sadikin, yang telah mengizinkan penulis mengikuti dan menyelesaikan pendidikan Konsultan Onkologi Ginekologi di lingkungan Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran, dan di lingkungan RSUP Dr. Hasan Sadikin.

Penulis menyampaikan pula rasa hormat dan terima kasih sebesar-besarnya kepada Dr. Wiryawan Permadi, dr., SpOG(K) sebagai Kepala Departemen Obstetri dan Ginekologi FK Unpad/RSHS, beserta seluruh staf yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk dapat menimba ilmu di Departemen Obstetri dan Ginekologi FK Unpad/RSHS Bandung.

Kepada Dr. Supriadi Gandamihardja, dr., SpOG(K) selaku Ketua Divisi Onkologi Ginekologi FKUP-RSUP Dr. Hasan Sadikin, terdahulu, dan Dr. Maringan D. L. Tobing, SPOG(K), MKes. Ketua Divisi Onkologi Ginekologi FKUP-RSUP Dr. Hasan Sadikin, yang telah meluangkan waktunya dalam

membimbing, memberikan arahan dan memberikan ilmu serta ketrampilan operasi selama pendidikan konsultan, penulis dan keluarga mengucapkan terima kasih.

Kepada Prof. Herman Susanto, dr., SpOG(K) selaku Koordinator Program Studi Konsultan Onkologi Ginekologi FKUP-RSUP Dr. Hasan Sadikin, yang telah menerima, mengarahkan, memberikan kesempatan, selalu memberi dukungan dan bimbingan ilmu serta ketrampilan selama mengikuti pendidikan konsultan, penulis dan keluarga mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya.

Kepada Dr. Supriadi Gandamihardja, dr., SpOG(K) yang telah membimbing ilmu dan ketrampilan operasi, memberikan nasihat dan dukungan serta selalu meluangkan waktu untuk berdiskusi selama pendidikan, penulis ucapkan terima kasih.

Kepada Dodi Suardi, dr., SpOG(K) sebagai pembimbing pertama yang telah memberikan bimbingannya kepada penulis, baik dalam ilmu ataupun ketrampilan operasi, penulis dan keluarga ucapkan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya atas semua bimbingan ilmu pengetahuan dan ketrampilan yang diberikan.

Kepada Dr. Maringan D. L. Tobing, SPOG(K), MKes. selaku pembimbing kedua tesis, yang telah menyediakan waktunya dalam membimbing, memberikan arahan dalam penulisan, memberikan ilmu pengetahuan dan ketrampilan operasi, meluangkan waktu untuk berdiskusi, penulis dan keluarga mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya.

Kepada Dr. Yudi Mulyana Hidayat, dr., SpOG(K) yang telah membimbing ilmu dan ketrampilan operasi termasuk laparoscopi, memberikan nasihat dan dukungan serta selalu meluangkan waktu untuk berdiskusi selama pendidikan, penulis ucapkan terima kasih

Kepada Ali Budi Harsono, dr., SpOG(K) yang telah membimbing ilmu dan ketrampilan operasi, memberikan nasihat dan dukungan serta selalu meluangkan waktu untuk berdiskusi selama pendidikan, penulis ucapkan terima kasih.

Kepada Gatot N.A. Winarno, dr., SpOG(K), MKes. selaku Sekretaris Program Studi Konsultan Onkologi Ginekologi FKUP-RSUP Dr. Hasan Sadikin yang senantiasa memberikan dorongan dan semangat, meluangkan waktu untuk mengarahkan, membimbing ilmu dan ketrampilan selama mengikuti pendidikan, penulis dan keluarga mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya.

Kepada Siti Salima, dr., SpOG(K), yang senantiasa memberikan dorongan dan semangat, meluangkan waktu untuk mengarahkan, membimbing ilmu dan ketrampilan selama mengikuti pendidikan, penulis dan keluarga mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya.

Kepada Andi Kurniadi, dr., SpOG(K), M.Kes yang senantiasa memberikan dorongan dan semangat, meluangkan waktu untuk mengarahkan, membimbing ilmu dan ketrampilan selama mengikuti pendidikan, penulis dan keluarga mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya

Kepada Nurvita Trianasari, SSi, MStat. yang telah membantu penulis dalam bidang analisis statistik pada tesis ini, penulis sampaikan ucapan terima kasih.

Kepada seluruh guru-guru, staf di Bagian Patologi Anatomi, Radioterapi, Radiologi, Kedokteran Nuklir, Bedah Onkologi, Bedah Vaskular, Bedah Digestif, Bedah Urologi dan Hemato Onkologi yang telah memberikan kesempatan dan bimbingan untuk belajar di bagian masing-masing di RSUP Dr. Hasan Sadikin penulis ucapkan terima kasih.

Penulis dan keluarga mengucapkan terima kasih kepada teman-teman trainee pendidikan Konsultan Onkologi Ginekologi FKUP-RSUP Dr. Hasan Sadikin; Riza Rivani, dr.,SpOG(K), Patiyus Agustiansyah,dr.,SpOG(K), Laurens David Paulus,dr.,SpOG(K), I Made Widyalaksana Mahayasa,dr.,SpOG(K), Andi Kurniadi, SpOG (K), M.Kes, Dwi Faradina, dr., SpOG, M(OG), Yudi Andriansyah, dr., SpOG, Adityono, dr., SpOG, Syamel Muhammad, dr.,SpOG, I Gde Sastra Winata,dr.,SpOG.,MBiomed, Alexy Oktoman DJohansjah, dr.,SpOG.,MKes.,MARS dan Taufik Hidayat, dr.,SpOG atas kerjasama dan kekeluargaan yang baik selama pendidikan, serta kepada semua peserta PPDS Obstetri dan Ginekologi, penulis ucapkan terima kasih atas kerjasama yang baik

dengan penuh toleransi dan kebersamaan. Semoga Allah SWT Yang Maha Penyayang tetap mencurahkan rahmat dan kebaikan bagi kita semua.

Kepada rekan-rekan bidan, paramedis, staf sekretariat, dan seluruh keluarga besar bagian Obstetri dan Ginekologi FK Unpad/RSHS, penulis sampaikan terima kasih atas kerjasama, bantuan dan pengertiannya selama masa pendidikan.

Kepada staf Sekretariat Divisi Onkologi Ginekologi penulis ucapkan terima kasih atas bantuan yang diberikan selama ini, yang telah membantu melancarkan proses pendidikan penulis.

Dari lubuk hati yang paling dalam penulis menyampaikan ungkapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada istri tercinta Restu Susanti, dr, SpS, M.Biomed atas cinta kasih, dorongan semangat, pengorbanan, kesabaran dan doa yang diberikan selama menjalani pendidikan, suka dan duka yang dialami selama ini, kita syukuri sebagai ujian, nikmat dan karunia dari Sang Pencipta. Semoga semua pengorbanan yang diberikan bermanfaat dan menjadi kenangan dalam mewujudkan cita-cita kita keluarga kecil kita.

Kepada putraku, Faith Kinza Muhammad, yang senantiasa menjadi inspirasi, memberi semangat dan limpahan kasih sayang serta dukungan dan kesabaran sehingga penulis dapat menyelesaikan jenjang pendidikan ini.

Terima kasih sebesar-besarnya untuk Ayahanda tercinta. Syamsul Bahri, dr, atas semua yang diberikan kepada penulis bimbingan, pengajaran, cinta kasih dan doa yang tak hentinya dari masa anak-anak sampai saat ini. Kepada Ibunda tercinta Elda Bahar, Apt. terima kasih atas dukungan, kasih sayang dan doa yang diberikan, sehingga penulis diperkenankan-Nya menyelesaikan jenjang pendidikan ini. Terimakasih yang sebesar-besarnya untuk Ayah dan Ibu mertua Darlizar dan Suherna atas dukungan, kasih sayang dan doa yang diberikan, sehingga penulis diperkenankan-Nya menyelesaikan jenjang pendidikan ini

Kepada adik penulis, Elsa Ekaputri dan Esfi Triana penulis dan keluarga mengucapkan terima kasih atas dukungan, perhatian dan doanya selama penulis menjalani pendidikan.

Terima kasih pula untuk semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah memberikan dukungan, motivasi selama pendidikan dan penyelesaian tesis ini. Akhir kata, penulis memanjatkan puji syukur kepada Alloh SWT Yang Maha Pengasih karena hanya dengan seizin dan pertolongan-Nya maka tesis ini dapat diselesaikan.

Bandung, 28 September 2017

Syamel Muhammad

# DAFTAR ISI

## **Bab I: Pendahuluan**

I.1. Latar Belakang .....	1
I.2. Rumusan Masalah .....	6
I.3. Tujuan Penelitian .....	7
I.4. Kegunaan Penelitian .....	7

## **Bab II: Kajian Pustaka, Kerangka Pemikiran dan Hipotesis**

II.1. Kajian Pustaka .....	9
II.1.1. Kanker Serviks .....	9
a. Faktor Risiko .....	9
b. Klasifikasi Histopatologi .....	10
c. Etiologi dan Patogenesis .....	11
d. Stadium .....	14
e. Penatalaksanaan .....	15
f. Faktor Prognosis .....	17
II.1.2. Terapi Radiasi .....	18
a. Radiobiologi Sel Kanker .....	18
b. Fraksinasi .....	23
c. Rasio Terapeutik .....	28
d. Efek Radiasi terhadap Jaringan Normal .....	28
e. Jenis Radiasi pada Pengobatan Kanker .....	30
f. Tujuan Terapi Radiasi .....	39
g. Terapi Radiasi pada Kanker Serviks .....	43
h. Penilaian Respon Terapi Radiasi .....	44
II.1.3. Pemeriksaan Ultrasonografi Doppler pada Kanker Serviks .....	48
a. Prinsip Neovaskularisasi pada Kanker .....	48
b. Pemeriksaan Doppler pada Kanker Serviks .....	50
II.2. Kerangka Pemikiran .....	60
II.3. Premis Penelitian .....	62
II.4. Hipotesis Penelitian .....	62



### **Bab III: Metode Penelitian**

III.1. Subjek Penelitian .....	63
III.1.1. Populasi Sasaran .....	63
III.1.2. Populasi Terjangkau .....	63
III.1.3. Cara Pemilihan dan Besar Sampel .....	63
III.1.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	64
III.2. Metodologi Penelitian .....	65
III.2.1. Rancangan Penelitian .....	65
III.2.2. Variabel Penelitian .....	65
III.2.3. Definisi Operasional .....	66
III.2.4. Tempat dan Waktu Penelitian .....	69
III.2.5. Tata Kerja dan Teknis Pelaksanaan Penelitian .....	69
III.2.6. Alur Penelitian .....	71
III.3. Analisa Data .....	72
III.4. Aspek Etik Penelitian .....	72
III.5. Tabel Penelitian .....	74

### **Bab IV: Hasil Penelitian dan Pembahasan**

IV.1. Hasil Penelitian .....	75
IV.1.1. Karakteristik Subjek Penelitian .....	75
IV.1.2. Analisis Univariat .....	76
IV.1.3. Analisis Bivariat .....	78
IV.2. Pengujian Hipotesis .....	81
IV.3. Pembahasan .....	82

### **Bab V: Simpulan dan Saran**

V.1. Simpulan .....	89
V.2. Saran .....	90

<b>Daftar Pustaka</b> .....	91
-----------------------------	----

Lampiran 1: Rencana Kerja Penelitian .....	95
Lampiran 2: Anggaran Pembiayaan .....	96
Lampiran 3: Formulir Informed Consent .....	97
Lampiran 4: Formulir Penelitian .....	98
Lampiran 5: Data Pemeriksaan .....	100
Lampiran 6: Tabel Data Dasar Penelitian .....	101
Lampiran 7: Pengolahan Data .....	105
Lampiran 8: Hasil Pemeriksaan USG .....	157

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1: Patogenesis Kanker Serviks .....	13
Gambar 2.2: Pembentukan Dimer Timin .....	19
Gambar 2.3: Lesi DNA.....	22
Gambar 2.4: Putusnya rantai, Random fusi dan mutasi akibat radiasi .....	23
Gambar 2.5: Hubungan antara dosis radiasi dan fraksi survival dari sel yang diradiasi dengan dosis tunggal atau dalam fraksi .....	24
Gambar 2.6: Kurva Survival sel dalam keadaan kaya oksigen dan hipoksia .....	27
Gambar 2.7: Rasio terapeutik .....	28
Gambar 2.8: Diagram akselerator linear .....	33
Gambar 2.9: Target volume radiasi .....	35
Gambar 2.10: Aplikator Fletcher-Suit-Delclos .....	37
Gambar 2.11: Tandem intrauteri dan vaginal kolpostat .....	37
Gambar 2.12: Pandangan anterior-posterior dan lateral dari sistem aplikator Fletcher-Suit-Delclos yang diisi dengan $^{137}\text{Cs}$ .....	38
Gambar 2.13: Pemeriksaan Doppler pada Kanker Serviks .....	51
Gambar 2.14: Perhitungan Doppler dan koreksi sudut transduser .....	53
Gambar 2.15: Continuous Wave-Doppler dan Pulsed Wave-Doppler .....	54
Gambar 2.16: Gelombang dan Indeks Doppler .....	54
Gambar 2.17: Kerangka Pemikiran .....	61

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1: Stadium Kanker Serviks (FIGO 2000).....	15
Tabel 2.2: Kriteria RECIST 1.1 .....	45
Tabel 2.3: Beberapa Penelitian Biomarker Radio Resistensi Kanker Servik ...	46
Tabel 2.4: Pemeriksaan Imaging pada Kanker Serviks .....	47
Tabel 4.1: Karakteristik Subjek Penelitian .....	76
Tabel 4.2: Analisis Univariat Subjek Penelitian .....	77
Tabel 4.3: Analisis Bivariat Pengaruh Radiasi terhadap ukuran klinis tumor dengan uji Wilcoxon .....	78
Tabel 4.4: Analisis Bivariat Pengaruh Radiasi terhadap Volume tumor secara USG dengan uji Wilcoxon .....	79
Tabel 4.5: Analisis Bivariat Hubungan Gambaran spectral Doppler dengan Respon Klinis Terapi Radiasi Eksternal .....	79
Tabel 4.6: Analisis Multivariat dengan regresi Logistik .....	80
Tabel 4.7: Analisis Regresi Logistik Dua Langkah .....	81

## DAFTAR SINGKATAN

3DPD: *Three-dimensional Pulsed Wave Doppler*  
ADCA: *adenocarcinoma*  
ADS: *adenosquamous carcinoma*  
CI: *Confidence Interval*  
CR: *Complete Response*  
CT: *Computerized Tomography*  
CTV: *Clinical Target Volume*  
CW: *Continuous Wave*  
DNA: *Deoxyribonucleic Acid*  
FI: *Flow Index*  
FIGO: *International Federation of Obstetricians and Gynecologists*  
GTV: *Gross target volume*  
HDR: *High dose-rate*  
HIV: *Human Immunodeficiency Virus*  
HPV: *Human Papiloma Virus*  
IARC: *International Agency for Research on Cancer*  
MRI: *Magnetic Resonance Imaging*  
OER: *oxygen enhancement ratio*  
PI: *Pulsatilitas Indeks*  
PR: *Partial Response*  
PSV: *Peak Systolic Velocity*  
PTV: *Planning Target Volume*  
PW: *Pulsed Wave*  
RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*  
RR: *Relative Risk*  
RI: *Resistensi Indeks*  
SCC: *squamous cell carcinoma*  
TVCD: *Transvaginal Color Doppler Sonography*  
TVPD: *Transvaginal Power Doppler*  
USG-TA: *Ultrasonography Transabdominal*  
USG-TV: *Ultrasonography Transvaginal*  
USG: *Ultrasonography*  
VEGF: *Vascular Endothelial Growth Factor*  
VFI: *Vascularization Flow Index*  
VI: *Vascularization Index*  
WHO: *World Health Organization*

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **I.1. Latar Belakang**

Kanker serviks adalah keganasan yang terjadi pada serviks atau leher rahim. Di dunia terdapat 2,716 miliar wanita usia  $\geq 15$  tahun yang berisiko terkena kanker serviks dan setiap tahun terdapat 527.624 perempuan didiagnosis menderita kanker serviks serta 265.672 meninggal akibat penyakit tersebut. Kanker serviks adalah kanker paling sering ke-4 pada perempuan di dunia dan merupakan kanker terbanyak ke-2 pada wanita usia 15 sampai 44 tahun di dunia.<sup>1,</sup>

2

Tahun 2012 di Indonesia diperkirakan terdapat 20.928 kasus kanker serviks baru, dan saat ini kanker serviks merupakan kanker terbanyak ke-2 pada perempuan di Indonesia. Data dari tiga belas pusat patologi di Indonesia menunjukkan bahwa kanker serviks memiliki insiden tertinggi di antara semua kanker (23,43% dari 10 kanker yang paling umum di antara pria dan wanita; 31,0% dari 10 kanker paling umum di kalangan wanita). Data dari berbagai rumah sakit akademik pada tahun 2007 menunjukkan bahwa kanker serviks adalah keganasan ginekologi yang paling umum diikuti oleh kanker ovarium, rahim, vulva, dan vagina.<sup>3</sup>

Kanker serviks merupakan penyebab kematian kedua terbanyak pada perempuan, dengan angka kematian yang tinggi (59%) terjadi di negara berkembang termasuk Indonesia. Tingginya kejadian penyakit ini di negara berkembang dikarenakan banyaknya faktor risiko dan belum luasnya cakupan

upaya deteksi dini kanker serviks, sehingga penderita datang pada stadium lanjut, dan membutuhkan penatalaksanaan yang lebih kompleks.<sup>1, 2, 4</sup>

Penatalaksanaan kanker serviks pada stadium IA-IIA adalah dengan cara operasi, sedangkan radiasi dilakukan pada semua stadium yang masih terlokalisir di panggul (stadium IIB-IVA). Radiasi merupakan pengobatan utama bagi wanita dengan kanker serviks stadium IIB-IVA dan diberikan sebagai terapi tambahan untuk mengurangi risiko kekambuhan lokal setelah operasi pada pasien dengan risiko tinggi.<sup>3, 5</sup>

Pada kanker serviks stadium lokal lanjut (IIB-IVA), kontrol lokal tetap menjadi masalah utama, dengan angka kekambuhan lokal 60-70%, dan angka harapan hidup 5 tahunnya adalah masing-masing 40-50% dan 5-15% untuk stadium III dan IV.<sup>4, 6-9</sup>

Kegagalan terapi radiasi terjadi karena radioresistensi pada tumor stadium IIB-III. Dosis tinggi 85 Gy memiliki angka kegagalan lokal 35-50%, sehingga radioresistensi adalah masalah klinis yang penting dalam pengelolaan kanker serviks. Sementara Radiasi memiliki efek yang cukup berat terhadap jaringan sekitarnya. Kerusakan radiasi pada jaringan normal tergantung beberapa faktor termasuk dosis radiasi, organ, volume jaringan dan pembelahan sel yang terkena radiasi. Jaringan dengan laju *turnover* yang tinggi menunjukkan kerusakan jaringan segera setelah paparan.<sup>3, 10, 11 6-8, 12</sup>

Respon terhadap radiasi pada kanker serviks penting untuk diprediksi. Terdapat empat faktor klasik respon radiasi yang dikenal sebagai "the Four R of radiobiology" yaitu *repair, repopulation, redistribution* dan *reoxygenation*.<sup>2, 13, 14</sup>

Pada kanker serviks yang merupakan tumor solid, *reoxygenation* sangat menentukan respon radiasi, sel tumor yang selamat pada saat radiasi cenderung berada dalam keadaan hipoksia sehingga kurang baik untuk terapi radiasi. Sensitivitas sel yang mengandung banyak oksigen memiliki respon radiasi ionisasi hampir tiga kali lipat dibandingkan sel dengan kondisi kurang oksigen.<sup>2</sup>

Metode untuk menentukan oksigenasi jaringan adalah dengan penggunaan elektrode oksigen dan pencitraan fungsional. Penggunaan elektrode oksigen dianggap sebagai baku emas karena mampu mengukur oksigenasi jaringan secara langsung, namun penggunaannya masih terbatas karena sifatnya yang invasif dan keterbatasan alat.<sup>15-25</sup>

Teknik pencitraan fungsional dengan Ultrasonography (USG) Doppler menampilkan perfusi pada mikrosirkulasi lesi yang menggambarkan status oksigenasi secara *invivo*. Teknik penilaian kepadatan pembuluh darah secara histologis adalah baku emas untuk menilai angiogenesis tumor, namun metode ini tidak dapat menjadi metode yang ideal untuk tujuan klinis karena perlu dilakukan pada bahan biopsi dan tidak menilai jalur fungsional yang terlibat dalam aktivitas angiogenik tumor. Penilaian non-invasif vaskularisasi tumor dimungkinkan untuk pemeriksaan secara *in vivo* dengan cara ultrasonografi Doppler.<sup>15-25</sup>

Teknik pencitraan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI), CT Scan dan tomografi emisi positron tidak dapat menggambarkan gambaran perfusi pada mikrosirkulasi lesi. Sedangkan USG Doppler digunakan untuk menilai respon terapi kemoradiasi pada karsinoma serviks berdasarkan gambaran perfusi



mikrosirkulasi lesi, dan telah tersedia dalam praktek klinis lebih dari 1 dekade.<sup>21-</sup>

24

Beberapa studi telah mengevaluasi peran USG Doppler warna untuk menilai respon terapi radiasi pada kanker serviks. Pirhonen dan kawan-kawan (1995) menganalisis vakularisasi intratumoral dengan pemetaan warna (diklasifikasikan menjadi derajat 1 sampai 5) menggunakan USG Doppler *continous wave* (CW) transabdominal pada 14 pasien dengan karsinoma serviks stadium lanjut yang diberikan radioterapi eksternal. Penurunan vaskularisasi tumor selama radioterapi dikaitkan dengan hasil respon terapi yang lebih baik, sedangkan persistensi vaskularisasi tinggi dikaitkan dengan respon yang buruk.<sup>17</sup>

Juan Luis Alcazar dan kawan-kawan (2004) melakukan pemeriksaan USG transvaginal Doppler warna (*Transvaginal Color Doppler Sonography*, TVCD) untuk menilai respon kemoradiasi pada 21 pasien kanker serviks stadium lanjut lokal (stadium IB2 – IIIB). Dilakukan pengukuran RI (resistensi indeks), PI (pulsatilitas indeks) dan PSV (*Peak Systolic Velocity*) sebelum terapi dan kemudian dilakukan penilaian respon terapi secara klinis dan menggunakan CT Scan dengan kriteria CR (*complete response*) dan PR (*partial response*) paska terapi. Studi ini menemukan jika RI dan PI yang lebih tinggi ditemukan pada pasien-pasien dengan CR, dan tidak ditemukan perbedaan bermakna pada PSV. Penelitian ini menunjukkan bahwa TVCD dapat digunakan untuk memprediksi respons klinis terhadap kemoradiasi konkrue pada pasien dengan kanker serviks stadium lanjut.<sup>26</sup>

Kerimog dan kawan-kawan (2006) melakukan evaluasi respon radioterapi kanker serviks menggunakan TVCD, dihitung indeks korelasi dengan

menggunakan MRI. Penelitian tersebut melakukan evaluasi pada 13 pasien kanker serviks stadium lanjut (stadium > IIA) dengan pemeriksaan menggunakan MRI dan TVCD 6 bulan sebelum dan 6 bulan sesudah terapi radiasi. Indeks Doppler diambil dari daerah perifer dan sentral tumor, ditemukan adanya perbedaan signifikan resistensi indek (RI) antara pasien dengan CR dan PR, dengan RI yang lebih tinggi pada pasien dengan CR.<sup>21</sup>

Huang YF dan kawan-kawan (2013) melakukan pemeriksaan *Three-dimensional Pulsed Wave Doppler* (3DPD) pada kanker serviks untuk memonitor respon radioterapi. Pada 37 pasien kanker serviks stadium IB1 – IIB yang menjalani radioterapi (2004-2009) dilakukan pemeriksaan serial 3DPD saat menjalani terapi dengan mengumpulkan data mengenai ukuran tumor, *Vascularization Index* (VI), *Flow Index* (FI), dan VFI (*vascularization flow index*). Pemeriksaan juga dilakukan tiap bulan selama 3 bulan pasca radioterapi, dan tiap 3 bulan sampai tidak lagi ditemukan vaskularisasi. Ditemukan jika vaskularisasi tumor akan menghilang dalam 3 bulan pasca terapi kecuali pada satu pasien dengan kanker serviks persisten, sehingga didapatkan sensitivitas 75% dan spesifisitas 98,5% untuk 3DPD dalam mendeteksi relaps kanker serviks.<sup>27</sup>

Pemeriksaan USG Doppler dapat digunakan untuk memprediksi respon klinis terapi radiasi pada kanker serviks, yang merupakan pemeriksaan fungsional untuk menilai kondisi hipoksia tumor. Seperti pada penelitian yang telah dilakukan oleh Pirhonen (1995) menilai vaskularisasi tumor dengan membuat klasifikasi pada gambaran spektral color Doppler menjadi 5 derajat, namun

pemeriksaan Doppler masih menggunakan probe transabdominal yang memiliki ketajaman lebih rendah dibandingkan dengan probe transvaginal atau transrektal.

Pemeriksaan USG pada tumor pelvik dapat dilakukan secara transabdominal (USG-TA) maupun transvaginal (USG-TV). Pemeriksaan USG-TA berguna untuk pemeriksaan tumor pelvik yang sudah cukup besar dan keluar dari rongga pelvik, dan untuk mengetahui perkembangan tumor (asites, lesi metastasis, obstruksi saluran kemih). Pemeriksaan USG-TV merupakan cara terbaik untuk memeriksa organ pelvik, karena dapat memberikan informasi yang lebih jelas dan akurat, namun pada kondisi tertentu, misalnya perdarahan akibat kanker serviks, pemeriksaan USG dapat dilakukan secara transrektal.

Penelitian menggunakan USG Transvaginal seperti yang dikerjakan oleh Juan Luis Alcazar (2004) dan Kerimog (2006), menghitung indeks Doppler dan menggunakan Doppler warna, hanya penelitian oleh Huang YF (2013) yang melakukan penggambaran vaskularisasi menggunakan *Pulse Wave Doppler* tiga dimensi. *Pulse Wave Doppler* diketahui lebih sensitif menggambarkan vaskuler yang lebih kecil. Tetapi penelitian ini menggunakan pemeriksaan Doppler 3 Dimensi yang masih menjadi kendala karena kurangnya standarisasi pemeriksaan dan ketersediaan alat, sehingga belum dapat diaplikasikan secara luas di Indonesia.

Tema sentral penelitian ini adalah:

Kanker serviks stadium IIB-IVA memiliki terapi pilihan utama adalah Radiasi, namun respon terapi radiasi masih terdapat perbedaan. Kanker serviks yang merupakan tumor solid respon terapi radiasi terutama dipengaruhi oleh kondisi hipoksia, yang dapat dinilai secara fungsional dengan USG Doppler. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian untuk menilai respon klinis terapi radiasi pada kanker serviks dengan menggunakan USG *Pulse Wave Doppler* yang lebih sensitif dengan menggunakan probe transrektal untuk menghindari gangguan darah pada kanker serviks, untuk menilai gambaran spektral Doppler pada kanker serviks.

## **I.2. Rumusan Masalah**

1. Bagaimana hubungan antara gambaran spektral Pulse Wave Doppler USG transrektal dengan respon klinis terapi radiasi eksternal pada kanker serviks stadium IIB-IVA?
2. Bagaimana gambaran spektral pulse wave Doppler transrektal pada kanker serviks stadium IIB – IVA?
3. Bagaimana respon klinis terapi radiasi eksternal pada kanker serviks stadium IIB-IVA?

## **I.3. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan antara gambaran spektral Doppler USG transrektal *Pulse Wave* Doppler dengan respon klinis terapi radiasi eksternal pada kanker serviks stadium lokal lanjut (IIB-IVA).

### **2. Tujuan Khusus**

- Mengetahui gambaran spektral Doppler dengan USG transrektal *Pulse Wave* Doppler pada kanker serviks stadium lokal lanjut (IIB-IVA)
- Mengetahui respon klinis terapi radiasi eksternal pada kanker serviks stadium lokal lanjut (IIB-IVA)

#### **I.4. Kegunaan Penelitian**

##### **Kegunaan Ilmiah**

Mengetahui hubungan gambaran spektral *Pulse Wave* Doppler transrektal dengan respon klinis terapi radiasi eksternal pada kanker serviks stadium IIB-IVA.

##### **Kegunaan Praktis**

Membantu perencanaan terapi secara optimal bagi penderita kanker serviks berdasarkan hasil pemeriksaan spektral *Pulse Wave* Doppler pada kanker serviks stadium IIB - IVA.

## **BAB II**

### **KAJIAN PUSTAKA, KERANGKA PEMIKIRAN DAN HIPOTESIS**

#### **II.1. KAJIAN PUSTAKA**

##### **II.1.1. Kanker Serviks**

Kanker serviks adalah kanker yang terjadi pada area leher rahim atau serviks. Serviks adalah bagian rahim yang dapat dibagi menjadi 2 yaitu bagian supravaginal dikenal dengan serviks dan bagian dibawah vagina dikenal dengan portio. Kanker serviks merupakan kanker nomor dua paling sering menyerang perempuan di seluruh dunia, dan masih merupakan masalah kesehatan masyarakat di negara-negara berkembang termasuk Indonesia karena insidensi yang masih tinggi. Setiap tahun didapatkan 471.000 kasus dengan 233.000 kematian yang disebabkan oleh kanker serviks di seluruh dunia yang 80% di antaranya terdapat di negara berkembang.<sup>1, 4, 28, 29</sup>

Penyakit kanker serviks menempati urutan kedua kanker yang diderita perempuan Indonesia dari data tahun 2012, dan saat ini ada sekitar 100 kasus per 100.000 penduduk atau 200.000 kasus setiap tahun. Diperkirakan setiap hari terjadi 41 kasus baru kanker serviks dan 20 perempuan meninggal dunia karena penyakit tersebut. Di Indonesia umumnya penderita kanker serviks (62%) datang berobat pada stadium lanjut sehingga kanker serviks merupakan 66% dari penyebab kematian ginekologik.<sup>30</sup>

##### **a. Faktor Risiko Kanker Serviks**

Beberapa faktor diduga berpengaruh dan berhubungan dengan insidensi kanker serviks diantaranya perilaku seksual, merokok, gizi buruk misalnya

kekurangan  $\beta$ -karoten, asam folat dan vitamin A, penggunaan kontrasepsi oral, paritas, penurunan status imunologi seperti yang terjadi pada penderita *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) dan pasien dengan penggunaan kortikosteroid jangka panjang dan lain-lain yang semuanya terkait dengan infeksi *Human Papiloma Virus* (HPV). Faktor genetik juga berpengaruh dengan ditemukannya pada ras Afrika-Amerika dan Amerika Latin (yang mempunyai *Human Leucocyte Antigen* tipe I atau II atau *Major Histocompatibility Complex haplotypes*) yang mempunyai mekanisme supresi imun bawaan terutama pada imunitas seluler.<sup>30, 31</sup>

Sebagian besar kanker serviks muncul pada sambungan skuamokolumnar (*squamocolumnar junction*), antara epitel kolumnar di endoserviks dan epitel skuamosa pada ektoserviks. Pada bagian ini ada perubahan metaplastik secara terus-menerus. Risiko terbesar dari infeksi HPV bertepatan dengan aktivitas metaplastik. Kegiatan metaplastik terbesar terjadi saat pubertas dan kehamilan pertama serta menurun setelah menopause.<sup>30, 31</sup>

#### **b. Klasifikasi Histopatologi Kanker Serviks**

Diagnosis pasti kanker serviks ditegakkan berdasarkan pemeriksaan histopatologi dari biopsi serviks. Dari hasil biopsi ini dapat diketahui jenis histologi dan derajat diferensiasi kankernya. Menurut *World Health Organization* (WHO) dua tipe histologi yang utama dari kanker serviks invasif adalah *squamous cell carcinoma/SCC* (85%), diikuti oleh *adenocarcinoma/ADCA* (10–12%) dan 3–5% sisanya terdiri atas *adenosquamous carcinoma/ADS*, *adenoid cystic carcinoma* dan *metastatic carcinoma*. Adenokarsinoma memiliki prognosis lebih buruk daripada karsinoma sel skuamosa.<sup>31</sup>

Tipe histologi kanker serviks berdasarkan klasifikasi WHO adalah:<sup>31</sup>

- *Squamous cell carcinoma, SCC (epidermoid carcinoma)*
  - *Keratinizing (well differentiated and moderately differentiated)*
  - *Non keratinizing (large and small cell types)*
  - *Spindle cell carcinoma*
- *Adenocarcinoma endocervical type*
  - *Variant: adenoma malignum (minimal deviation carcinoma)*
  - *Variant: villoglandular papillary adenocarcinoma*
- *Endometrioid adenocarcinoma*
- *Clear cell adenocarcinoma*
- *Serous adenocarcinoma*
- *Mesonephric adenocarcinoma*
- *Intestinal type (signet ring) adenocarcinoma*
- *Other epithelial tumors*
  - *Adenosquamous carcinoma*
  - *Adenoid cystic carcinoma*
- *Small cell carcinoma*
- *Undifferentiated carcinoma*
- *Metastatic tumors*

### **c. Etiologi dan Patogenesis Kanker Serviks**

Kebanyakan penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa lebih dari 90% kanker serviks berhubungan dengan infeksi *Human Papilloma Virus* (HPV). WHO dan *International Agency for Research on Cancer* (IARC) telah menentukan bahwa HPV tipe 16 dan HPV tipe 18 adalah agen karsinogenik yang

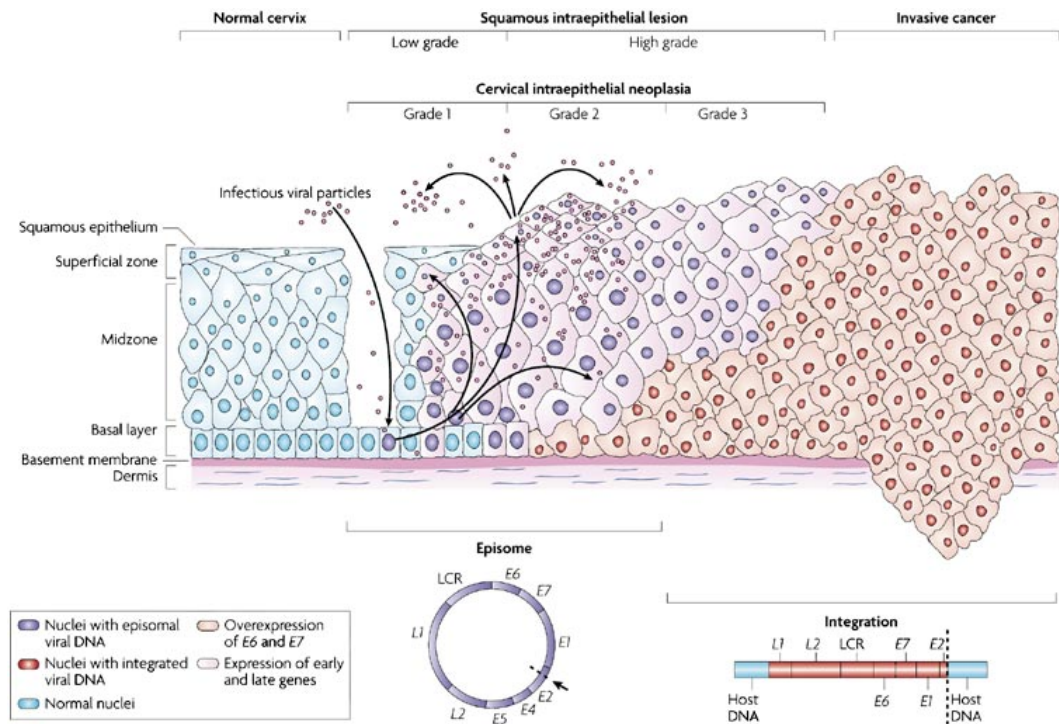


paling sering menyebabkan kanker serviks. Lesi derajat berat hanya terjadi karena infeksi HPV tipe risiko tinggi yang menetap (persisten). Pada tahun 1999 HPV dapat diisolasi dari hampir seluruh kanker serviks, yaitu sebanyak 99,7%.<sup>31, 32</sup>

HPV dapat dikelompokkan menjadi HPV risiko rendah, yaitu tipe 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72 dan 81, HPV risiko menengah, yaitu tipe 26, 53 dan 66, HPV risiko tinggi, termasuk tipe 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 dan 82. Sementara tipe HPV yang tidak dapat dijelaskan risikonya adalah tipe 34, 57 dan 83. Genotipe HPV risiko tinggi mana pun mampu menginduksi keganasan, bahkan ketika mereka menginfeksi dengan jumlah yang rendah.<sup>31, 32</sup>

Infeksi *Human Papilloma Virus* persisten dapat berkembang menjadi neoplasia intraepitel serviks (NIS). Onkoprotein E6 dan E7 adalah gen utama HPV yang dapat menyebabkan transformasi keganasan. Infeksi HPV mengenai kurang lebih 40% dari seluruh wanita, dengan insidensi per tahun 10–15%.<sup>31-33</sup>

Integrasi DNA virus dengan genom sel tubuh merupakan awal dari proses yang mengarah pada transformasi. Integrasi *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) virus dimulai pada daerah E1-E2. Integrasi menyebabkan E2 tidak berfungsi. Tidak berfungsinya E2 menyebabkan rangsangan terhadap E6 dan E7 akan menghambat p53 dan pRb. Hambatan kedua gen penekan tumor (*tumor suppressor gene*) tersebut menyebabkan siklus sel tidak terkontrol, perbaikan DNA tidak dan apoptosis tidak terjadi.<sup>31-34</sup>



Nature Reviews | Cancer

**Gambar 2.1 Patogenesis Kanker Serviks**

Penghentian siklus sel bertujuan memberi kesempatan kepada sel untuk memperbaiki kerusakan yang timbul. Setelah perbaikan selesai, sel akan masuk ke fase S. Kemampuan p53 adalah menghentikan siklus sel pada kompleks *cdk-cyclin*. Kompleks *cdk-cyclin* berfungsi merangsang siklus sel untuk memasuki fase selanjutnya.<sup>31-33</sup>

Hilangnya fungsi p53 menyebabkan penghentian sel pada fase G1 tidak terjadi dan sel akan terus masuk ke fase S tanpa ada perbaikan. Sel yang abnormal ini akan terus membelah dan berkembang tanpa kontrol. Selain itu, p53 juga berfungsi sebagai perangsang apoptosis (proses kematian sel yang dimulai dari kehancuran gen intrasel). Apoptosis merupakan upaya fisiologis tubuh untuk mematikan sel yang tidak dapat diperbaiki.<sup>31-33</sup>

Protein E7 menghambat proses perbaikan sel melalui mekanisme yang berbeda. Pada proses regulasi siklus sel di fase G0 dan G1, gen penekan tumor pRb berikatan dengan E2F. Ikatan ini menyebabkan E2F menjadi tidak aktif. E2F merupakan gen yang merangsang siklus sel melalui aktivitas proto-onkogen *c-myc*, *N-myc*. Dengan masuknya protein E7 ke dalam sel, maka terjadi ikatan E7 dengan pRb. Ikatan ini menyebabkan E2F bebas, terlepas dan merangsang proto-onkogen *c-myc* dan *N-myc* yang selanjutnya akan terjadi proses transkripsi atau proses siklus sel. Kekuatan ikatan protein E7 dengan pRb berbeda-beda di antara beberapa jenis virus HPV. Ikatan E7 HPV tipe 6 dan 11 kurang kuat jika dibandingkan dengan E7 HPV 16 ataupun 18.<sup>31-33</sup>

#### **d. Stadium Kanker Serviks**

Penetapan stadium kanker serviks dilakukan sesuai dengan stadium klinis, yaitu stadium yang ditetapkan berdasarkan pemeriksaan klinis pada tumor primer sebelum pengobatan. Saat ini stadium kanker serviks ditetapkan berdasarkan *International Federation of Obstetricians and Gynecologists* (FIGO) tahun 2000.<sup>4</sup>

Kanker serviks stadium IA sampai stadium IIA termasuk dalam stadium awal sedangkan stadium lanjut meliputi stadium IIB sampai IVB.

**Tabel 2.1 Stadium Kanker Serviks FIGO 2000<sup>4</sup>**

Stadium	
0	Karsinoma insitu
I	Tumor terbatas pada leher rahim
IA	Tumor yang hanya dapat terdiagnosis secara mikroskopis, kedalaman invasi $\geq 5$ mm dari membrana basalis dengan perjalanan horizontal $\leq 7$ mm
IA1	kedalaman invasi $\leq 3$ mm dari membrana basalis dengan perjalanan horizontal $\leq 7$ mm
IA2	kedalaman invasi $\leq 5$ mm dari membrana basalis dengan perjalanan horizontal $\leq 7$ mm
IB	Lesi terlihat tapi masih terbatas pada leher rahim atau tak terlihat dengan kriteria $> IA$
IB1	Lesi terbatas pada leher rahim dengan ukuran $\leq 4$ cm
IB2	Lesi terbatas pada leher rahim dengan ukuran $> 4$ cm
II	Tumor keluar dari leher rahim tapi belum mencapai dinding panggul atau 1/3 distal vagina
IIA	Lesi telah meluas ke sepertiga proksimal vagina, tanpa penyebaran ke parametrium
IIA1	Kanker mencapai 1/3 bagian atas vagina, dengan diameter terbesar $\leq 4$ cm, tanpa perluasan ke parametrium.
IIA2	Kanker mencapai 1/3 bagian atas vagina, dengan diameter terbesar $> 4$ cm, tanpa perluasan ke parametrium
IIB	Mengenai parametrium
III	Tumor telah mencapai dinding panggul atau 1/3 distal vagina, ditemukan hidronefrosis atau gangguan fungsi ginjal, kecuali dapat dibuktikan lain
IIIA	Tumor telah mencapai 1/3 distal vagina tanpa invasi sampai dinding panggul
IIIB	Tumor telah mencapai 1/3 distal vagina atau ditemukan hidronefrosis atau gangguan fungsi ginjal
IV	Tumor telah keluar dari panggul atau secara mikroskopis telah mencapai ke mukosa buli-buli atau rektum
IVA	Penyebaran ke mukosa buli-buli atau rektum
IVB	Penyebaran jauh

#### **e. Penatalaksanaan Kanker Serviks**

Hal terpenting dalam menghadapi penderita kanker serviks adalah melakukan diagnosis sedini mungkin dan memberikan terapi yang efektif, sekaligus memprediksi prognosisnya. Hingga saat ini pilihan terapi masih terbatas pada operasi, radiasi dan kemoterapi atau kombinasi dari beberapa modalitas terapi tersebut.<sup>4, 35</sup>

Pilihan terapi sangat bergantung pada luasnya penyebaran penyakit secara anatomis dan senantiasa berubah seiring dengan kemajuan teknologi kedokteran. Penentuan pilihan terapi dan prediksi prognosisnya digunakan untuk membandingkan tingkat keberhasilan terapi baru yang harus berdasarkan perluasan penyakit. Secara universal disetujui penentuan luasnya penyebaran penyakit melalui sistem stadium sebagaimana yang telah disebutkan diatas.<sup>4</sup>

Penatalaksanaan kanker serviks yang efektif pada stadium awal adalah operasi, sedangkan radiasi dilakukan pada semua stadium yang masih terlokalisir di panggul. Terapi radiasi dapat diberikan sebelum atau sesudah operasi tetapi secara keseluruhan kegagalan pengobatan secara radiasi cukup tinggi sehingga dicari cara lain untuk meningkatkan keberhasilan tatalaksana kanker serviks, yaitu antara lain dengan kemoterapi yang diberikan sebagai neoadjuvan, simultan dengan radiasi atau sebagai adjuvan.<sup>4</sup>

Kemoterapi neoadjuvan adalah penggunaan kemoterapi untuk mengecilkan ukuran tumor sebelum operasi histerektomi radikal atau radioterapi. Rasionalisasi terapi ini adalah aliran darah masih baik, toleransi pasien terhadap kemoterapi tinggi, reduksi ukuran tumor sehingga dapat meningkatkan efektivitas radioterapi dan operasi serta dapat menghilangkan metastasis subklinis.<sup>4</sup>

Meskipun kemoterapi sendiri memberikan respons tetapi bila dilakukan setelah pemberian radiasi (kemoterapi adjuvan) maka angka responnya ternyata lebih rendah daripada yang mendapat radiasi saja. Hal ini disebabkan banyaknya jaringan yang mengalami nekrosis termasuk pembuluh darah sehingga obat kemoterapi tidak mencapai ke jaringan.<sup>4, 36</sup>

#### **f. Faktor Prognosis Kanker Serviks**

Respons terhadap pengobatan kanker dapat dilihat dari ada tidaknya sel kanker yang timbul kembali setelah diberikan pengobatan. Apabila ditemukan sel kanker, disebut sebagai kanker serviks rekuren yang dapat berada di daerah sekitar jaringan yang telah diberikan pengobatan, yaitu organ panggul sekitar serviks, atau metastasis ke organ lain yang menyebar melalui sistim peredaran darah atau saluran kelenjar getah bening. Prognosis pada kanker serviks tergantung dari beberapa faktor antara lain status performa pasien, ukuran tumor, stadium, tipe sel, penyebaran ke kelenjar getah bening dan pengobatan yang diberikan.<sup>4</sup>

Angka kejadian kanker rekuren stadium I–IIA sebesar 10–15% dan 30–50% pada stadium IIB–III. Studi lain menyatakan terdapat kemungkinan rekurensi 10–20% pada stadium IB–IIA tanpa keterlibatan kelenjar getah bening dan jika disertai dengan keterlibatan kelenjar getah bening dengan/tanpa penyebaran lokal, 70% akan rekuren.<sup>4, 29</sup>

Metastasis jauh pada kanker serviks dapat menyebar ke berbagai organ yaitu paru-paru (21%), kelenjar getah bening para-aorta (11%), rongga abdomen (8%), dan kelenjar getah bening supraklavikula (7%). Gejala yang timbul pada pasien dengan kanker serviks rekuren di antaranya adalah nyeri, anoreksia, perdarahan per vagina, kaheksia dan gangguan psikologis.<sup>29</sup>

Faktor yang dapat menyebabkan timbulnya massa baru pada kanker serviks stadium lanjut pasca kemoradioterapi salah satunya adalah masih adanya sel yang tidak mendapatkan efek dari radiasi sehingga sel masih dapat bertahan hidup dan berproliferasi. Selain itu, hal tersebut dapat pula disebabkan sudah terjadinya

mikrometastasis pada saat dilakukannya radiasi ke organ di luar rongga panggul yang belum bisa terdeteksi dengan pemeriksaan penunjang yang ada sehingga bagian tersebut tidak berada dalam lapang penyinaran.<sup>4</sup>

### **II.1.2. Terapi Radiasi**

Bagi wanita dengan kanker serviks, terapi radiasi adalah pengobatan utama untuk pasien dengan penyakit lanjut dan radiasi dapat mengurangi risiko kekambuhan setelah operasi untuk pasien dengan risiko tinggi.<sup>3,5</sup>

Teknologi komputer dan sistem informasi telah mengubah banyak aspek terapi radiasi dalam dua dasawarsa terakhir, yang memungkinkan perencanaan pengobatan tiga dimensi berdasarkan *Computerized Tomography* (CT) dan MRI untuk perencanaan yang optimal, dan terapi yang dikendalikan komputer, dan *remote brachytherapy afterloading*. Teknik ini memungkinkan ahli onkologi radiasi untuk membatasi distribusi dosis radiasi pada volume target tertentu, sehingga memberikan dosis maksimal untuk tumor tetapi minimal pada jaringan normal.<sup>3,5</sup>

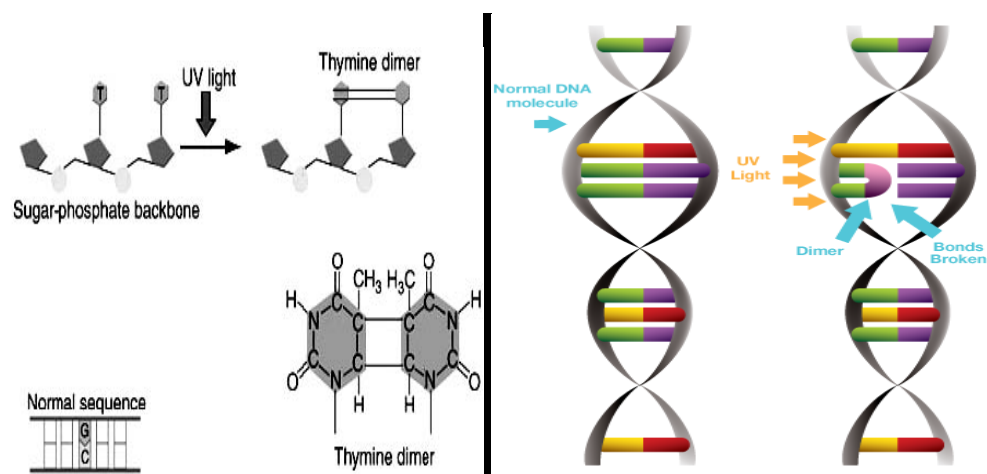
Dokter dan ahli biologi radiasi terus meningkatkan pemahaman mekanisme molekuler yang terlibat dalam kematian sel akibat radiasi, sifat interaksi-radiasi, dosis radiasi, waktu diberikan, dan fraksinasi dosis. Hal ini membuat perubahan yang paling signifikan dalam pengobatan standar kanker ginekologi dalam beberapa dekade.<sup>3,5</sup>

#### **a. Radiobiologik sel kanker**

Energi radiasi yang diakibatkan sinar ultraviolet dan partikel radiasi dapat menyebabkan transformasi sel, hal ini telah dibuktikan pada penelitian *invivo* dan

invitro. Sinar ultraviolet menyebabkan mutasi pembentukan dimer DNA, yang dapat diperbaiki dengan mekanisme *excision repair*. Selain itu radiasi dapat menyebabkan kerusakan rangkaian DNA melalui pembentukan radikal bebas yang selanjutnya merusak DNA.<sup>3,5</sup>

Kematian sel dapat didefinisikan sebagai hilangnya kapasitas klonogenik (kemampuan sel untuk bereproduksi). Hampir dapat dipastikan, target utama radiasi yang menyebabkan kematian sel adalah kerusakan DNA. Photon atau partikel yang mengandung elektrik berinteraksi dengan air intrasel untuk menghasilkan radikal bebas yang reaktifitasnya tinggi. Radikal bebas ini kemudian berinteraksi dengan DNA dan menyebabkan putusya rantai DNA sehingga sel tidak dapat bereproduksi. Meskipun interaksi ini menimbulkan “kematian reproduktif”, namun metabolisme sel masih terus berlanjut untuk beberapa waktu. Kerusakan akibat radiasi ini mungkin tidak terlihat secara morfologik sampai beberapa hari atau bulan kemudian sampai saatnya sel membelah (kematian mitosis). Pada beberapa keadaan, sel yang rusak dapat membelah dalam jumlah terbatas sebelum mati dan benar-benar kehilangan kemampuannya bereproduksi.<sup>3,5</sup>



**Gambar 2.2 Pembentukan Dimer Timin**



Kerusakan akibat dimerisasi ini diperbaiki melalui mekanisme *excision repair*. Terdapat 5 langkah *excision repair*:

1. Pengenalan bagian DNA yang rusak
2. Insisi rantai yang rusak di kedua sisinya
3. Pembuangan nukleotida yang rusak
4. Sintesis nukleotida yang baru
5. Ligasi

Dengan adanya paparan sinar matahari yang berlebihan maka akan terjadi kerusakan DNA yang luas. Bila kerusakan ini luas maka mekanisme perbaikan DNA ini tidak mampu mengatasi kerusakan DNA yang terjadi sehingga terjadi kanker.<sup>3,5</sup>

Radiasi dapat menimbulkan reaksi biologis sel. Efek radiasi ditimbulkan oleh gelombang elektromagnetik ataupun partikel ion. Gelombang elektromagnetik ataupun partikel ion dapat menyebabkan ionisasi dan eksitasi yang akan menyebabkan perubahan kimiawi dan selanjutnya dapat menyebabkan kerusakan DNA karena perubahan biologis sel. Reaksi yang timbul pada akhirnya akan menyebabkan kematian sel, mutasi sel dan kanker. Terapi lokal pada kanker yang banyak diberikan adalah terapi radiasi. Target terapi radiasi adalah DNA. Kerusakan sel meliputi membran sel, membran inti dan organel sel lainnya. Efek langsung radiasi akan mengakibatkan *interstrand cross link* (terjadi perpindahan basa antara rantai DNA), *single strand break* (putusnya satu rantai DNA), *double strand break* (putusnya kedua rantai DNA) dari *sugar-phosphate backbone DNA*. Sel yang mengalami radiasi akan mengalami kerusakan satu atau kedua rantai DNA. Sel tersebut masih mampu memperbaiki kerusakan tersebut. Bila sel tidak

mampu memperbaiki kerusakan tersebut, sel akan mati dengan mekanisme apoptosis.<sup>3,5</sup>

Efek tidak langsung radiasi yang terjadi melalui pembentukan radikal bebas akibat H<sub>2</sub>O terkena radiasi, yaitu ionisasi H<sub>2</sub>O sel. Radikal bebas yang bermuatan negatif (gugus hidroksil) akan mudah berikatan dengan gugus positif dari DNA, sehingga merusak DNA. Dengan demikian radiasi elektromagnetik menyebabkan ionisasi secara tidak langsung (*indirectly ionizing*), ionisasi H<sub>2</sub>O akan menghasilkan radikal bebas hidroksil. Sedangkan proton serta partikel (*heavy particles*) menyebabkan ionisasi langsung (*direct ionizing*) dan menyebabkan kerusakan DNA secara langsung.<sup>3,5</sup>

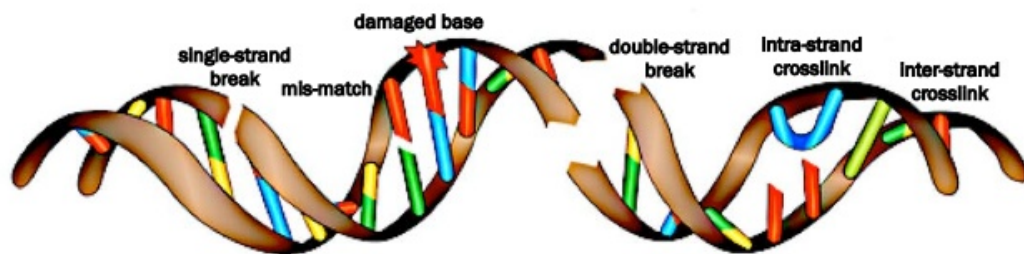
Kerusakan yang diakibatkan radiasi menyebabkan hilangnya kemampuan sel untuk membelah dan berkembang sehingga pada pemberian radiasi seringkali tidak memperlihatkan perubahan morfologik, dan kematian sel umumnya terjadi melalui mekanisme apoptosis. Pada tumor yang tumbuh lambat akibat proliferasi yang lambat, maka respon terapi radiasi akan bermanifestasi dalam waktu yang panjang.<sup>3,5</sup>

Efek radiasi juga dipengaruhi oleh kemampuan sel mempertahankan dirinya terhadap radiasi termasuk kemampuan sel mengenal kerusakan DNA atau partikel sel lainnya (lipid intrasel, transduksi sinyal) serta kemampuan sel melakukan perbaikan. Kemampuan reparasi sel terhadap kerusakan mempengaruhi resistensi sel kanker terhadap radiasi. Selain itu terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi respon terhadap radiasi antara lain faktor oksigenasi kanker, pada jaringan tumor yang kaya oksigen maka respon terapi radiasi lebih baik karena

mekanisme kerusakan DNA melalui pembentukan radikal bebas lebih besar dibandingkan sel yang mengalami hipoksik.<sup>3,5</sup>

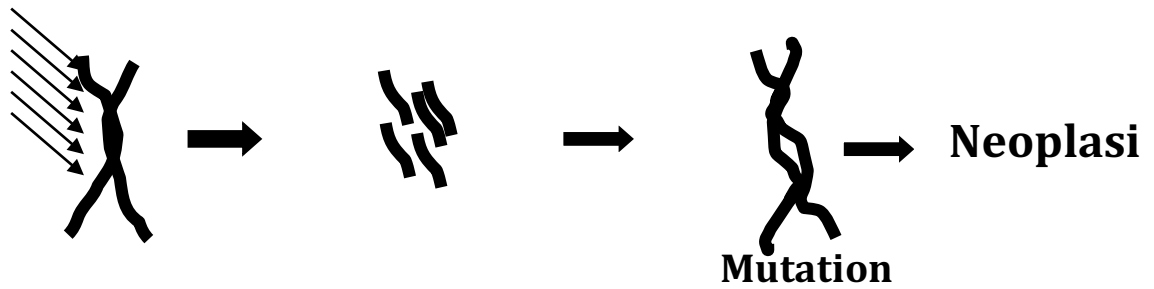
Sel pada fase M dan G2 lebih sensitif dibandingkan dengan sel pada fase S ataupun G1. Pada proses radiasi terdapat sensor-sensor dalam sel yang mempengaruhi respon sel terhadap radiasi.<sup>3,5</sup>

Gelombang elektromagnetik seperti sinar x-ray, sinar gamma dan beberapa partikel alpha, beta, proton dan neutron semuanya bersifat karsinogenik. Pada sinar ionisasi dapat terjadi mutasi sebagai akibat efek langsung penyinaran pada DNA dan terbentuknya radikal oksigen. Sinar X-ray dapat menyebabkan kanker melalui delesi pada rantai DNA sehingga protein yang terbentuk akan berbeda bentuk begitu pula fungsinya. Bila kerusakan ini dapat diperbaiki maka DNA tersebut kembali normal, bila tidak dapat diperbaiki dan kemudian mengalami siklus proliferasi maka kerusakan tersebut bersifat menetap.<sup>3,5</sup>



**Gambar 2.3 Lesi DNA yang disebabkan oleh radiasi**

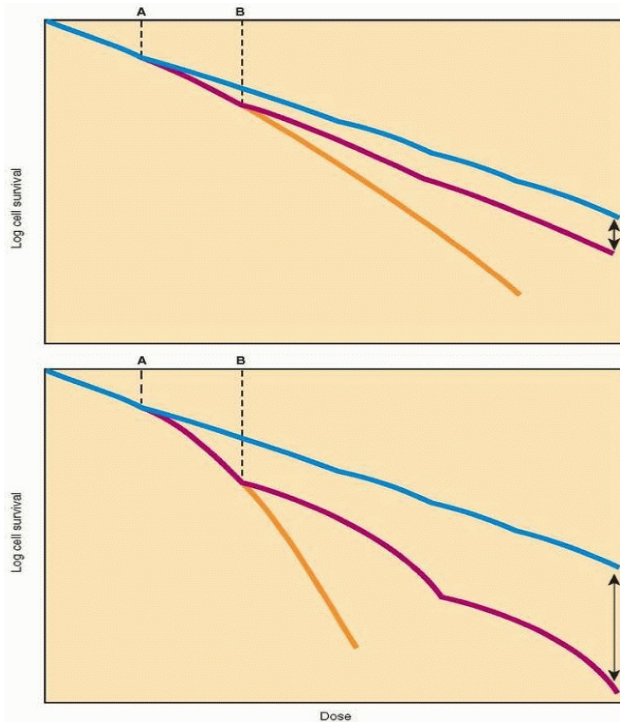
Pada keadaan tertentu radiasi juga akan mengakibatkan *dysjunction*, *random fusion* dan selanjutnya akan menimbulkan mutasi.<sup>3,5</sup>



**Gambar 2.4 Putusnya rantai, random fusi dan mutasi akibat radiasi**

#### **b. Fraksinasi**

Terapi radiasi konvensional biasanya diberikan dalam dosis terbagi dengan dosis tiap hari adalah 180-200 cGy per fraksi. Kurva *survival* sel secara hipotesis pada jaringan normal dan sel tumor menggambarkan keuntungan dari pemberian secara fraksi (Gambar 2.5). Bila dosis radiasi dibagi menjadi dosis multipel kecil yang dipisahkan oleh interval yang adekuat, menyebabkan perbaikan maksimum terhadap trauma subletal, maka didapat kurva dosis-respons yang dangkal, yang menunjukkan pengulangan *shoulder* dari kurva survival sel setiap dosis. Slope dari kurva survival sel yang terbagi-bagi (*fractionated*) tergantung dari karakter dari shoulder (N dan  $Dq$ ).<sup>3,5</sup>



**Gambar 2.5 Hubungan antara dosis radiasi dan fraksi survival dari sel yang diradiasi dengan dosis tunggal atau dalam fraksi.**

Pada tumor dan jaringan normal yang berespon akut, respon sel terhadap dosis tunggal radiasi digambarkan dengan kurva yang mempunyai *shoulder* awal yang dangkal (A). Untuk jaringan normal yang berespon lambat, kurva survival mempunyai *shoulder* yang lebih dalam, yang menunjukkan sel mampu memperbaiki trauma letal akibat radiasi (B).<sup>3,5</sup>

Efek pemisahan dari fraksinasi adalah efek yang terbesar bagi sel yang mempunyai respon terhadap radiasi, yang ditandai dengan *shoulder* yang relatif lebih besar, yang menunjukkan bahwa sel mempunyai lebih banyak kemampuan untuk mengakumulasi dan memperbaiki kerusakan subletal selama interval interfraksi. Banyak jaringan normal dan beberapa tumor yang kurang berespon memperlihatkan jenis respons fraksinasi in vivo dan in vitro. Sebaliknya,

kebanyakan tumor dan beberapa jaringan normal yang mempunyai respon akut (misalnya sumsum tulang dan sel kriptep usus) mempunyai kurve dosis-respons dengan *shoulder* yang sempit, yang menunjukkan bahwa efek fraksinasinya relatif kecil.<sup>3,5</sup>

Perbedaan antara sensitivitas fraksinasi tumor dan jaringan normal merupakan hal penting dalam menentukan rasio terapi (perbedaan antara tumor kontrol dan komplikasi pada jaringan normal) pada radiasi cara fraksinasi.

Efek biologik jika jaringan terkena radiasi tergantung dari dosis, ukuran fraksi, interval interfraksi dan waktu yang terjadi. Empat faktor klasik yang biasa disebut sebagai "the Four R is of radiobiology" berhubungan dengan waktu dosis dan fraksinasi yaitu :<sup>3,5</sup>

- **Repair**

Kemampuan sel untuk memperbaiki diri beberapa jam setelah paparan radiasi. Penyebabnya karena pemberian radiasi secara fraksional memberikan penyembuhan kerusakan yang subletal. Pada percobaan 2 dosis yang diberikan interval lesi berjarak sedikitnya 4 jam dan yang lainnya lebih dari 6 jam menunjukkan reparasi komplit dari kerusakan subletal. Hal ini merubah interval minimum terapi sedikitnya 4 sampai 6 jam.

Seperti telah dikatakan, karena radiasi fraksinasi menimbulkan penyembuhan yang lebih besar dari trauma subletal selama terapi, maka diperlukan dosis total yang lebih besar untuk mencapai efek biologik yang diberikan apabila dosis total dibagi menjadi fraksi-fraksi kecil.

- **Repopulation**

Sel-sel yang bertahan hidup selama radiasi akan melakukan proliferasi dan akan meningkatkan jumlah sel yang harus dimatikan. Berhubungan dengan proliferasi sel yang muncul selama radisi. Efek "repopulation" pada dosis yang dipersiapkan untuk menghasilkan kematian sel tergantung dari "doubling time" yang terlihat. Pada sel yang memiliki "doubling time" yang relatif pendek terdapat peningkatan dosis yang bermakna untuk mengkompensasi hambatan pada "delivery time". Fenomena ini memiliki kepentingan praktis. "Repopulation" dari jaringan normal (seperti kulit, permukaan mukosa) adalah salah satu faktor yang membatasi efek setiap fraksinasi.<sup>4,5</sup>

- **Redistribution**

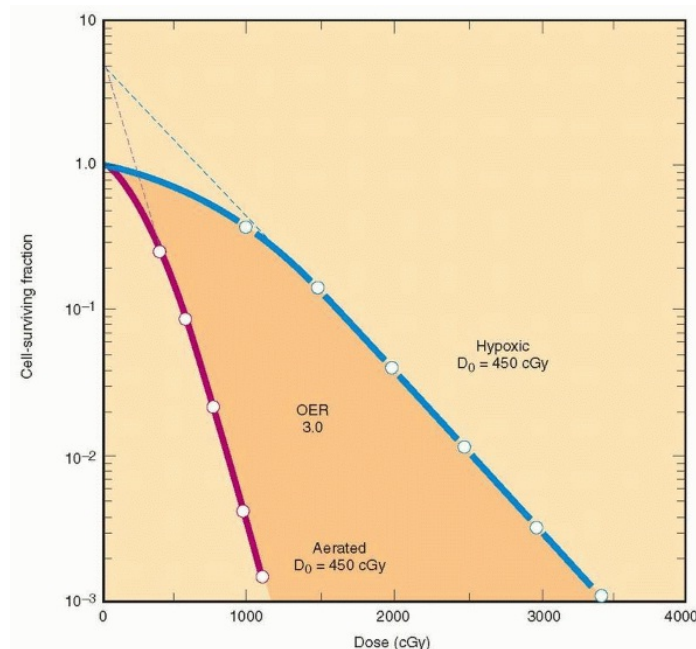
Sel yang pada saat radiasi merupakan sel yang radioresisten, berikutnya akan masuk dalam fase sensitif. Penelitian menunjukkan terdapat perubahan radiosensitivitas yang bermakna tergantung pada fase siklus sel. Sel biasanya paling sensitif pada fase akhir G2 dan selama mitosis. Sel akan resisten pada pertengahan sampai akhir fase S dan awal fase G1. Bila saat pembelahan sel menerima dosis fraksinasi, dosis pertama membunuh sel pada kondisi siklus sel sensitif, sedangkan sel yang tersisa pada fase S selanjutnya mulai memasuki fase yang lebih sensitif. Redistribusi sel pada fase yang lebih sensitif meningkatkan jumlah kematian selnya jika penyinaran diberikan secara fraksinasi.<sup>3,5</sup>

- **Reoxygenation**

Sel tumor yang bertahan pada saat radioterapi cenderung berada dalam keadaan hipoksia, tetapi setelah itu suplai oksigen akan meningkat sehingga sel tumor akan meningkat sensitivitasnya. Sensitivitas sel yang mengandung banyak

oksigen memiliki reaksi radiasi ionisasi hampir tiga kali lipat dibandingkan sel yang saat radiasi dalam kondisi kurang oksigen. Hal ini membuat oksigen dikenal sebagai *radiation sensitizer*. Interaksi molekular yang bertanggung jawab tentang efek oksigen ini belum diketahui secara jelas tetapi diduga oksigen menghasilkan reaksi yang stabil dari radikal bebas hasil dari ionisasi. Rasio antara dosis yang dibutuhkan untuk, mematikan sel pada keadaan banyak oksigen dengan keadaan hipoksik disebut sebagai *oxygen enhancement ratio (OER)*.<sup>3, 5, 12</sup>

Pada umumnya jaringan normal berada dalam kondisi teroksigenasi penuh, sedangkan hipoksia signifikan terjadi pada beberapa tumor solid. Sel hipoksia relatif resisten terhadap efek radiasi. Namun kepentingan klinik dari hipoksia tumor kurang diperhatikan karena sel hipoksia cenderung teroksigenasi lebih baik selama pemberian radiasi *fractionated*. Fenomena ini disebut reoksigenasi yang dapat meningkatkan respon tumor terhadap radiasi.<sup>3, 5</sup>

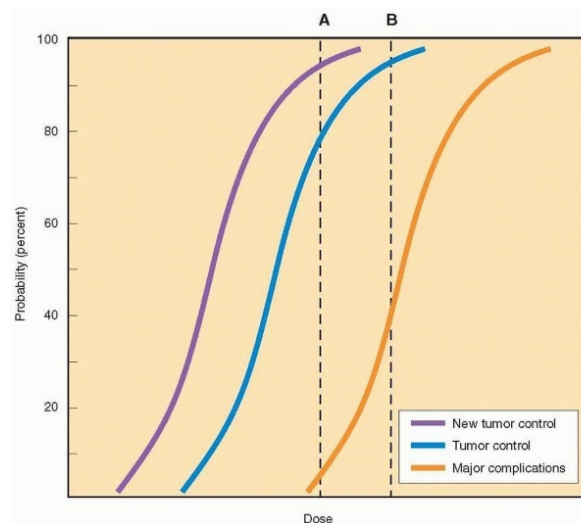


**Gambar 2.6 Kurva survival pada sel dalam keadaan aerasi dan hipoksia.**



### c. Rasio terapeutik

Rasio terapeutik adalah suatu rasio antara persentase kemungkinan kematian sel tumor dibandingkan dengan persentase kemungkinan kematian sel normal. Dengan kata lain, rasio antara kemampuan untuk mengeradikasi sel tumor sebanyak-banyaknya dengan menghindari kerusakan sel normal seminimal mungkin.<sup>3, 5</sup>



**Gambar 2.7 Rasio terapeutik**

Rasio terapi berkaitan dengan jarak antara dua kurva. Dosis A mengontrol tumor di 80% kasus dengan 5% komplikasi. Dosis B menghasilkan peningkatan 10% sampai 15% probabilitas kontrol tumor tetapi memiliki risiko komplikasi yang lebih besar, terlihat dengan penyempitan rasio terapi. Sebuah pergeseran ke kiri dari kurva kontrol tumor probabilitas (misalnya, dengan penambahan obat kepekaan) memperluas jendela untuk menyembuhkan tetapi bebas komplikasi.<sup>3, 5</sup>

### d. Efek radiasi terhadap jaringan normal

Kerusakan jaringan normal akibat radiasi dipengaruhi beberapa faktor termasuk dosis radiasi, organ, volume jaringan yang diradiasi dan kondisi pembelahan sel yang terpapar radiasi. Jaringan yang mempunyai laju "turnover"

tinggi akan segera menunjukkan kerusakan yang nyata segera setelah paparan. Sebagai contoh reaksi akut akan terlihat pada jaringan epitel rambut, mukosa gastrointestinal, sumsum tulang dan jaringan reproduktif. Kerusakan jaringan yang memiliki laju "turnover" yang rendah mempunyai manifestasi beberapa bulan atau beberapa tahun kemudian, contohnya pada jaringan ikat, otot dan jaringan syaraf.<sup>3,5</sup>

Reaksi akut pada radiasi pelvik seperti diare berhubungan dengan "denuclation", yaitu penipisan mukosa yang menstimulasi proliferasi sel. Respon regeneratif ini biasanya muncul pada dosis 900 sampai 1000 cGy yang diberikan dalam 5 fraksi. Jika terapi diakselerasi dengan pemberian dosis dalam periode yang lebih pendek maka kapasitas regenerasi epitel menjadi berlebihan sehingga reaksi akut sangat berat dan terapi harus dihentikan untuk regenerasi epitel. Beratnya reaksi akut juga tergantung dari volume jaringan normal yang diradiasi dan sifat jaringan.

Patogenesis dari komplikasi radiasi yang lambat berbeda dengan reaksi akut yaitu diduga karena kerusakan vaskular menyebabkan penurunan suplai darah dan fibrosis stroma. Karena reaksi yang lambat maka selama radiasi tidak muncul kerusakan jaringan.

Efek lambat yang serius akibat radiasi tergantung dari berbagai faktor antara lain dosis radiasi, dosis radiasi per fraksi, volume jaringan yang diradiasi, kecepatan dosis radiasi, karakteristik pasien, terapi lain (operasi atau kemoterapi), dan titik akhir yang diukur. Beberapa jaringan seperti hepar, ginjal, paru-paru, terdiri dari sub unit fungsional yang tersusun secara paralel; jaringan ini dapat mentoleransi radiasi dosis tinggi yang diberikan pada sebagian kecil dari suatu

organ tanpa efek lambat yang serius, namun cenderung lebih sensitif apabila seluruh organ diberi radiasi. Organ lain seperti usus atau ureter tersusun dalam bentuk serial, sehingga pemberian dosis dalam porsi kecilpun terhadap organ ini dapat menyebabkan kegagalan organ seluruhnya.

Banyak faktor mempengaruhi distribusi dosis dalam jaringan dari *a single external beam of photons*. Diantaranya adalah:<sup>3, 5</sup>

1. Energi sinar (ditentukan oleh voltagenya)
2. Jarak antara sumber dan pasien
3. Ukuran lapangan radiasi
4. Kontur dari pasien dan sudut dari sinar
5. Densitas jaringan dalam volume target (khususnya udara vs jaringan lunak)
6. Variasi alat pembentuk sinar yang ditempatkan diantara sumber radiasi dan pasien yang dapat merubah bentuk atau distribusi dosis radiasi.

#### **e. Jenis radiasi pada pengobatan kanker**

Secara garis besar teknik penyampaian radiasi digolongkan dalam 2 golongan:<sup>3, 5, 12</sup>

1. Radiasi eksternal
2. Brakhiterapi.

#### ***Radiasi Eksternal***

Radiasi eksternal adalah cara penyampaian radiasi dimana terdapat jarak antara sumber radiasi dan target radiasi. Beberapa istilah biasa dipakai untuk menjelaskan dosis distribusi yang dihasilkan oleh iradiasi jaringan dengan pancaran eksternal.<sup>3, 5</sup>

*Percentage depth dose* adalah perubahan dosis sesuai kedalaman sepanjang aksis sentral dari *radiation beam*. Istilah *Dmax* adalah dosis maksimum yang diberikan untuk terapi. Satu kali pancaran (*beam*) foton, *Dmax* terletak pada jarak di bawah permukaan jaringan, dan meningkat sesuai energi pada pancaran foton. Jarak sumber ke kulit adalah jarak antara sumber X-ray (misalnya sumber Cobalt atau target pada akselerator linear) dengan permukaan kulit.<sup>3,5</sup>

*Isocentre* adalah titik pada pasien yang merupakan jarak tetap (*fixed*) dari sumber radiasi sebagai sumber terapi (*gantry*) yang diputar disekeliling pasien. Jarak sumber ke aksis, adalah jarak dari sumber X-ray ke isosenter. Kurva isodose adalah garis atau permukaan yang menghubungkan titik dosis *equal radiation*.

Faktor-faktor yang mempengaruhi distribusi dosis pada jaringan akibat pancaran foton eksternal tunggal adalah:<sup>3,5</sup>

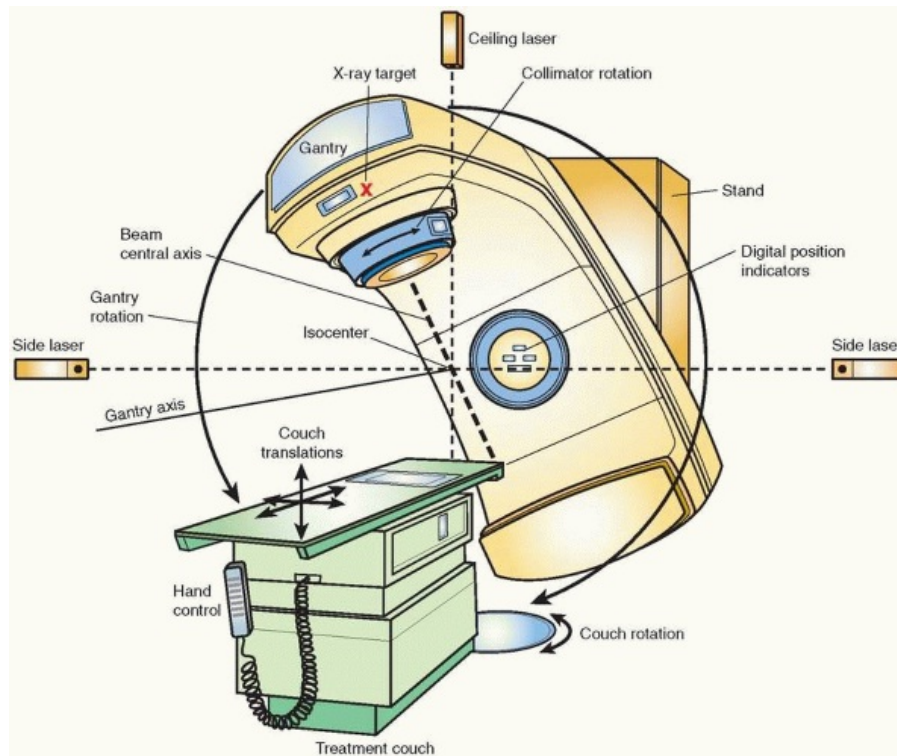
1. Energi pancaran (ditentukan oleh voltage). Pancaran foton dengan energi tinggi lebih menimbulkan penetrasi daripada pancaran dengan energi rendah. Dengan kata lain, dosis radiasi yang diberikan pada jaringan yang lokasinya dalam harus lebih besar daripada jaringan superfisial. Pancaran energi yang lebih tinggi juga mempunyai *build-up region* daripada pancaran energi rendah; hal ini menyebabkan kurangnya permukaan kulit yang terpapar, dan menyebabkan radiasi pada jaringan profunda.
2. Jarak dari sumber ke pasien. Apabila jarak sumber radiasi ke pasien meningkat, maka *percentage depth dose* meningkat
3. Ukuran luasnya radiasi. *Percentage depth dose* meningkat sesuai peningkatan luasnya radiasi karena meningkatnya kontribusi *internal*

*scatter* dosis radiasi. Efek ini paling besar pada pancaran radiasi berenergi rendah

4. Kontur pasien dan sudut pancaran
5. Densitas jaringan pada target (khususnya udara versus jaringan lunak)
6. Jenis bentuk beam (*beam-shaping devices*) yang diletakkan antara sumber radiasi dan pasien, akan mempengaruhi bentuk atau distribusi dosis radiasi

Akselerasi linear yang modern memungkinkan banyak variasi dari faktor-faktor ini (Gambar 2.8). Gantri yang dapat berotasi memungkinkan pembentukan beam yang isosentrik yang dapat mempertahankan jarak tetap antara sumber pancaran sinar (*beam*) dan titik pada pasien. Hal ini menyebabkan pemeriksaan pasien dan perencanaan terapi lebih akurat.<sup>3,5</sup>

Pada umumnya, terapi radiasi mengkombinasikan dua atau lebih beam untuk membuat dosis distribusi memenuhi 3 tujuan yaitu: (i) memaksimalkan dosis radiasi yang diberikan pada target, (ii) menghasilkan dosis yang relatif homogen pada volume yang diinginkan, sehingga meminimalkan spot panas yang dapat meningkatkan risiko komplikasi, maupun spot dingin yang dapat meningkatkan risiko rekurensi, (iii) meminimalkan dosis yang diberikan pada jaringan bukan target, dengan cara menghitung perbedaan toleransi pada berbagai jaringan normal.<sup>3,5</sup>



**Gambar 2.8 Diagram akselerator linear**

Rencana terapi harus meliputi volume target primer (besar tumor atau tumor bed), semua daerah yang beresiko mengandung penyebaran penyakit secara mikroskopik, dan tepi jaringan untuk memastikan lokasi target, *reproducibility of set-up*, dan pergerakan organ. Rencana secara keseluruhan sering didesain untuk pemberian dosis yang berbeda-beda pada daerah yang risikonya lebih besar atau lebih kecil, dengan melakukan *boosting* pada daerah yang risikonya lebih besar dengan lapangan terapi lebih kecil setelah terapi awal pada volume yang besar. Dua beam dengan arah berlawanan (misalnya anterior-posterior dan posterior-anterior) biasanya menghasilkan dosis distribusi yang homogen pada jaringan dengan paparan permukaan kulit yang kecil. Pada banyak kasus, beberapa lapangan dapat dipakai untuk memfokuskan regio dengan dosis tinggi agar dapat mencapai volume target yang lebih dalam.<sup>3, 5</sup>

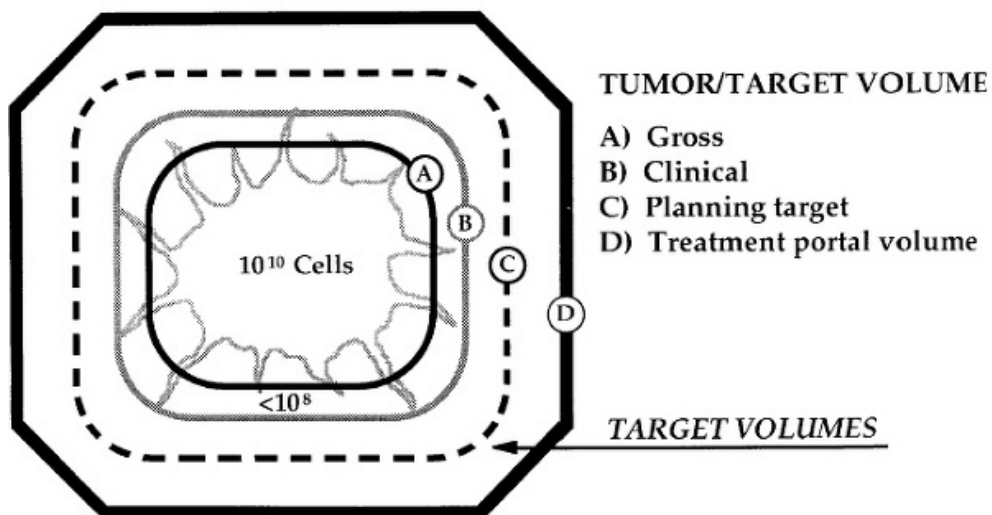
Dengan kemajuan teknik, komputer dapat digunakan untuk mengoptimasi *beam* (pancaran) yang diperlukan dalam rencana terapi, yang mengkombinasikan banyak lapangan radiasi dengan *beam-shaping devices*. Terapi dengan cara ini dapat menghasilkan distribusi dosis yang sangat terbatas pada target volume saja. Bentuk yang paling sederhana yaitu memakai terapi dengan dasar Computerized Tomography (CT) untuk lebih akurat mengetahui target volume dan mendesain blok yang hanya membatasi radiasi pada target volume tersebut. Rekonstruksi oleh CT menghasilkan bentuk lapangan radiasi yang lebih akurat, sehingga radiasi masuk kedalam pasien dengan sudut oblik.<sup>2, 5</sup>

Saat ini telah banyak dipakai terapi *intensity-modulated radiation* (IMRT). Cara ini memakai algoritme komputer kompleks untuk mengoptimasi pemberian radiasi dari banyak sudut pancaran. Klinisi harus dengan cermat menentukan target volume dan struktur jaringan normal pada tiap irisan CT scan. Dosis radiasi minimum dan maksimum yang akan diberikan pada tiap area harus dispesifikasi.<sup>3,</sup>

5

### ***Target Volume Radiation***

*Target volume radiation* sangat penting ditetapkan pada perencanaan radiasi karena akan sangat menentukan apakah lapangan radiasi akan mencakup seluruh sasaran radiasi atau sebaliknya akan berlebihan sehingga akan memasukkan banyak jaringan sehat di dalam lapangan radiasi.<sup>3, 5</sup>



**Gambar 2.9 Target volume radiation**

Keterangan:

GTV = *Gross target volume*: volume tumor yang dapat dideteksi secara pemeriksaan fisik dan imaging.

CTV = *Clinical Target Volume*: volume tumor yang dibatasi oleh penyebaran mikroskopik tumor (penyebaran infiltratif tumor)

PTV = *Planning Target Volume*: CTV dengan ditambah 1-2 cm diluarnya untuk mengurangi kemungkinan kesalahan menetapkan CTV dan pergerakan organ.

### ***Brakiterapi***

Brakiterapi adalah pengobatan radiasi dengan mendekatkan sumber radiasi ke tumor primer. Semua terapi yang melibatkan penempatan sumber radio aktif pada rongga tubuh yang ada disebut terapi intrakaviter. Pemakaian terapi intrakaviter yang paling umum di bidang ginekologi melibatkan penempatan aplikator intrauterine atau intravaginal yang secara berurutan diisi dengan sumber radio aktif *encapsulated*.<sup>3,5</sup>



Sistem aplikatornya muncul dengan berbagai tampilan dan konfigurasi, tetapi alat yang dipergunakan untuk terapi radikal kanker serviks atau uterus cenderung mempunyai beberapa tampilan umum. Aplikator ini biasanya terdiri dari:

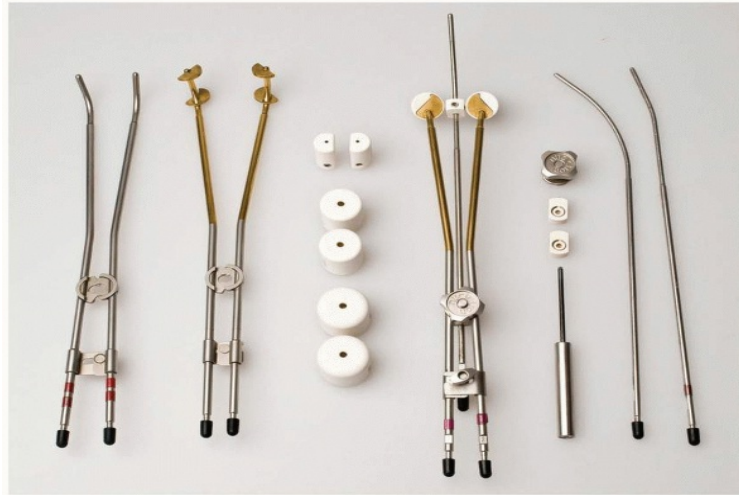
- Tabung berongga atau tandem
- Beberapa bentuk intravaginal *receptacle* untuk tambahan sumber

Variasi terbesar diantara sistem ini adalah pada bagian aplikator vagina berbeda dalam ukuran, orientasi sumber dan ada atau tidaknya *shielding*. Salah satu aplikator yang umumnya dipakai untuk kanker serviks ialah *Fletcher Suit Delclos System*. Sistem aplikator lain, seperti Delclos dome cylinder telah didisain secara khusus untuk terapi puncak vagina setelah histerektomi.<sup>3,5</sup>

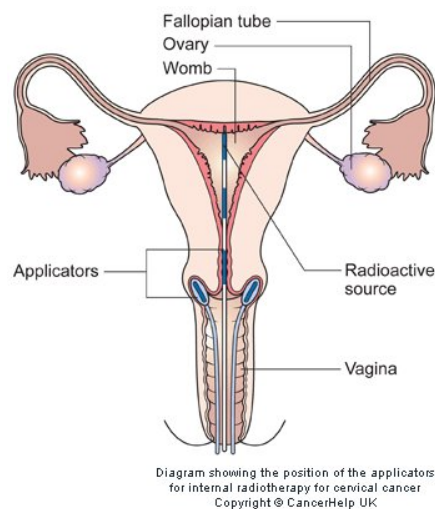
Untuk meminimalkan ekspos radiasi terhadap tenaga kesehatan, sebagian besar sistem aplikator moderen merupakan aplikator “afterloading” yang diisi sumber radioaktif setelah posisinya adekuat yang dikonfirmasi dengan foto pelvis anter-posterior dan lateral. Bahkan saat ini telah digunakan alat remote afterloading yang secara otomatis bisa mengisi dan menarik sumber radioaktif dari aplikator.<sup>3,5</sup>

Tiap terapi yang memasukkan sumber radioaktif ke dalam rongga tubuh disebut terapi intrakavitas. Aplikasi ginekologik yang terbanyak dengan cara ini adalah memasukkan aplikator intrauteri atau intravaginal kemudian diisi dengan sumber radioaktif yang terbuka (misalnya  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{226}\text{Ra}$ ,  $^{192}\text{Ir}$ ). Aplikator dapat berbentuk bermacam-macam, namun yang dipakai untuk terapi radikal pada kanker serviks dan uterus biasanya bentuknya umum. Aplikator ini terdiri dari sebuah tabung sempit atau tandem, dan berbagai bentuk *receptacle* intravaginal.

Aplikator yang biasa dipakai untuk terapi karsinoma serviks yang intak adalah sistem *Fletcher Suit Delclos*.<sup>3,5</sup>



**Gambar 2.10** Aplikator Fletcher-Suit-Delclos

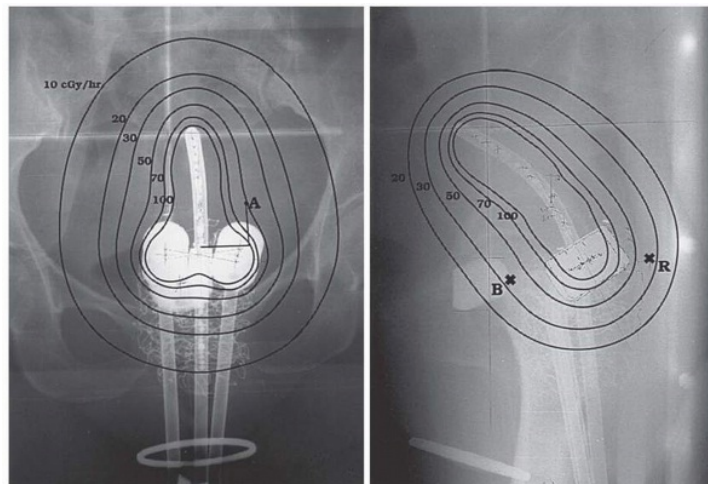


**Gambar 2.11** Tandem intrauteri dan vaginal kolpostat

Secara konvensional, brakiterapi diberikan dalam kecepatan dosis rendah, biasanya 40-60cGy per jam. Kecepatan seperti ini menguntungkan bagi efek radiasi, dan menimbulkan respon lambat pada jaringan normal. Dosis terapi intrakavitas untuk terapi kanker serviks radikal biasanya diberikan dalam 72 – 96 jam selama satu atau dua kali rawat inap. Meskipun beberapa peneliti mencoba

mengurangi lamanya terapi ini dengan meningkatkan dosis (40-80 cGy per jam), namun data klinik yang didapatkan masih terbatas.<sup>3,5</sup>

Dengan memakai komputer untuk mengontrol terapi, maka brakiterapi dapat diberikan pada kecepatan dosis tinggi (dalam hitungan menit bukan jam). *High-dose-rate* (HDR) memberikan keuntungan bagi pasien karena dilakukan tanpa rawat inap, meskipun lebih banyak aplikasi yang diperlukan. Terapi HDR menjadi populer dalam 10 tahun terakhir khususnya untuk aplikasi intrakavitas ginekologik. Namun, banyak dokter yang menolak terapi HDR ini karena terdapat kerugian akibat radiasi dalam fraksi besar.<sup>3,5</sup>



**Gambar 2.12** Pandangan posterior-anterior dan lateral dari sistem aplikator Fletcher-Suit-Delclos yang diisi dengan <sup>137</sup>Cs

Dosis radiasi total untuk tumor sentral dan nodus regional tergantung dari besarnya penyakit pada tempat tersebut. Ahli onkologi memberi dosis radiasi berdasarkan sistem Manchester yaitu memakai 2 titik referensi:

1. Titik A- yaitu titik 2 cm lateral dan 2 cm superior dari ostium uteri eksterna pada bidang implan.
2. Titik B- yaitu titik 3 cm lateral dari titik A.

Dosis total pada titik A (dari external beam dan LDR intrakavitas) yang adekuat untuk mencapai penyakit sentral biasanya antara 75 Gy (untuk stadium IB) dan 90 Gy (untuk penyakit lokal lanjut). Dosis untuk titik B adalah 45 – 65 Gy tergantung dari perluasan penyakit ke parametrium atau dinding perut.<sup>3,5</sup>

Terapi radiasi sangat efektif untuk karsinoma serviks stadium IB1 dimana angka kesembuhan lebih besar dari 98% dan *disease spesific survival rate* 90%. Penelitian terbaru menunjukkan adanya perbaikan angka survival pada penyakit pelvis apabila kemoterapi yang mengandung cisplatin diberikan bersama radiasi pada pasien dengan penyakit lokoregional advance.<sup>3, 12, 37</sup>

Pada pasien karsinoma serviks stadium IB dan IIA yang diterapi dengan histerektomi radikal dan limfadenektomi pelvis, metastasis ke limfonodus merupakan prediktor utama rekurensi dan kematian. Pasien dengan metastasis limfonodus hanya mempunyai angka survival 50 – 60 % dibandingkan dengan pasien yang limfonodusnya negatif. Metastasis parametrium dan masih adanya sel ganas pada tepi operasi juga memprediksikan tingginya rekurensi pelvis dan hal ini merupakan indikasi radiasi pasca operasi.<sup>3, 5</sup>

#### **f. Tujuan terapi radiasi**

Tujuan radiasi secara umum terbagi dua, yaitu:<sup>3, 5</sup>

1. Radioterapi definitif adalah bentuk pengobatan yang ditujukan untuk kemungkinan pulih setelah pengobatan yang adekuat, namun dapat diberikan juga bila kemungkinan pulih rendah, contoh pada tumor-tumor dengan T4 pada tumor kepala dan leher, pada pasien kanker paru dan kanker serviks stadium FIGO IIIb atau bahkan IVa.

Pasien harus dalam kondisi fisik yang baik dan harus didukung dengan higiene, nutrisi dan gambaran darah yang baik juga. Radiasi radikal sama efektifnya dengan bedah radikal untuk banyak kanker. Kedua modalitas juga dapat melemahkan dan dapat menimbulkan morbiditas tertentu. Secara umum, pasien akan mentoleransi pemberian terapi radiasi, dan sebagian besar reaksi akut akan sembuh dalam beberapa minggu setelah terapi dihentikan. Beberapa reaksi lambat seperti fibrosis dan deplesi seluler akan terjadi bertahun-tahun setelah pengobatan, tetapi morbiditas berat atau komplikasi letal biasanya minimal.

2. Radioterapi Paliatif adalah bentuk pengobatan pada pasien yang tidak ada lagi harapan hidup untuk jangka panjang. Keluhan dan gejala yang dirasakan oleh pasien yang harus dihilangkan merupakan bentuk pengobatan yang diberikan. Dengan demikian tujuan pengobatan paliatif adalah untuk menjaga kualitas hidup pasien di sisa hidupnya dengan menghilangkan keluhan dan gejala sehingga pasien hidup dengan lebih nyaman.

Paliatif sering memerlukan level kuratif dari terapi radiasi, walaupun dosis lebih rendah digunakan. Dosis paliatif harus diberikan secara bijaksana dan bisa menimbulkan beberapa reaksi yang tidak menguntungkan. Tujuan terapi paliatif ialah: memberikan kesempatan periode bebas gejala lebih lama daripada kelemahan yang disebabkan oleh periode terapi radiasi, memperpanjang survival yang ada gunanya atau komfortabel, meningkatkan kualitas dan kuantitas kehidupan, mengurangi gejala-gejala gawat (seperti perdarahan, nyeri dan obstruksi) walaupun survival tidak diperpanjang, mengalihkan atau menghindari gejala yang mengancam seperti perdarahan.

Kombinasi pemberian radioterapi juga dapat berbentuk:<sup>3,5</sup>

- Radioterapi saja

Radioterapi saja adalah bentuk pengobatan dengan radiasi saja dari awal sampai akhir. Pada pelaksanaannya teknik radiasi menggabungkan berbagai teknik radiasi dengan tujuan untuk menjaga jaringan sehat dari efek buruk radiasi.

- Radiasi praoperasi

Radiasi praoperasi adalah bentuk pengobatan radiasi yang mendahului tindakan operasi. Tujuan utamanya adalah untuk meningkatkan resektabilitas tumor karena dengan radiasi tumor akan mengecil, batas-batas menjadi jelas dan tegas sehingga operasi lebih mudah dilakukan. Tujuan kedua adalah untuk mengurangi kemungkinan metastasis jauh akibat tindakan operasi karena sel-sel yang terkena radiasi sudah tidak mempunyai kemampuan untuk hidup di tempat lain bila sel ini terlepas dan masuk pembuluh darah pada saat tindakan operasi.

- Radiasi pascaoperasi

Radiasi pascaoperasi adalah pengobatan ajuvan yang dilakukan setelah tindakan operasi. Radiasi dilakukan dengan tujuan untuk mencegah timbulnya kekambuhan lokal yang disebabkan oleh adanya risiko terjadinya kambuh lokal berupa:

- Adanya residu tumor setelah operasi, baik gross residu maupun mikroskopik residu, tepi sayatan tidak bebas tumor, kelenjer getah bening regional yang positif mengandung anak sebar tumor, secara

histologi berdiferensiasi buruk, atau bentuk histologi yang angka kekambuhannya tinggi, contoh adenokarsinoma atau adenoskuamosa

- Tumor-tumor yang kemungkinan kambuh sangat tinggi.

- Kombinasi Kemoradiasi

Kemoradiasi adalah bentuk pengobatan kombinasi antara radiasi dan kemoterapi dengan tujuan untuk meninggikan respons radiasi.

Kemoterapi di sini bersifat sebagai *radiosensitizer*.

Kemoradiasi dapat berbentuk neoadjuvan sebelum tindakan operasi, ataupun dapat berdiri sendiri tanpa operasi.

- Radiasi intra/perioperatif

Dilakukan pada saat operasi sebelum luka operasi ditutup. Tekniknya dapat berupa:

- Kontak radioterapi dengan menggunakan sinar elektron.
- Brakhiterapi

Kegagalan radioterapi untuk mengeliminasi tumor dapat disebabkan oleh beberapa hal:

- Bila ukuran tumor terlalu besar
- Bila volume radiasi tidak adekuat
- Bila tumor ada dalam keadaan hipoksik
- Bila tumor dalam siklus sel tidak berespons terhadap radiasi
- Dosis total yang harus diberikan tidak sesuai karena dibatasi oleh jaringan sehat sekitar tumor.

### **g. Terapi Radiasi pada Kanker serviks**

Terapi radiasi pada kanker serviks merupakan terapi kuratif pada kanker serviks yang umumnya memakai kombinasi antara radiasi eksternal dengan brakiterapi. Tujuannya adalah mengeliminasi kanker pada serviks, para serviks dan kelenjar getah bening pelvik. Seluruh regio ini harus masuk dalam lapangan penyinaran, namun harus terbatas terhadap jaringan normal pada rektosigmoid, kandung kemih dan usus halus. Pada lesi besar regio ini harus mendapatkan radiasi yang lebih tinggi melalui intrakaviter. Batas anteroposterior dan posteroanterior adalah :<sup>3, 5</sup>

- Inferior pada "mid pubis" atau 3-4 cm di bawah distal serviks atau vagina
- Superior pada L4-L5 pada kelenjar getah bening iliaka pada risiko yang kecil, pada kanker dengan penyebaran kelenjar getah bening, batas superior L5-S1
- Lateral, 1-2 cm lateral dari kelenjar getah bening atau 1 cm batas lateral tulang pelvik.

Pada penderita kanker serviks dengan perdarahan pervaginam pemberian penyinaran eksterna menghasilkan hemostatis, sehingga setelah beberapa hari perdarahan berhenti menggunakan dosis radiasi pelvik akselerasi (18 cGy dua kali sehari).

Sebagai radiasi "adjuvant" setelah histerektomi radikal stadium IB dan IIA dan limfadenektomi dengan keterlibatan kelenjar getah bening yang merupakan prediktor yang kuat akan adanya rekurensi lokal dan kematian dengan "survival rates" 50-60% dengan metastasis kelenjar getah bening, selain itu diberikan pada



keterlibatan parametrium dan batas sayatan yang positif. Pada lesi besar, invasi stroma dalam ( $> 2/3$ ) dan keterlibatan limfo vaskular diberikan pula radiasi.

Penderita rekurensi setelah histerektomi radikal dapat diberikan radiasi dengan *survival rate* yang tinggi 60-70%. Komplikasi lambat yang terjadi muncul pada 5-15% penderita dan berhubungan dengan dosis per fraksi, total dosis yang diberikan dan volume yang diradiasi.<sup>3,5</sup>

Pada terapi paliatif dapat diberikan 2.000 cGy di dalam 5 fraksi atau 3.000 cGy di dalam 10 fraksi berhubungan dengan metastasis tulang dan kelenjar getah bening paraaorta.

#### **h. Penilaian Respon Terapi Radiasi**

Terapi radiasi merupakan terapi yang sangat efektif pada kanker serviks stadium IB1, dengan kontrol sistemik dan lokal mencapai 98% dan 95% dengan angka *disease free survival* mencapai 90%. Namun demikian pada kanker serviks stadium lokal lanjut IB2-IIIB masalah kontrol lokal tetap menjadi kendala utama, dengan angka kekambuhan lokal 60-70% bahkan untuk stadium IIIB angka survival 5 tahunnya adalah 40-50% dan 5-15% untuk stadium III dan IV masing-masing.<sup>4, 6-8, 12</sup>

Kegagalan pengobatan *locoregional* dianggap berasal dari radioresistensi pada tumor stadium IIB-III, bahkan dengan dosis tinggi 85 Gy memiliki angka kegagalan lokal 35-50%. Selain itu, kegagalan pengobatan radiasi umumnya terkait dengan perkembangan metastasis. Oleh karena itu, radioresistensi adalah masalah klinis yang penting dalam pengelolaan kanker serviks.<sup>6-8, 12</sup>

Diperlukan memiliki metode standar untuk mengevaluasi respon dan untuk menentukan apakah telah terjadi manfaat klinis. Istilah respon lengkap,

respon parsial, penyakit stabil, dan penyakit progresif yang berlaku umum diperkenalkan oleh WHO tahun 1979.<sup>9</sup>

Respon lengkap adalah hilangnya lengkap dari semua bukti objektif tumor, dan resolusi semua tanda dan gejala merujuk ke tumor. Respon lengkap sering dikaitkan dengan perpanjangan signifikan dalam kelangsungan hidup bebas perkembangan, tapi tidak identik dengan penyembuhan pada pasien dengan kanker padat stadium lanjut.<sup>9</sup>

Respon parsial didefinisikan sebagai penurunan kurang dari 50% dari diameter terbesar lesi. Respon parsial mungkin berhubungan dengan peningkatan kesejahteraan, manfaat gejala bagi pasien, dan waktu perkembangan tertunda.<sup>9</sup>

*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) digunakan dalam uji klinis. Kriteria ini dimodifikasi pada tahun 2009, dan RECIST1.1 digunakan dalam uji klinis.<sup>9</sup>

**Tabel 2.2 Kriteria RECIST 1.1**

<b>Respon Terapi</b>	<b>Kriteria</b>
Respon Komplit	Hilangnya seluruh lesi target
Respon Parsial	Penurunan sekurangnya 30% dari diameter terpanjang lesi target dibandingkan diameter terpanjang awal
Penyakit Progresif	Peningkatan sekurangnya 20% dari diameter terpanjang lesi target
Penyakit Stabil	Penyakit yang tidak memenuhi kriteria respon parsial dan penyakit progresif

Penilaian respon terapi sangat penting dilakukan sebelum memulai terapi radiasi. Saat ini terdapat beberapa metode untuk menilai terapi radiasi diantaranya

dengan pemeriksaan hemoglobin darah dan tingkat hemoglobin selama terapi radiasi dianggap menjadi faktor prognostik yang sangat penting.<sup>38, 39</sup>

Kemajuan pesat dalam teknologi genetika genomik dan histologi proteomik telah menyebabkan ekspansi fungsi biomarker, mulai dari memperkirakan risiko kanker payudara dan ovarium melalui mencari mutasi BRCA1, dan untuk memprediksi respon terhadap terapi yaitu dengan ditemukannya mutasi KRAS pada kanker kolorektal dan ekspresi HER2 pada kanker payudara. Pentingnya radioresistensi di kegagalan pengobatan kanker serviks menunjukkan bahwa biomarker tertentu mungkin berguna bagi serviks untuk individualisasi pengobatan kanker.<sup>8</sup>

**Tabel 2.3 Beberapa Penelitian yang meneliti Biomarker Radio Resistensi pada Kanker Serviks<sup>7</sup>**

Year	Author	N	Biomarker	Biological function	End point with significant P value <sup>§</sup>	OS hazard ratio (95% CI)	DFS hazard ratio (95% CI)
2000	Loncaster <i>et al.</i> (12)	100	VEGF(+)	Angiogenesis	4Y OS and 4Y DFS	NR	NR
2013	Cao <i>et al.</i> (13)	44	iASPP(+)	Apoptosis	5Y OS, DFS	NR	8.4 (5.1-11.7) <sup>U</sup>
2006	Liu <i>et al.</i> (14)	84	ΔNp73(+)	Apoptosis	5Y LR/DM/OS	4.9 (1.8-12.9) <sup>U</sup>	NR
2004	Wootipoom <i>et al.</i> (15)	174	Bcl2(+)/Bax(+)	Apoptosis	5Y DFS*	NR	3.6 (1.3-9.7) <sup>U</sup>
2003	Jain <i>et al.</i> (16)	76	p53(+)/Bcl2(+)	Apoptosis	5Y DFS	NR	NR
2015	Huang <i>et al.</i> (17)	111	Opn(+)/E-cad(-)	Cell adhesion	5Y PFS	NR	7.3 (3.2-16.8) <sup>U</sup>
2014	Zhang <i>et al.</i> (18)	59	β-cat(+)	Cell adhesion	5Y OS/DFS	4.1 (1.3-12.6) <sup>M</sup>	1.3 (0.4-4.6) <sup>M</sup>
2012	Roossink <i>et al.</i> (19) <sup>€</sup>	300	ATM(+)	DNA repair	4Y DFS	NR	1.4 (1.0-2.0) <sup>U</sup>
2013	Huang <i>et al.</i> (20)	154	Lgals1(+)	Hypoxia	10Y CSS	CSS: 1.9 (1.2-3.2) <sup>M</sup>	LR: 2.6 (1.5-4.5) <sup>M</sup>
2011	Kim <i>et al.</i> (21)	36	HIF2α(+)	Hypoxia	4Y PFS	NR	1.5 (1.1-2.0) <sup>NS</sup>
2004	Ishikawa <i>et al.</i> (22)	38	HIF1α(+)	Hypoxia	10Y LR/DM, 10Y MFS	NR	NR
2001	Haensgen <i>et al.</i> (23)	70	Hypoxia(+)/tp53(+)	Hypoxia, apoptosis	3Y OS (P=0.07)	NR	NR
2014	Shen <i>et al.</i> (24) <sup>€</sup>	92	Stc-2(+)	Metabolism	5Y OS, DFS	6.1 (2.5-9.3) <sup>M</sup>	5.4 (2.3-7.2) <sup>M</sup>
2014	Shen <i>et al.</i> (25)	132	Sox2(+)/Oct4(+)	Pluripotency	5Y PFS	NR	3.3 (1.8-5.9) <sup>U</sup>
2005	Gaffney <i>et al.</i> (26)	55	EGFR(+)	Proliferation	10Y OS	NR	NR
2006	Kim <i>et al.</i> (27)	27	pAkt(+)	Proliferation	5Y PFS	NR	NR
1999	Nishioka <i>et al.</i> (28)	107	c-erb-B2(+)	Proliferation	4Y OS and 4Y MFS	NR	NR
2012	Moreno-Acosta <i>et al.</i> (29)	38	IGF1R(+)	Proliferation	3-month CR	NR	26.8 (1.7-41.2) <sup>M</sup>
2012	Schwarz <i>et al.</i> (30)	62	PI3K/Akt pwy(+)	Proliferation	5.5Y CSS, 5.5Y PFS	NR	NR

Biomarker resistensi atau sensitivitas terhadap agen kemoterapi dan terapi radiasi penting dalam merancang strategi terapi disesuaikan menargetkan kerentanan tumor individu.<sup>8</sup> Modalitas pencitraan yang memiliki potensi untuk

memberikan informasi mengenai diagnosis dan prognosis kanker serviks adalah ultrasonografi, CT scan, MRI dengan berbagai keunggulan, sensitifitas dan spesifisitasnya seperti tercantum dalam tabel 4.<sup>40</sup>

Selain pemeriksaan Hemoglobin, biomarker dan pencitraan saat ini juga berkembang penilaian respon terapi radiasi pada kanker serviks dengan menilai vaskularisasi tumor dengan menggunakan ultrasonografi Doppler yang akan dibahas pada makalah ini selanjutnya.<sup>8</sup>

**Tabel 2.4 Pemeriksaan Imaging pada Kanker serviks untuk mendeteksi penyebaran KGB<sup>40</sup>**

Clinical effectiveness parameter	Lymphangiography	CT	MRI	PET	Lymphatic mapping
Sensitivity (%)	28–83 (Lewis, 1987 <sup>26</sup> ) 77 (Piver et al., 1971 <sup>29</sup> )	24 (Kim et al., 1997 <sup>30</sup> )	24 (Kim et al., 1997 <sup>30</sup> )	75 (Grigsby et al., 1999 <sup>1</sup> ) 75 (Rose et al., 1999 <sup>5</sup> ) 91 (Reinhardt et al., 2001 <sup>3</sup> ) 86 (Sugawara et al., 1999 <sup>4</sup> )	87.5 (Levenback et al., 2002 <sup>31</sup> ) 83 (Malur et al., 2001 <sup>32</sup> )
Specificity (%)	47–100 (Lewis, 1987 <sup>26</sup> ) 98 (Piver et al., 1971 <sup>29</sup> )	93 (Kim et al., 1997 <sup>30</sup> )	99 (Kim et al., 1997 <sup>30</sup> )	92 (Grigsby et al., 1999 <sup>5</sup> ) 92 (Rose et al., 1999 <sup>5</sup> ) 100 (Reinhardt et al., 2001 <sup>3</sup> )	
Accuracy (%)	87 (Piver et al., 1971 <sup>29</sup> )	86 (Janus et al., 1989 <sup>33</sup> ) 77 (Kim et al., 1993 <sup>34</sup> ) 83 (Kim et al., 1993 <sup>34</sup> ) 86 (Subak et al., 1995 <sup>35</sup> ) 91 (Yang et al., 2000 <sup>36</sup> )	86 (Janus et al., 1989 <sup>33</sup> ) 78 (Kim et al., 1993 <sup>34</sup> ) 88 (Kim et al., 1993 <sup>34</sup> ) 86 (Subak et al., 1995 <sup>35</sup> ) 86 (Yang et al., 2000 <sup>36</sup> )		
Positive predictive value (%)		39 (Kim et al., 1997 <sup>30</sup> )	78 (Kim et al., 1997 <sup>30</sup> )	75 (Rose et al., 1999 <sup>5</sup> ) 100 (Reinhardt et al., 2001 <sup>3</sup> )	
Negative predictive value (%)		88 (Kim et al., 1997 <sup>30</sup> )	88 (Kim et al., 1997 <sup>30</sup> )	92 (Rose et al., 1999 <sup>5</sup> ) 96 (Reinhardt et al., 2001 <sup>3</sup> )	97 (Levenback et al., 2002 <sup>31</sup> ) 97 (Malur et al., 2001 <sup>32</sup> )
Area under receiver operating characteristic curve (%)		86 (Yang et al., 2000 <sup>36</sup> )	84 (Yang et al., 2000 <sup>36</sup> )		

CT: computed tomography; MRI: magnetic resonance imaging; PET: positron emission tomography.

Rencana terapi awal yang berdasarkan protokol dapat dimodifikasi sesuai dengan status radioresistensi. Pasien dengan tumor radioresisten dapat diobati dengan protokol yang menekankan operasi dan kemoterapi, dan strategi radiosensitisasi dapat dikhususkan pada pasien dengan radioresisten.<sup>8</sup>

### **II.1.3. Pemeriksaan Ultrasonografi Doppler pada Kanker Serviks**

#### **a. Prinsip Neovaskularisasi pada Kanker**

Angiogenesis adalah produksi pembuluh darah baru, dan merupakan faktor penting dalam pertumbuhan tumor yang berhubungan langsung dengan potensi metastasis pada tumor. Beberapa studi telah menemukan jika angiogenesis menjadi faktor prognostik independen pada kanker serviks.<sup>41-43</sup>

Kepadatan jaringan kapiler tampaknya menjadi salah satu faktor menentukan keganasan tumor. Metastasis tumor yang sangat vaskuler akan muncul lebih awal daripada tumor dengan vaskulerisasi yang buruk. Secara umum, pembuluh darah tumor terdiri dari pembuluh yang direkrut dari jaringan yang sudah ada dari pembuluh darah jaringan asal, dan pembuluh yang berkembang dari pembuluh asal di bawah pengaruh faktor angiogenik dari sel kanker. Meskipun pembuluh darah tumor berasal dari pembuluh darah tuan rumah, organisasinya dapat benar-benar berbeda, tergantung pada jenis tumor, tingkat pertumbuhan dan lokasinya.<sup>15, 42, 43</sup>

Makroskopik, pembuluh darah tumor dapat dipelajari dalam dua kategori ideal: perifer dan sentral. Pada tumor dengan vaskularisasi perifer, maka daerah pusat akan buruk perfusinya. Pada mereka dengan vaskularisasi pusat, maka akan ditemukan keadaan yang sebaliknya. Namun, tumor dapat terdiri dari banyak wilayah, masing-masing menunjukkan satu atau jenis lain dari pola vaskular yang ideal. Mikroskopis, pembuluh darah tumor sangat heterogen dan tidak sesuai dengan organisasi vaskular standar normal. Tumor neovaskularisasi dapat dibedakan dari dinding vaskular normal pada beberapa karakteristik utama.<sup>15</sup>

1. Sebuah cabang tunggal, bervariasi dalam kaliber, terbentuk dari segmen yang sempit dan melebar;
2. Pemanjangan dan melingkar;
3. Non-hirarkis jaringan pembuluh darah, cincin pembuluh darah dan sinusoid;
4. Tidak ada arsitektur prekapiler normal dengan percabangan dikotomis, dan tidak ada penurunan diameter cabang
5. Dinding pembuluh darah tidak lengkap: berbagai kesenjangan dalam endotelium, diskontinuitas dari basal membran dan tidak ada lapisan otot

Perbedaan utama antara pembuluh normal dan tumor adalah bahwa yang terakhir yang melebar, sakular dan berliku-liku, dan mungkin mengandung sel-sel tumor dalam lapisan dinding endothelial. Selain itu, tidak seperti jaringan normal dengan rute yang relatif tetap antara sirkulasi arteri dan vena, tumor mungkin memiliki darah yang mengalir dari satu vena lain melalui serangkaian kapal atau langsung melalui shunt arteri.<sup>15</sup>

Namun, penampilan morfologi dari vaskular tumor belum tentu memungkinkan penilaian langsung dari fungsi mikrosirkulasi tumor. Hal ini karena hanya 20-80% dari pembuluh tumor yang terperfusi dalam setiap tumor tertentu pada waktu tertentu. Dalam tumor tertentu, salah satu penyidik telah mencatat variasi dalam aliran yang bisa setinggi 10 kali lipat. Aspek penting lain untuk dipertimbangkan adalah bahwa permeabilitas mikrovaskuler pembuluh dalam tumor sangat heterogen, dan telah terbukti sampai delapan kali lipat lebih permeabel dari jaringan normal.<sup>15</sup>

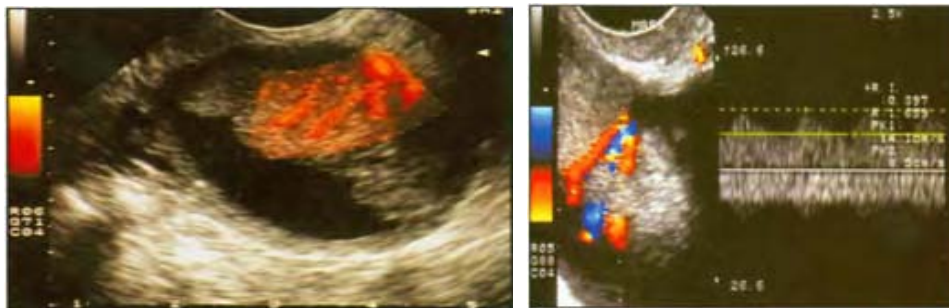
Faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) telah terbukti meningkatkan permeabilitas vaskular. Beberapa karakteristik utama dari ruang interstitial tumor yaitu peningkatan volume tiga sampai lima kali lipat dibandingkan dengan sebagian besar jaringan inangnya. Keadaan ini akan meningkatkan tekanan cairan interstitial sampai dengan 50 mm Hg, bila dibandingkan dengan jaringan normal, di mana tekanan interstitial sedikit subatmosfir. Mekanisme patofisiologi utama dikaitkan dengan hipertensi interstitial adalah tidak berfungsinya pembuluh limfatik, akibat permeabilitas tinggi dinding pembuluh darah, dan proliferasi cepat dari sel-sel tumor di ruang interstitial. Tekanan interstitial tinggi menyebabkan kompresi pembuluh di dalam tumor, dan ini bahkan dapat menyebabkan stasis lokal.<sup>15</sup>

Perfusi relatif tumor yang dihasilkan dari faktor-faktor ini bervariasi sesuai dengan pertumbuhan mereka. Awalnya, tumor memiliki pinggiran hyperemic dengan vaskularisasi yang relatif baik untuk perfusi jaringan dan kemudian daerah yang relatif iskemik akan timbul. Sebagaimana tumor membesar, daerah nekrosis sentral berkembang. Berdasarkan perfusi tumor dapat dibedakan menjadi empat daerah yaitu: avascular (nekrotik); a seminecrotic (iskemik); mikrosirkulasi stabil; dan dibagian depan sebagai wilayah hiperemia tumor. Penggambaran daerah ini dengan pencitraan mungkin penting dalam bahwa distribusi spasial dari agen kemoterapi bervariasi sesuai dengan tingkat vaskularisasi tumor di dalam daerah tumor yang berbeda yang juga akan mempengaruhi respon terapi radiasi karena efek dari reoxygenasi oleh daerah tumor yang lebih baik vaskulerisasinya.<sup>15</sup>

## **b. Pemeriksaan Doppler pada Kanker Serviks**

Angiogenesis adalah produksi vaskuler baru pada area spesifik. Telah menunjukkan bahwa angiogenesis penting bagi pertumbuhan dan progresi tumor. Secara khusus pada kanker leher rahim, angiogenesis telah terbukti menjadi faktor prognostik independen serta dapat memprediksi kekambuhan. Transvaginal Doppler ultra sound memungkinkan penilaian non-invasif in vivo angiogenesis tumor.<sup>44, 45</sup>

Meskipun teknik penilaian kepadatan microvessel secara histologis adalah standar emas saat ini untuk mengkarakterisasi angiogenesis tumor, namun pemeriksaan ini tidak dapat menjadi metode yang ideal untuk tujuan klinis karena dilakukan pada bahan biopsi dan tidak menilai jalur fungsional yang terlibat dalam aktivitas angiogenik tumor. Penilaian non-invasif vaskularisasi tumor memungkinkan pemeriksaan secara in vivo dengan Doppler sonografi.<sup>41, 44, 45</sup>



**Gambar 2.13 Pemeriksaan Doppler pada Kanker Serviks**

Sebelum menggunakan teknik diagnostik yang terlibat dalam penggambaran sonografi vaskularisasi tumor, penting untuk dapat membedakan konsep "vaskularisasi tumor" dan "aliran darah tumor". Vaskularisasi tumor mengacu pada jumlah vaskuler per satuan volume, sedangkan aliran darah tumor adalah ukuran dari jumlah elemen darah yang mengalir selama periode waktu tertentu di suatu area tertentu.<sup>15, 16</sup>



Ketika tegangan bolak diterapkan pada elemen keramik, dikenal dalam istilah klinis sebagai "kristal", elemen akan berubah bentuk sesuai dengan porsi bergantinya siklik dari arus listrik. Kondisi ini menimbulkan gelombang tekanan dengan frekuensi di kisaran beberapa megahertz di atas jangkauan pendengaran manusia. Selanjutnya, gelombang suara yang kembali ke transduser sebagai gema menyebabkan kristal bergetar, merangsang tegangan listrik yang dapat diolah untuk menghasilkan gambar USG.<sup>15, 16</sup>

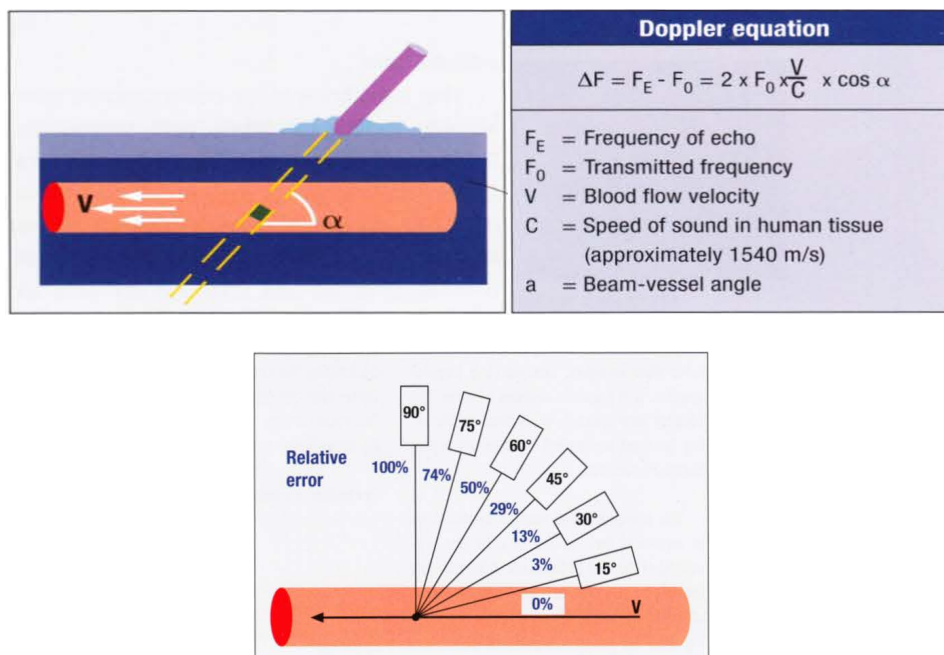
Dasar untuk menentukan kecepatan dan arah aliran darah adalah efek Doppler, ditemukan oleh fisikawan Christian Johann Doppler pada tahun 1842. Efek ini menyatakan bahwa ketika sumber suara dan reflektor bergerak ke arah yang sama satu sama lain, gelombang suara akan tertangkap lebih dekat dan mencapai penerima pada frekuensi yang lebih tinggi ( $F_e$ ) dari awalnya dipancarkan ( $F_0$ ).<sup>15, 16</sup>

Jika kita menerapkan fenomena diatas untuk sel darah merah yang bergerak melalui pembuluh darah, faktor tambahan lain akan ikut menentukan. Besarnya pergeseran frekuensi ( $\Delta F$ ) sebanding tidak hanya untuk kecepatan aliran darah ( $V$ ) dan frekuensi asli yang ditransmisikan ( $F_0$ ), tetapi juga kecepatan suara dalam jaringan manusia ( $C$ ) dan sudut relatif transduser USG ( $\alpha$ ) terhadap sumbu panjang pembuluh. Pemeriksa harus selalu mengukur sudut ini untuk mendapatkan informasi kecepatan yang akurat.<sup>15, 16</sup>

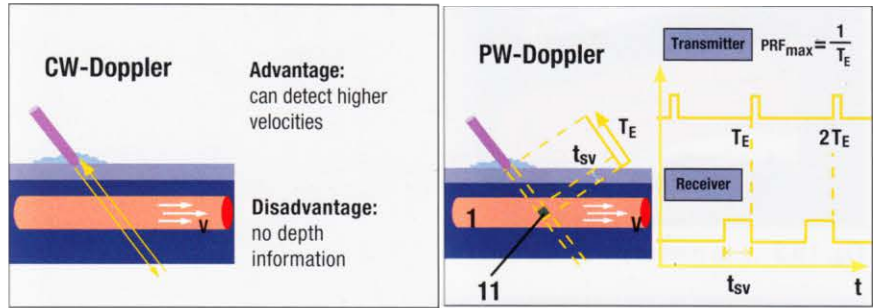
Karena gelombang suara melalui jaringan manusia pada kecepatan yang relatif konstan yaitu sekitar 1540 m/s dan faktor-faktor lain dalam persamaan Doppler juga telah ditetapkan, pergeseran frekuensi sangat bergantung pada cosinus dari sudut transduser-pembuluh.<sup>15, 16</sup>

Kondisi yang paling menguntungkan dengan kesalahan terkecil akan didapatkan pada sudut transduser - pembuluh  $0^{\circ}$  - yaitu, transduser diarahkan tepat sepanjang sumbu kapal. Semakin dekat sudut ke  $90^{\circ}$ , semakin besar kesalahan relatif. Sehingga, transduser harus miring tidak lebih dari  $60^{\circ}$  terhadap sumbu pembuluh, dan sudut  $45^{\circ}$  atau kurang lebih baik.<sup>15, 16</sup>

Terdapat 2 jenis pemeriksaan Doppler yaitu dengan Continuous Wave Doppler (CW Doppler) dan Pulse Wave Doppler (PW Doppler). Dalam gelombang kontinu (CW) Doppler, sinar suara terus dipancarkan dari satu kristal piezoelektrik dan diterima oleh kristal yang terpisah. Keuntungan dari CW adalah kemampuannya untuk mendeteksi dan merekam pergeseran frekuensi bahkan sangat tinggi. Kelemahannya adalah ketidakpekaan terhadap kedalaman sumber echo.<sup>15, 16</sup>



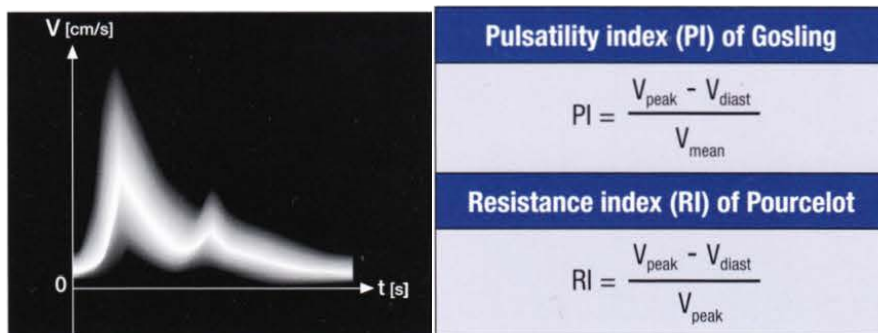
**Gambar 2.14 Perhitungan Doppler dan Koreksi sudut Transduser**



**Gambar 2.15 Continuous wave-Doppler dan Pulse wave-Doppler**

Dalam Doppler gelombang berdenyut (PW Doppler), sinar suara secara bergantian ditransmisikan dan diterima hanya menggunakan satu kristal. Waktu tunda gema (TE) dapat dikonversi ke jarak, dan kedalaman sumber gema dapat ditentukan.<sup>15, 16</sup>

Pada pemeriksaan Doppler kita mengenal istilah indeks Doppler, yang terpenting yaitu PSV (Peak Systolic Velocity), kecepatan aliran rata-rata (Vmean), dan kecepatan diastolik (Vdias) yang digunakan untuk menghitung indeks untuk mengevaluasi aliran arteri yang independen dari sudut transduser-pembuluh. Indeks ini tidak terdistorsi oleh data yang tidak tepat atau sudut yang salah. Mereka telah membuktikan sangat berguna untuk mengevaluasi arteri kecil dan pendek dalam parenkim ginjal, misalnya, untuk membantu dalam deteksi dini penolakan allograf.<sup>15, 16</sup>



**Gambar 2.16 Gelombang dan Indeks Doppler**

Peran Doppler dalam evaluasi massa tumor dimulai pada awal 1990-an menggunakan layar spektral yang mencerminkan aliran ke arah dan menjauh dari transduser, dan tergantung sudut. Hasilnya kemudian dihitung menggunakan indeks impedansi, indeks resistensi (RI) dan indeks pulsasi (PI), atau pengukuran kecepatan seperti kecepatan maksimum rata-rata.<sup>15, 16</sup>

Pemeriksaan Doppler warna digunakan dalam ginekologi untuk pertama kalinya dengan mempelajari massa di pelvis, dan mengamati aliran rendah impedansi pembuluh darah intratumoral (RI <0,41) pada lesi ovarium ganas.<sup>15, 16</sup>

Banyak penelitian telah dilakukan untuk membuktikan atau membantah penggunaan Doppler, namun belum didapatkan kesimpulan yang memuaskan. Ini adalah fakta bahwa adanya perbedaan dalam vaskularisasi dan pembuluh darah pada lesi ganas menunjukkan resistensi yang lebih rendah untuk aliran darah dibandingkan dengan yang di massa jinak. Pembuluh darah tumor memiliki kekurangan media otot dari pembuluh normal dan lebih dapat didistensikan. Hal ini dikombinasikan dengan adanya shunt arteriovenosa yang ditemukan pada jaringan pembuluh tumor sehingga menghasilkan aliran dengan impedansi rendah.<sup>15, 16, 46</sup>

Adanya fokus-fokus daerah penyempitan dan pelebaran dalam pembuluh tumor, dapat juga ditemukan daerah dengan kecepatan sistolik yang tinggi. Faktor-faktor penyulit lain untuk jenis pencitraan ini adalah ditemukannya aliran pembuluh yang lambat dan pembuluh berdiameter kecil yang hampir tidak dapat terdeteksi dengan Doppler warna biasa. Juga, bagian dari masalah dengan teknik ini adalah bahwa hanya pembuluh darah yang digambarkan yang dapat dipelajari secara memadai. Dimana tampaknya lebih penting untuk memberikan informasi

yang melibatkan jaringan pembuluh darah daripada menghitung indeks Doppler pada pembuluh darah tertentu saja.<sup>16, 44, 46</sup>

Sebuah solusi untuk masalah ini telah ditawarkan oleh pemeriksaan Doppler berbasis amplitudo dengan transvaginal Doppler. Modalitas pencitraan ini, dikenal juga sebagai *Pulse Wave Doppler* USG atau Color Doppler Angio® dengan memperhitungkan daerah di bawah kurva dari gelombang spektral dan berhubungan dengan jumlah elemen darah yang mengalir dari waktu ke waktu.<sup>16,</sup>

44

Pulse Wave Doppler sonografi telah ditemukan untuk menjadi lebih unggul dari Doppler warna yang berdasarkan frekuensi, terutama dalam situasi aliran darah rendah (kecepatan rendah), dengan potensi untuk mendeteksi perubahan dalam aliran darah. Pulse Wave Doppler ultrasound memiliki keuntungan yang lebih sensitif, kurang angle-dependent dan tidak rentan terhadap aliasing.<sup>16, 44</sup>

Dalam teknik ini, rona dan kecerahan dari sinyal warna mewakili total energi dari sinyal Doppler. Ini menampilkan aliran total dalam area terbatas, memberikan kesan mirip dengan angiografi. Sensitivitas Pulse Wave Doppler pencitraan adalah 14 dB lebih besar dari pencitraan Doppler standar. Karena sensitivitas ini lebih besar dalam menampilkan pembuluh darah kecil, vaskularisasi yang ditampilkan lebih lengkap.<sup>16, 37, 44</sup>

Pemeriksaan transvaginal Doppler memungkinkan pemeriksaan vaskularisasi tumor secara *invivo* yang noninvasif dan prospektif. Penelitian telah menunjukkan jika Doppler warna dan Pulse Wave Doppler dapat memberikan gambaran aliran pada arteriole dan venula > 100 mikro meter, bahkan dengan

perkembangannya saat ini telah dapat mendeteksi sampai mikrovaskular < 7-10 mikro meter.<sup>16, 45, 47, 48</sup>

Penelitian awal menilai aliran hemodinamik darah pada kanker serviks pada awal 90-an terfokus pada pembuluh darah serviks utama: arteri uterina dan cabang serviks dari arteri uterina. Studi-studi ini melaporkan bahwa berarti PI di arteri uterina dan arteri leher rahim dari wanita dengan kanker serviks secara signifikan lebih rendah dibandingkan pada wanita yang sehat.<sup>47, 48</sup>

Makalah pertama menganalisis pembuluh intratumoral pada kanker serviks dilaporkan oleh Hsieh et al. pada tahun 1995. Penulis ini menemukan bahwa 46,2% dari kanker serviks menampilkan sinyal warna aliran darah yang dinilai oleh transvaginal sonografi Doppler berwarna. Mereka melaporkan bahwa pada pasien dengan sinyal warna terdeteksi keterlibatan kelenjar getah bening lebih sering dibandingkan dengan mereka yang tidak terdeteksi sinyal warna (33% vs 5,7%,  $p = 0,005$ ) dan ini juga berkorelasi dengan indeks proliferasi sel yang lebih tinggi. Mereka tidak menemukan perbedaan dalam tahap tumoral, usia pasien, stadium klinis, jenis histologis, dan status ploidi DNA.<sup>46</sup>

Cheng dan kawan-kawan pada tahun 1999 melaporkan indeks vaskular baru (VI) untuk penilaian *invivo* angiogenesis pada pasien dengan karsinoma serviks. Mereka mengevaluasi 35 pasien dengan stadium Ib- IIa karsinoma serviks oleh transvaginal Pulse Wave Doppler ultrasound (TVPD), dan menggunakan perangkat lunak pengolah gambar, mereka mengembangkan indeks vaskular (VI = jumlah pixel berwarna/jumlah total pixel) untuk setiap tumor. Mereka melaporkan bahwa metode ini adalah sangat baik untuk reproduksi dan semakin tinggi VI maka stadium tumor makin tinggi, invasi stroma yang lebih dalam, tingginya

invasif ruang lymphovascular dan lebih tinggi metastasis kelenjar getah bening panggul. Lebih menarik, VI ini memiliki korelasi yang baik dengan kepadatan microvessel intratumoral yang dinilai secara immuno histokimia ( $r = 0,586$ ). Makalah ini adalah yang pertama menunjukkan korelasi antara angiogenesis dari pemeriksaan Pulse Wave Doppler dengan hasil angiogenesis secara immunohistokimia.<sup>41</sup>

Peneliti yang sama menggunakan Doppler warna pada 60 wanita yang didiagnosis memiliki kanker serviks stadium Ib-IIa. Mereka menemukan sinyal warna di 58% kasus. Kehadiran sinyal warna dikaitkan dengan probabilitas yang lebih tinggi dari metastasis kelenjar getah bening (sensitifitas 80%, spesifisitas 48%) dan keterlibatan parametrium (sensitivitas 91%, spesifisitas 57%).<sup>41, 48</sup>

Wu dan kawan-kawan tahun 2000 membandingkan Doppler warna dan Pulse Wave Doppler dalam menilai vaskularisasi intratumoral di 35 wanita dengan kanker serviks dan 30 wanita sehat. Mereka melaporkan sinyal warna ditemukan pada 97% dari kanker dan menemukan bahwa kedua PI dan rasio vaskular (area penampang intratumoral daerah kapal/penampang tumor) didefinisikan oleh penulis secara signifikan lebih rendah pada pasien dengan kanker serviks. Mereka menyimpulkan bahwa Pulse Wave Doppler angiography lebih berguna daripada Doppler warna karena menampilkan rasio vaskular yang lebih karakteristik secara sonografi diantara sub-klasifikasi yang berbeda dari kanker serviks.<sup>44</sup>

Alcazar dan kawan kawan tahun 2004 melaporkan bahwa sinyal warna dapat dideteksi pada 100% kasus kanker serviks dan aliran darah tumor yang dinilai oleh Doppler warna transvaginal yang berkorelasi dengan beberapa

karakteristik tumor. Tumor dengan vaskularisasi yang lebih tinggi ditemukan pada kanker sel skuamosa karsinoma dengan diferensiasi sedang atau buruk dan tumor stadium lanjut.<sup>26</sup>

Jurado dan kawan-kawan tahun 2008 melaporkan serangkaian 27 kasus kanker serviks stadium dini. Tujuan mereka adalah untuk menilai apakah vaskularisasi intratumoral yang dinilai oleh Pulse Wave Doppler bisa memprediksi kasus-kasus berisiko tinggi untuk terapi adjuvant (radioterapi) setelah operasi radikal. Mereka menemukan bahwa 94% dari kasus berisiko tinggi menampilkan vaskularisasi yang tinggi dibandingkan dengan 11% dari kasus risiko rendah.<sup>43</sup>

Beberapa laporan mengevaluasi peran Doppler tiga dimensi pada kanker serviks dengan hasil yang kontroversial. Testa dan kawan-kawan tidak menemukan korelasi antara indeks vaskular 3D dengan gejala klinis dalam serangkaian 74 kanker serviks.<sup>49</sup>

Namun, Hsu dan kawan-kawan telah melaporkan hasil penerapan 3D pulse wave Doppler di 141 pasien kanker serviks stadium dini dan menemukan aliran darah pada 85% tumor dan vaskularisasi tumor berkorelasi dengan volume tumor. Alcazar dan kawan-kawan, Tanaka dan Umesaki, dan Belitsos dan kawan-kawan menemukan bahwa vaskularisasi tumor yang dinilai oleh ultrasound 3D berkorelasi dengan beberapa karakteristik tumor seperti stadium tumor dan derajat histologis. Meskipun demikian kewaspadaan perlu diambil karena USG Pulse Wave Doppler 3D bukan teknik standar dan hasil mungkin tidak dapat direproduksi dalam praktek klinis.<sup>27, 50-54</sup>



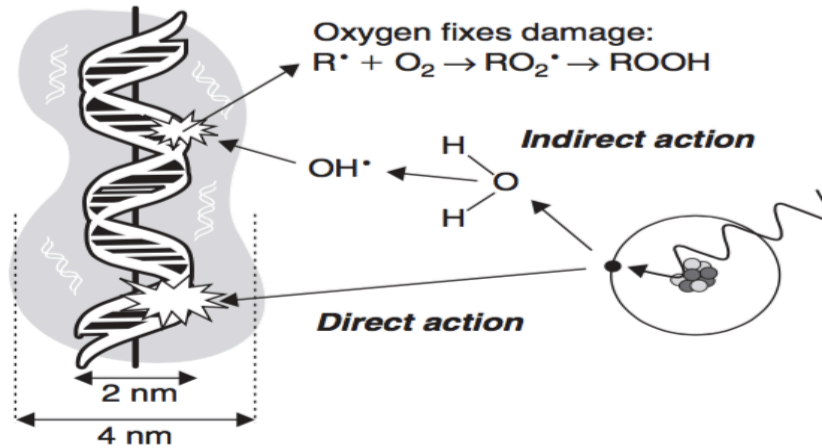
## II.2 Kerangka Pemikiran

Terapi radiasi merupakan suatu gelombang elektromagnetik, seperti sinar x-ray, sinar gamma dan beberapa partikel, seperti alpha, beta, proton dan neutron dimana dapat mengakibatkan kerusakan sel dan bersifat karsinogenik. Secara umum target terapi radiasi adalah DNA. Efek langsung radiasi akan mengakibatkan *interstrand cross link* (terjadi perpindahan basa antara rantai DNA), *single strand break* (putusnya satu rantai DNA), *double strand break* (putusnya kedua rantai DNA) dari *sugar-phosphate backbone* DNA (gambar 2.1.8). Sel yang mengalami radiasi akan mengalami kerusakan satu atau kedua rantai DNA. Sel tersebut masih mampu memperbaiki kerusakan tersebut. Bila sel tidak mampu memperbaiki kerusakan tersebut, sel akan mati dengan mekanisme apoptosis.<sup>3,5</sup>

Efek tidak langsung radiasi, terjadi melalui pembentukan radikal bebas akibat H<sub>2</sub>O terkena radiasi, ionisasi H<sub>2</sub>O sel. Radikal bebas yang bermuatan negatif, gugus hidroksil, akan mudah berikatan dengan gugus positif dari DNA, dan merusak DNA. Dengan demikian radiasi elektromagnetik menyebabkan ionisasi secara tidak langsung (*indirectly ionizing*), ionisasi H<sub>2</sub>O akan menghasilkan radikal bebas hidroksil. Sedangkan proton serta partikel (*heavy particles*) menyebabkan ionisasi langsung (*direct ionizing*) dan menyebabkan kerusakan DNA secara langsung.<sup>3,5</sup>

Selain itu, terdapat berbagai faktor yang mempengaruhi respon radiasi terutama adalah faktor oksigenasi kanker, dimana pada jaringan tumor yang kaya oksigen maka respon terapi radiasi akan lebih baik karena mekanisme kerusakan

DNA melalui pembentukan radikal bebas lebih besar dibandingkan sel yang mengalami hipoksik



**Gambar 2.16 Mekanisme Kerusakan DNA oleh Radiasi**

Resistensi terhadap radiasi pada kanker serviks dihubungkan dengan kondisi tumor yang hipoksia akibat kurangnya vaskularisasi tumor. Hipoksia akan menurunkan ionisasi DNA sehingga kerusakan DNA akibat radiasi akan minimal dan menimbulkan respon terapi radiasi yang kurang baik.<sup>17-25</sup>

Tumor dengan konsistensi padat untuk tumbuh memerlukan vaskular baru sebagai suplai darahnya. Vaskularisasi baru ini dibentuk dari jaringan pembuluh darah normal yang sudah terbentuk sebelumnya yang dikenal dengan proses angiogenesis. Namun, pembentukan vaskularisasi baru ini biasanya lebih lambat dibandingkan dengan peningkatan jumlah sel-sel neoplastiknya atau dengan kata lain pertumbuhan tumor mengalahkan pertumbuhan dari suplai darahnya sendiri. Hal ini mengakibatkan, vaskularisasi yang baru tidak dapat memenuhi kebutuhan nutrisi dan oksigenasi yang meningkat dari masa tumor yang terus dan cepat berkembang.<sup>8,14,17</sup> Selain itu, vaskularisasi baru yang terbentuk memiliki morfologi dan fungsinya yang tidak normal. Semua hal-hal tersebut

mengakibatkan daerah mikroregional intratumoral memiliki nutrisi yang rendah, bersifat asam dan kekurangan oksigen, namun sel-sel hipoksik yang terdapat di area ini masih viabel, walaupun dalam jangka waktu yang terbatas.<sup>13,18,20</sup> Sehingga dibutuhkan reoksigenasi pada jaringan tumor agar sel-sel hipoksik tersebut dapat tetap hidup.

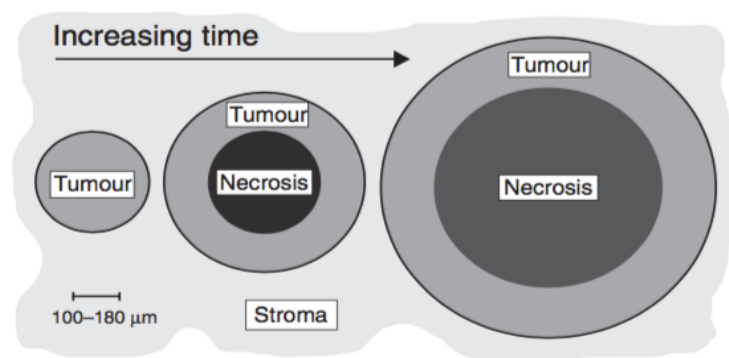
Mekanisme yang mendasari reoksigenasi pada tumor masih belum dipahami dengan jelas. Apabila reoksigenasi muncul dalam waktu yang cepat maka hal tersebut kemungkinan disebabkan oleh karena adanya resirkulasi dari pembuluh darah yang secara temporer telah menutup. Reoksigenasi yang muncul dalam jangka waktu yang lama kemungkinan disebabkan oleh karena adanya kematian sel yang mengakibatkan penyusutan ukuran tumor dan menurunkan jarak interkapiler dengan tumor, sehingga oksigen dapat mencapai sel-sel yang hipoksik.<sup>13,20</sup>

Reoksigenasi jaringan tumor memiliki dampak yang penting dalam menentukan keberhasilan fraksinasi radioterapi. Adanya reoksigenasi secara ekstensif selama radioterapi mampu mengakibatkan respons komplis walaupun hanya dengan fraksinasi 30 sampai 34 fraksinasi dari 2 Gy. Penelitian yang dilakukan oleh Wouters dan Brown pada tahun 1997 menunjukkan bahwa sel pada tingkatan oksigenasi menengah juga dapat mengakibatkan radioresistensi yang signifikan selama fraksinasi radioterapi walaupun telah terjadi reoksigenasi ekstensif. Sel-sel ini tidak mempengaruhi respons dari dosis tunggal yang tinggi, dimana ditentukan hanya dari fraksinasi yang resisten terhadap sel-sel hipoksik. Namun, mereka juga berkontribusi secara signifikan terhadap respon klinis

terhadap dosis yang relevan dan oleh karena itu mungkin memainkan peran penting tambahan untuk menentukan keluaran dari terapi fraksinasi.<sup>8,13,21</sup>

Adanya sel hipoksik intratumor tidak hanya memiliki dampak signifikan pada terapi radiasi, tetapi juga memiliki mengakibatkan resistensi tumor terhadap beberapa tipe kemoterapi. Pada beberapa penelitian hewan menunjukkan bahwa obat-obatan seperti bleomisin, 5-fluorourasil, methotrexate dan cisplatin menjadi kurang efektif dalam membunuh sel-sel tumor ketika berada dalam kondisi hipoksik dibandingkan dengan teroksigenasi dengan baik.<sup>13,16</sup> Walaupun hal ini disebabkan oleh karena konsekuensi dari keadaan hipoksia atau karena sel-sel hipoksia secara normal terletak lebih jauh dari pembuluh darah, sehingga mengakibatkan hambatan pengantaran obat atau oleh karena sel tersebut berada dalam siklus yang kemoresisten dan terdapat pada area yang memiliki pH yang rendah, yang dapat mempengaruhi aktivitas obat, hal tersebut masih belum diketahui dengan jelas.<sup>8</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Thomlinson dan Gray pada tahun 1995 memperoleh bahwa oksigen yang berdifusi dari stroma pembuluh darah akan dikonsumsi oleh sel tumor. Sel tumor yang berada diluar jarak difusi oksigen tersebut tidak akan mampu bertahan hidup lagi.<sup>8,13</sup>



**Gambar 2.18 Daerah Nekrosis Intratumoral<sup>8</sup>**

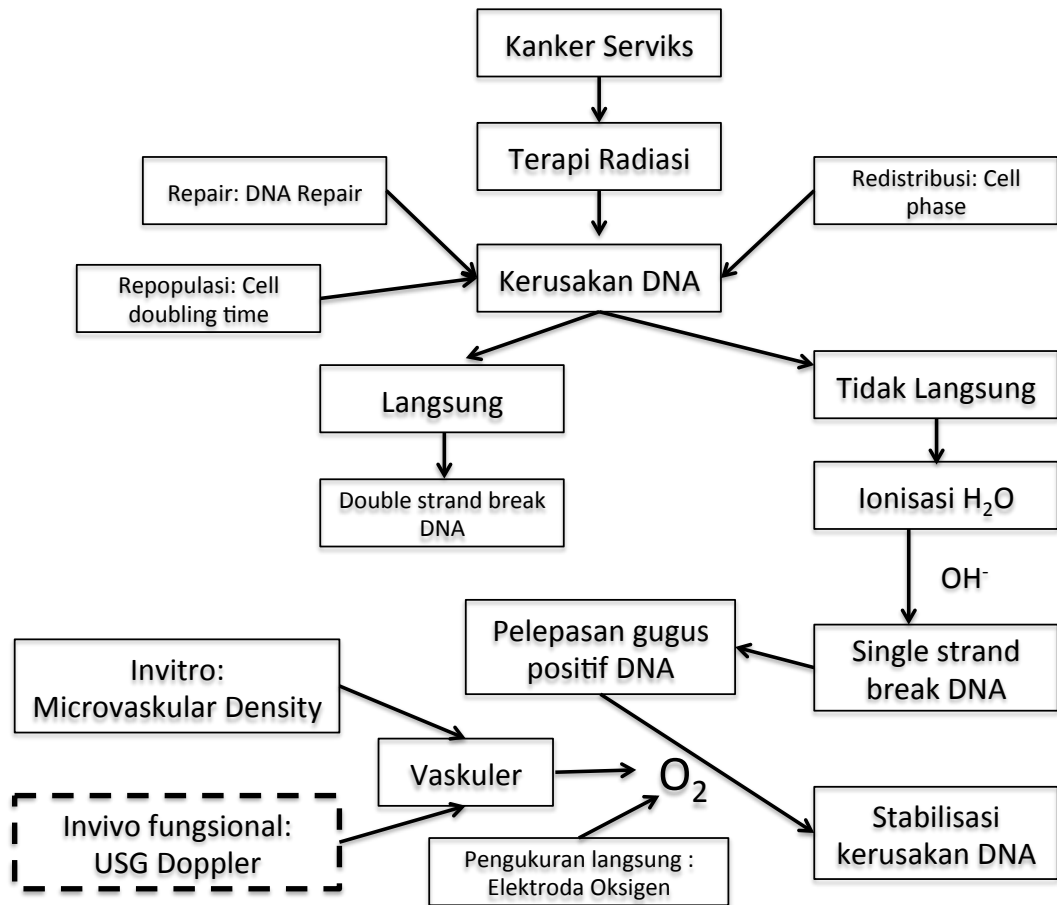
Penelitian yang dilakukan oleh Tannock pada tahun 1968 pada tumor padat memperoleh bahwa populasi sel yang berada di sentral berada dalam posisi yang dinamik. Selain itu, pembuluh darah tumor secara periodik akan membuka dan menutup, mengakibatkan terjadinya hipoksia transien atau akut. Mekanisme yang mengakibatkan terjadinya aliran darah intermiten intratumoral masih belum jelas sepenuhnya, beberapa teori menjelaskan sebagai berikut: 1) adanya penyumbatan pembuluh darah oleh sel-sel darah atau oleh sirkulasi sel tumor, 2) kolapsnya pembuluh darah secara temporer di area tumor yang memiliki tekanan interstisial yang tinggi, dan 3) vasokonstriksi spontan dari arteriol yang akan memberikan efek kepada aliran darah pada kapiler-kapiler.<sup>8,13,16,21</sup>

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa angiogenesis merupakan faktor prognostik independen pada kanker serviks. Teknik pencitraan fungsional menggunakan USG Doppler dapat menampilkan perfusi jaringan secara *invivo* dengan menampilkan perfusi mikrosirkulasi dari lesi dan menggambarkan status oksigenasi secara langsung.<sup>17-25</sup>

Oksigen memainkan peran penting pada respon tumor padat terhadap radioterapi. Tumor yang sangat teravaskularisasi memiliki pengiriman oksigen lebih banyak dan karena itu, respon yang lebih baik untuk kemoradiasi daripada tumor dengan vaskularisasi minimal.<sup>22-24</sup>

Hasil penelitian sebelumnya menemukan hasil yang berbeda-beda. Terdapat penelitian yang menemukan bahwa tumor dengan vaskularisasi baik, sebagaimana dinilai oleh *Transvaginal Colour Doppler sonografi* (TVCD), memiliki respon yang lebih baik untuk kemoradioterapi dari tumor yang sangat teravaskularisasi.<sup>22-24</sup>

Oleh karena itu peneliti melakukan penelitian untuk menilai respon klinis terapi radiasi pada kanker serviks menggunakan USG Pulse Wave Doppler yang lebih sensitif dengan probe transrektal untuk menghindari gangguan terdapatnya darah di vagina pada kanker serviks jika pemeriksaan dilakukan transvaginal.



Keterangan:

 Diteliti

**Gambar 2.17: Kerangka Pemikiran**

### **II.3 Premis**

Dari uraian di atas, dapat diambil beberapa premis sebagai berikut:

#### **Premis 1 :**

Efek langsung radiasi akan mengakibatkan *interstrand cross link* (terjadi perpindahan basa antara rantai DNA), *single strand break* (putusnya satu rantai DNA), *double strand break* (putusnya kedua rantai DNA) dari *sugar-phosphate backbone* DNA.<sup>3,5</sup>

#### **Premis 2 :**

Pembentukan radikal bebas akibat H<sub>2</sub>O terkena radiasi, akan berikatan dengan gugus positif dari DNA dan merusak DNA.<sup>3,5</sup>

#### **Premis 3 :**

Jaringan tumor yang kaya oksigen respon terapi radiasi akan lebih baik karena mekanisme kerusakan DNA melalui pembentukan radikal bebas lebih besar dibandingkan sel yang mengalami hipoksik.<sup>3,5</sup>

#### **Premis 4:**

Pada kanker serviks respon terapi radiasi sangat dipengaruhi oleh reoksigenasi jaringan yang dipengaruhi oleh vaskularisasi jaringan yang dapat dinilai secara fungsional dengan menggunakan USG Doppler.<sup>14, 41, 42, 55</sup>

#### **Premis 5 :**

Vaskularisasi jaringan yang dapat dinilai secara fungsional dengan menggunakan USG Doppler.<sup>28, 29</sup>

#### **Premis 6 :**

Beberapa penelitian menunjukkan USG Doppler dapat digunakan sebagai prediktor respon terapi radiasi pada kanker serviks.<sup>26, 37, 43-48, 50, 52</sup>

**Premis 7 :**

Pulse Wave Doppler sonografi lebih unggul dari Doppler warna yang berdasarkan frekuensi dalam situasi aliran darah rendah (kecepatan rendah), dengan potensi untuk mendeteksi perubahan dalam aliran darah.<sup>28, 29</sup>

**Premis 8 :**

Pulse Wave Doppler dapat memberikan gambaran aliran pada arteriole dan venula > 100 mikro meter, bahkan dengan perkembangannya saat ini telah dapat mendeteksi sampai mikrovaskular < 7-10 mikro meter.<sup>28, 29</sup>

**II. 4 Hipotesis Penelitian**

Terdapat hubungan antara gambaran spektral *pulsed wave* Doppler transrektal dengan respon klinis terapi radiasi eksternal pada kanker serviks stadium IIB-IVA. (Premis 1-8)



## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **III. 1 Subjek Penelitian**

Subjek penelitian adalah pasien Kanker Serviks stadium IIB-IVA di RS dr. Hasan Sadikin Bandung yang dilakukan Pemeriksaan USG Doppler *Pulse Wave* transrektal dan menjalani terapi radiasi eksternal dengan radiosensitizer.

##### **III.1.1. Populasi Sasaran**

Populasi sasaran adalah semua pasien Kanker Serviks stadium IIB-IVA di RS dr. Hasan Sadikin Bandung yang dilakukan Pemeriksaan USG Doppler *Pulse Wave* transrektal dan menjalani terapi radiasi eksternal dengan radiosensitizer.

##### **III.1.2. Populasi Terjangkau**

Populasi terjangkau adalah semua pasien Kanker Serviks stadium IIB-IVA di RS dr. Hasan Sadikin Bandung yang dilakukan Pemeriksaan USG Doppler *Pulse Wave* transrektal dan menjalani terapi radiasi eksternal dengan radiosensitizer, selama periode penelitian dan bersedia mengikuti penelitian dengan mengisi *informed consent*.

##### **III.1.3. Cara Pemilihan dan Besar Sampel**

Pemilihan sampel dilakukan secara *consecutive sampling* dari populasi pasien kanker serviks stadium IIB-IVA yang akan menjalani terapi radiasi eksternal dengan radiosensitizer di RS dr. Hasan Sadikin Bandung.

Pada penelitian ini jumlah sampel diambil dari subjek penelitian yang termasuk ke dalam populasi sasaran dan populasi terjangkau. Penentuan besar

sampel, ditentukan berdasarkan rumus ukuran untuk menguji hipotesis pada penelitian ini dengan memperhitungkan resiko relatif :

$$n = \frac{\{Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2P_2^* (1 - P_2^*)} + Z_{1-\beta} \sqrt{P_1^* (1 - P_1^*) + P_2^* (1 - P_2^*)}\}^2}{(P_1^* - P_2^*)^2}$$

Keterangan:

- n : Jumlah sampel untuk masing masing kelompok dengan faktor risiko (n1) dan kelompok tanpa faktor risiko (n2)
- P2 : Proporsi efek pada kelompok tanpa faktor risiko (dari pustaka) → 0,11 (Alcazar, 2002) : Kejadian respon parsial terapi radiasi pada tumor dengan vaskularisasi yang baik.
- RR (Resiko relatif) : 4 , Z alfa : 1,645 dan Z betha : 0,842

Didapatkan n1 = n2 = 21,66 dibulatkan menjadi 22, dengan menambahkan 10% untuk kemungkinan sample drop out, jumlah sampel untuk masing masing kelompok adalah minimal 25 dengan total sampel adalah 50.

#### **III.1.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi**

##### **Kriteria Inklusi**

- Pasien dengan diagnosis kanker serviks stadium IIB-IVA
- Pasien kanker serviks yang menjalani terapi radiasi eksternal dengan radiosensitizer.
- Pasien bersedia mengikuti penelitian.

##### **Kriteria Eksklusi**

- Pasien tidak dapat dilakukan pemeriksaan USG Transrektal karena hemoroid, nyeri perianal dan stenosis anus.

- Pasien yang tidak dapat dilanjutkan sebagai sampel penelitian (drop out)

### **III. 2 Metodologi Penelitian**

#### **III.2.1.Rancangan Penelitian**

Rancangan penelitian ini menggunakan metode *Prepost Design* secara prospektif dengan melakukan pemeriksaan *Pulse wave* Doppler dengan probe transrektal pada pasien kanker serviks stadium IIB-IVA, dilakukan pengukuran dalam jangka waktu kurang dari 1 minggu sebelum terapi radiasi eksternal berupa gambaran spektral Doppler yang dibagi menjadi dua kriteria baik dan buruk. Pada pasien juga dilakukan pengukuran ukuran tumor secara ultrasonografi dan klinis sebagai ukuran awal tumor.

Pasien akan menjalani terapi radiasi eksternal dengan radiosensitizer dan 2 minggu setelah regimen terapi selesai dilakukan pengukuran ukuran tumor secara ultrasonografi dan klinis sebagai penilaian respon klinis terapi radiasi yang dibagi menjadi Respon baik (jika ditemukan pengurangan ukuran massa tumor  $> 50\%$ ) dan Respon kurang (jika ditemukan penurunan massa tumor  $\leq 50\%$  atau bertambah).

#### **III.2.2.Variabel Penelitian**

##### **Variabel Bebas**

- Gambaran spektral *pulse wave* Doppler dengan Vaskulariasi cukup
- Gambaran spektral *pulse wave* Doppler dengan vaskulariasi kurang

### Variabel Tergantung

- Respon klinis terapi radiasi eksternal berdasarkan kriteria WHO yang dibagi menjadi Respon baik dan Respon kurang.

### Variabel Perancu

- Tipe histologi
- Derajat diferensiasi
- Ukuran awal tumor
- Tipe Tumor

### III.2.3. Definisi Operasional

Variabel Penelitian	Definisi Operasional	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Vaskularisasi	<p><b>Gambaran vaskularisasi buruk</b> yaitu: Gambaran vaskuler rendah sampai sedang dimana hanya beberapa gambaran spektral Doppler yang tergambar</p> <p><b>Gambaran vaskularisasi baik</b> yaitu: Gambaran spektral Doppler terdapat aliran yang modera atau massa yang kaya vaskuler</p>	Alat ultrasonografi yang digunakan adalah merek General Electric tipe Logic P3 dengan menggunakan probe E8CS yang merupakan probe endocaviter dan digunakan transrectal pada mode pemeriksaan Pulse Wave (PW) Doppler	Vaskularisasi buruk dan vaskularisasi baik	Kategorik Baik dan buruk
Respon klinis terapi radiasi	Penurunan ukuran tumor pada dua kali pemeriksaan sebelum dan setelah terapi radiasi dengan jarak pemeriksaan minimal 4 minggu berdasarkan kriteria: <b>Respon baik:</b> Jika	secara klinis dengan menggunakan jangka dengan menghitung diameter terbesar tumor	penurunan diameter tumor (cm)	Kategorik baik dan buruk

	terdapat pengurangan diameter tumor > 50% ukuran awal <b>Respon buruk</b> : jika penurunan diameter tumor $\leq$ 50% diameter awal			
Respon klinis terapi radiasi	Penurunan ukuran tumor pada dua kali pemeriksaan sebelum dan setelah terapi radiasi dengan jarak pemeriksaan minimal 4 minggu berdasarkan kriteria: <b>Respon baik</b> : Jika terdapat pengurangan diameter tumor > 50% ukuran awal <b>Respon buruk</b> : jika penurunan diameter tumor $\leq$ 50% diameter awal	menggunakan Ultrasonografi transrektal dengan cara probe dengan lembut dimasukkan ke dalam rectum, rahim dan adneksa wilayah yang dipindai, ukuran tumor serviks diukur dalam tiga dimensi panjang (cm), tinggi (cm), dan lebar (cm) dan dihitung volume tumor dalam ml	Perubahan Volume tumor (ml)	Numerik

### III.2.4. Tempat dan Waktu Penelitian

Pemeriksaan sampel dilakukan di Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RS dr. Hasan Sadikin Bandung mulai bulan Januari 2017 sampai jumlah sampel mencukupi.

### III.2.5. Tata Kerja dan Teknik Pelaksanaan Penelitian

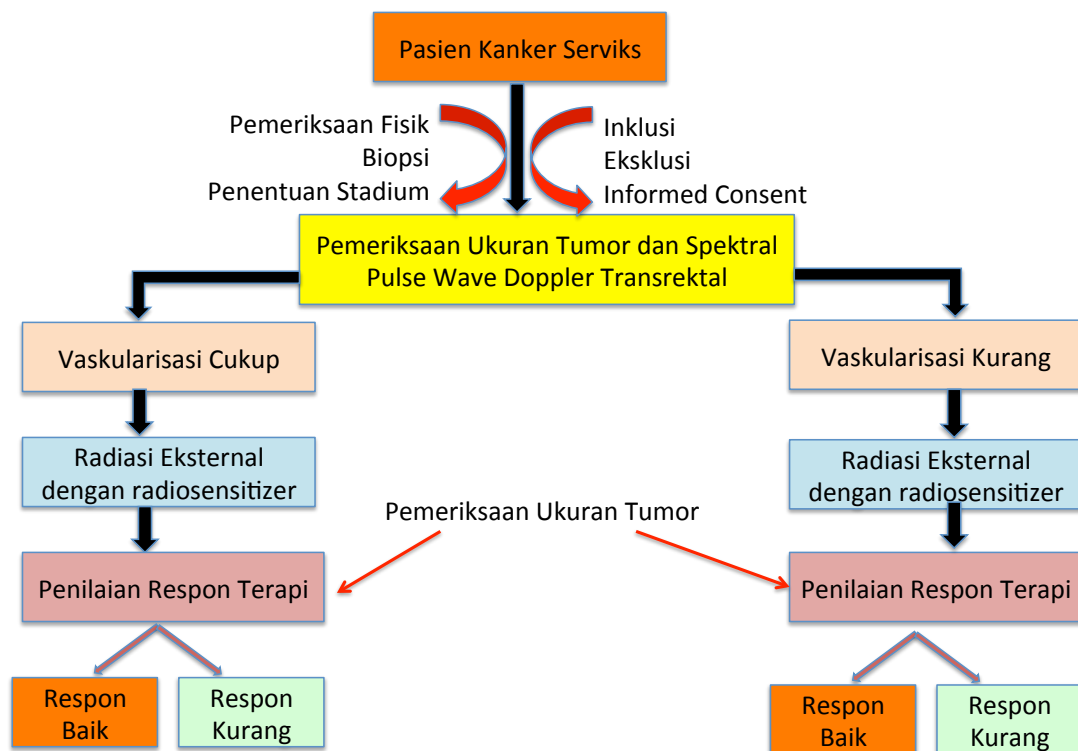
Semua pemeriksaan dilakukan di RS dr. Hasan Sadikin Bandung, seluruh sample yang memenuhi kriteria inklusi serta tak termasuk kriteria eksklusi, diberikan penjelasan tentang penelitian yang akan dilakukan. Kepada mereka dimohon untuk menandatangani formulir persetujuan yang telah disediakan. Kemudian pasien dikelola sesuai dengan tahap-tahap berikut ini :

1. Pemeriksaan klinis dan penegakan diagnosis kanker serviks yang meliputi:
  - Identitas : Nama, umur, alamat, nomor rekam medis
  - Anamnesis : Riwayat ginekologi
  - Pemeriksaan Ginekologi
  - Pemeriksaan penunjang : laboratorium, Rotgen Thoraks
2. Penentuan stadium berdasarkan Klasifikasi FIGO 2009
3. Pasien yang termasuk dalam kriteria inklusi dimintakan *informed consent*.
4. Dilakukan pemeriksaan USG Transrektal dengan step:
  - Pasien diberitahu tentang penggunaan probe secara transrectal, dan prosedur selanjutnya dilakukan dengan pasien dalam posisi litotomi (telentang, dengan panggul ditinggikan), dengan probe E8CS
  - Ditentukan lokalisasi dan ukuran tumor serta luasnya proses invasi ke daerah dinding pelvik, parametrium dan organ didekatnya
  - Massa tumor pada serviks dilakukan pengukuran dalam tiga diameter (antero-posterior, lateral dan cranio-caudal) yang dihitung dalam sentimeter dan dilakukan perhitungan volume tumor.
  - Pada pemeriksaan Doppler warna penilaian semikuantitatif subjektif dari aliran darah dibuat sebagai berikut: skor 1 diberikan bila tidak ada aliran darah dapat diamati dalam lesi; skor 2 diberikan bila hanya aliran minimal dapat dideteksi; skor 3 diberikan bila aliran moderat hadir; skor 4 diberikan ketika massa muncul sangat kaya vaskular. Dimana pada penelitian ini diklasifikasi menjadi 2 kriteria, yaitu vaskularisasi baik (skor 3-4) dan vaskularisasi buruk (skor1-2).

5. Kemudian pasien akan menjalani terapi regimen radiasi eksternal dengan kemoradiosensitizer
6. Setelah pasien selesai menjalani regimen terapi radiasi eksternal dilakukan pemeriksaan ulangan dengan sebelumnya diberikan informed consent pemeriksaan kembali (jarak dengan pemeriksaan awal minimal 4 minggu) untuk menentukan ukuran tumor secara klinis dan pengukuran volume tumor dengan USG transrektal, dan kemudian diklasifikasi berdasar modifikasi kriteria respon klinis WHO yang dibagi menjadi Respon baik dan respon buruk. Respon baik adalah bila terdapat penurunan ukuran tumor  $> 50\%$  dari ukuran awal dan respon buruk adalah bila penurunan ukuran tumor  $\leq 50\%$  dari ukuran awal.

7.

### III.2.6. Alur Penelitian



**Keterangan:**

- Pemeriksaan dan diagnosis kanker serviks stadium IIB-IVA dilakukan secara klinis termasuk hasil biopsi serviks dan setelah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi kemudian dimasukkan kedalam sampel penelitian.
- Kemudian sampel dibagi menjadi 2 kelompok penelitian berdasarkan hasil pemeriksaan Spektal Pulsed wave Doppler transrektal yang dibagi menjadi sample dengan hasil vaskularisasi baik dan vaskularisasi buruk (sesuai kriteria pada definisi operasional).
- Jumlah sampel masing-masing kelompok yaitu 25 sampel, sehingga total adalah 50 sampel.
- Pada masing-masing kelompok dilakukan pengukuran ukuran tumor dengan dua cara yaitu :
  - Secara klinis berupa pengukuran langsung dengan menggunakan jangka ukur untuk mengukur diameter terpanjang dari tumor yang digunakan untuk menilai respon klinis
  - Menggunakan USG transrektal dengan mengukur tumor dalam tiga dimensi yaitu antero-posterior, lateral dan cranio-caudal dalam satuan sentimeter dan dilakukan perhitungan volume tumor dalam mililiter (ml).  
Ukuran ini digunakan sebagai nilai awal ukuran tumor.
- Sampel kemudian diikuti secara prospektif sampai regimen terapi radiasi eksternal dengan kemoradiosentitizer selesai
- Dilakukan pengukuran ulang ukuran tumor dengan dua cara seperti pada pengukuran awal dengan selang waktu antara pemeriksaan minimal 4 minggu.



- Penilaian respon klinis terapi radiasi sesuai dengan modifikasi kriteria WHO sesuai dengan definisi operasional.

### **III. 3 Analisis Data**

Dilakukan analisis data untuk menguji hipotesis dengan menggunakan Uji Chi Square ( $X^2$ ) atau dengan uji *exact Fisher*, dengan membuat tabel 2x2 antara variabel bebas hasil pemeriksaan Doppler dengan penilaian respon klinis terapi radiasi. Analisa menggunakan program SPSS.

### **III. 4 Aspek Etik Penelitian**

Subjek penelitian ini adalah manusia, sehingga dapat menimbulkan masalah etik. Aspek etik pada penelitian ini adalah sampel penelitian diambil pada kanker serviks stadium IIB-IVA yang direncanakan akan dilakukan terapi radiasi. Pemeriksaan USG transrektal dapat menimbulkan rasa tidak nyaman dan nyeri terutama saat insersi probe kedalam rektum. Oleh karena itu peneliti akan memberikan informasi kepada subjek mengenai kesediaannya untuk berpartisipasi dalam penelitian tentang memang akan menimbulkan rasa ketidaknyamanan atau adanya rasa terganggu yang dirasakan oleh subjek penelitian.

Diberikan penjelasan mengenai tata cara, risiko serta manfaat atau keuntungan penelitian yang dapat dirasakan oleh subjek penelitian. Perlu diberikan informasi kepada subjek penelitian dengan prinsip sukarela untuk persetujuan mengikuti penelitian ataupun hak untuk menolak ikut serta dalam penelitian.

Identitas dan data yang menyangkut subjek penelitian dijamin kerahasiaannya oleh peneliti. Subjek penelitian berhubungan langsung dengan peneliti untuk mengetahui hasil penelitian atau terdapat efek samping akibat tindakan peneliti.

Subjek penelitian menandatangani lembar persetujuan mengikuti penelitian (*informed consent*). Penelitian ini dilakukan setelah mendapat persetujuan dan rekomendasi dari Komite Etik Penelitian Kesehatan, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung.

### III. 5 Tabel Penelitian

#### Karakteristik Sampel

Karakteristik		Vaskularisasi Baik	Vaskularisasi Buruk
Usia			
Stadium	Stadium IIB		
	Stadium IIIA		
	Stadium IIIB		
	Stadium IVA		
Tipe Histologi	Squamous cellcarcinoma		
	Adenocarcinoma		
	Endometrioid		
	Serous dan lainnya		
Ukuran Awal Tumor	Klinis		
	USG		
Regimen Terapi Radiasi			

**Analisis Hipotesis**

		<b>Variabel Tergantung</b> (Respon klinis terapi radiasi)	
		Respon Baik	Respon Burukk
<b>Varibel bebas</b> (Spektral pulsed wave Doppler)	Vaskularisasi Baik		
	Vaskularisasi Buruk		

## **BAB IV**

### **HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN**

#### **IV. 1 Hasil Penelitian**

Penelitian bertujuan mencari hubungan gambaran Spectral Pulse Wave Doppler dengan respon klinis terapi radiasi eksternal pada kanker serviks stadium IIB-IVA. Subjek penelitian adalah penderita kanker serviks stadium IIB - IVA sejak Januari 2017 sampai didapatkan sampel sejumlah 58 subjek. Terdapat 2 subjek keluar dari penelitian, pertama karena berhenti menjalani terapi radiasi untuk terapi herbal dan satu subjek menolak dilakukan pemeriksaan kedua paska terapi radiasi.

Sebelum penelitian dimulai telah dilakukan pemeriksaan awal terhadap 10 subjek untuk pengukuran volume tumor dengan USG transrektal dan pemeriksaan Spectral Doppler oleh peneliti yang dilakukan dibawah bimbingan pembimbing, dengan hasil terlampir pada lampiran 5.

##### **IV.1. 1 Karakteristik Subjek Penelitian**

Dilakukan pencatatan data dasar meliputi usia, stadium klinis, nilai Hb dan hasil pemeriksaan patologi anatomi. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan ukuran tumor awal secara klinis dengan menghitung diameter tumor terpanjang (dalam cm) dan secara ultrasonografi transrektal dengan menghitung volume massa tumor (dalam ml). Kemudian sebagai ukuran variabel independen awal dilakukan pemeriksaan spektral PW Doppler yang diklasifikasikan dalam 2 kategori yaitu cukup dan kurang. Subjek penelitian menjalani terapi radiasi eksternal sebanyak 25 seri dengan kemoradiosentitizer. Setelah terapi radiasi eksternal dan selang

waktu 4 minggu, dilakukan pemeriksaan ulang untuk ukuran tumor secara klinis dan ultrasonografi sebagai ukuran akhir variabel.

**Tabel 4.1 Karakteristik Subjek Penelitian**

<b>Karakteristik</b>		<b>Vaskularisasi Baik</b>	<b>Vaskularisasi Buruk</b>
Jumlah Sampel		30 (51,72%)	28 (48,27%)
Stadium	Stadium IIB	17	13
	Stadium IIIA	-	-
	Stadium IIIB	13	12
	Stadium IVA	-	3
Tipe Histologi	Squamous cellcarcinoma	28	23
	Adenocarcinoma	2	4
	Clear cell	-	1
Derajat Diferensiasi	Baik	2	3
	Sedang	19	11
	Buruk	4	6
Tipe Tumor	Non Bulky	13	11
	Bulky	17	17
Ukuran Tumor Awal	Klinis (diameter)	4.22	4.86
	USG (volume)	51.22	87.10
Usia	< 20 tahun	-	-
	21-30 tahun	-	-
	31-40 tahun	1	3
	41-50 tahun	12	12
	51-60 tahun	9	11
	61-70 tahun	5	2
	>70 tahun	3	-

Pada tabel 4.1 diatas menunjukkan karakteristik subjek penelitian antara dua kelompok gambaran vaskuler kurang dan cukup memiliki karakteristik yang merata.

#### **IV.1. 2 Analisis Univariat**

Untuk menilai sebaran subjek penelitian maka dilakukan analisis univariat antara respon klinis baik dan kurang dengan sebaran karakteristik subjek penelitian.

**Tabel 4.2 Analisis Univariat Subjek Penelitian**

Karakteristik	Respons klinis post radiasi		Nilai p <sup>*)</sup>
	Buruk (n=12)	Baik (n=46)	
<b>Umur (tahun)</b>			
26 – 35	0	1	
36 – 45	4	9	p: 0.313
46 – 55	3	22	
56 – 65	5	10	
>65	0	4	
<b>Stadium Tumor</b>			
II B	7	22	p: 0.373
III B	4	2	
IV A	1	2	
<b>Gambaran Histopatologi</b>			
Adeno Ca	2	4	p: 0.448
Squamous cell carcinoma	10	41	
Lainnya (clear cell)	0	1	
<b>Derajat differensiasi</b>			
Well	2	3	
Moderately	5	25	p: 0.339
poorly	2	8	
<b>Tipe Tumor</b>			
Bulky	4	34	p: 0.012
Non Bulky	8	12	
<b>Ukuran Tumor Awal</b>			
<b>COP: 3.5 cm, Mean: 4.76</b>			p: 0.271
Kecil (<3.5 cm)	3	6	
Besar (≥ 3.5 cm)	9	40	
<b>Volume tumor awal</b>			
<b>COP: 46 ml, Mean: 70.49</b>			
Kecil (<46 ml)	8	16	p: 0.048
Besar (≥ 46 ml)	4	30	

Dari tabel 4.2 tampak sebagian besar subjek berusia di atas 45 tahun (44 kasus), stadium terbanyak adalah stadium IIB (22 kasus), gambaran histopatologi terbanyak adalah *squamous cell carcinoma* (SCC) (51 kasus), derajat differensiasi terbanyak adalah *moderately differentiated* (30 kasus), tipe tumor terbanyak adalah bulky (38 kasus) dan non bulky (20 kasus), ukuran tumor awal didapatkan COP (cut of point) 3,5 cm dan COP volume tumor awal adalah 46 ml.

Perbandingan karakteristik subjek antara respons klinis terapi radiasi eksternal berdasarkan usia, stadium, gambaran histopatologi, derajat diferensiasi, dan ukuran (klinis) tumor awal tidak menunjukkan ada perbedaan bermakna ( $p > 0,05$ ). Namun untuk volume (USG) tumor awal dan tipe tumor didapatkan hubungan yang bermakna ( $p < 0,05$ ). Berdasarkan homogenitas karakteristik ini maka layak dapat diperbandingkan.

#### IV.1.3 Analisis Bivariat Hasil Penelitian

Hasil pemeriksaan respon terapi radiasi eksternal berdasarkan pemeriksaan klinis diperoleh 21 pasien dengan respons komplit, 34 pasien dengan respons partial, dan sisanya 3 pasien dengan tidak respon atau progresif.

Untuk menilai hasil penelitian dilakukan analisis bivariat dengan tabel 2x2 untuk menilai pengaruh radiasi eksternal dengan ukuran klinis tumor, volume tumor secara ultrasonografi dan mencari hubungan antara gambaran vaskularisasi tumor dengan respon klinis terapi radiasi eksternal.

**Tabel 4.3 Analisis Bivariat Pengaruh radiasi terhadap ukuran klinis tumor dengan Uji Wilcoxon**

	n	Median (minimum-maksimum)	Rerata ± SD	p
Ukuran tumor awal	58	5 (2-8)	4.76 ± 1.288	0.000
Ukuran tumor post radiasi	58	1 (0-3)	1.21 ± 1.039	Z : -6.552

Pada tabel 4.3 terlihat terdapat adanya pengaruh yang bermakna dari terapi radiasi dengan ukuran klinis tumor antara ukuran awal (median 5 cm) dan ukuran tumor post radiasi (median 1 cm), dengan  $p < 0,05$ . Dapat diambil kesimpulan jika terapi radiasi akan mempengaruhi perubahan ukuran tumor secara klinis.

**Tabel 4.4 Analisis Bivariat Pengaruh radiasi terhadap Volume tumor secara USG dengan Uji Wilcoxon**

	n	Median (minimum-maksimum)	Rerata ± SD	p
Volume tumor awal	58	53.11 (5.45-359.44)	70.49 ± 56.35	0.000
Volume tumor post radiasi	58	1.40 (0-20.58)	2.51 ± 4.10	Z : -6.624

Pada tabel 4.4 terlihat terdapat adanya pengaruh yang bermakna dari terapi radiasi dengan volume tumor dengan USG antara volume awal (median 53,11 ml) dan volume tumor post radiasi (median 1,40 ml), dengan  $p < 0,05$ . Dapat diambil kesimpulan jika terapi radiasi akan mempengaruhi perubahan volume tumor secara USG.

**Tabel 4.5 Analisis Bivariat hubungan gambaran Spectral PW Doppler dengan respon klinis terapi radiasi eksternal**

Karakteristik	Respon klinis post radiasi		Nilai p <sup>*)</sup>
	Buruk (n=12)	Baik (n=46)	
<b>Spektral vaskularisasi</b>			p: 0.039
Buruk	9	19	RR CI(95%) :
Baik	3	27	3,214 (0,967-10.681)

Tabel 4.5 menjelaskan perbandingan antara Spektral Vaskularisasi pada kelompok respon klinis buruk dan respon baik. Kelompok respon klinis buruk sebanyak 9 atau sebesar 75.0% spektral vaskularisasi buruk dan spektral vaskularisasi baik sebanyak 3 atau sebesar 25.0% sedangkan spektral vaskularisasi buruk dengan respon klinis baik sebanyak 19 atau sebesar 41.3% dan spektral vaskularisasi baik dengan respon baik adalah sebanyak 27 atau sebesar 58.7%.



Untuk analisis pada data kategorik pada tabel diatas diuji dengan menggunakan uji statistika *Chi-Square* serta alternative uji Exact Fisher apabila asumsi *Chi Square* tidak terpenuhi yaitu Spektral Vaskularisasi. Hasil uji statistic pada kelompok penelitian diatas diperoleh nilai P pada variabel spektral vaskularisasi lebih kecil dari 0.05 (nilai  $P < 0.05$ ) yang berarti signifikan atau bermakna secara statistik dengan demikian dapat dijelaskan bahwa terdapat perbedaan persentase yang signifikan secara statistik antara variabel spektral vaskularisasi pada kelompok respon klinis buruk dan respon klinis baik.

Berdasarkan nilai *Relative Risk* (RR) diatas maka dapat disimpulkan kemungkinan pasien dengan Spektral Vaskularisasi buruk akan memberikan respon buruk adalah 3.214 kali dibandingkan dengan pasien dengan Spektral Vaskularisasi baik. Dengan *confidence interval* (CI) sebesar 0.967-10.681.

#### **IV.1. 4 Analisi Multivariat**

Untuk mencari variabel yang lebih berpengaruh terhadap respon klinis terapi radiasi eksternal pada pasien kanker serviks stadium IIB-IVA, maka dilakukan analisis dengan regresi logistik terhadap variabel penelitian.

**Tabel 4.6 Analisis Multivariat dengan Regresi Logistik variable umur, stadium, gambaran PA, derajat differensiasi, tipe tumor, ukuran tumor awal (secara klinis), volume tumor awal (USG) dan spectral vaskularisasi dengan Respon klinis terapi radiasi eksternal pada kanker serviks stadium IIB-IVA.**

		Respon klinis buruk		Respon klinis baik		p	OR
		n	%	n	%		
<b>Umur</b>	< 45 tahun	4	33.3	34	73.9	0.457	1.800
	≥ 45 tahun	8	66.7	12	26.1		
<b>Stadium</b>	II B	7	58.3	22	47.8	0.747	1.527
	IIIB + IV A	5	41.7	24	52.2		
<b>Gambaran Histopatologi</b>	Adeno Ca + Clear Cell	2	16.7	5	10.9	0.626	1.640
<b>Derajat differensiasi</b>	SCC	10	83.3	41	89.1	1.000	1.000
	Well+moderate	7	77.8	28	77.8		
<b>Tipe tumor</b>	poorly	2	22.2	8	22.2	0.015	0.176
	Bulky	4	33.3	34	73.9		
<b>Ukuran tumor awal</b>	Non bulky	8	66.7	12	26.1	0.374	2.222
	Kecil	3	25	6	13		
<b>Volume tumor awal</b>	besar	9	75	40	87	0.048	3.750
	Kecil	8	66.7	16	34.8		
<b>Spektral vaskularisasi</b>	buruk	4	33.3	30	65.2	0.039	4.263
	baik	3	25	27	58.7		

Berdasarkan analisis diatas maka variabel yang akan dimasukkan ke dalam analisis regresi logistik adalah variable dengan nilai  $p < 0.25$  yaitu tipe tumor, volume tumor awal (USG) dan spektral vaskularisasi.

**Tabel 4.7 Analisis Regresi Logistik Dua Langkah**

		B		Wald	df	Sig.	Exp(B)		95.0% C.I. for EXP(B)	
		Lower	Upper				Lower	Upper	Lower	Upper
Step 1(a)	Reg_spectral(1)	-1.875	.827	5.136	1	.023	.153	.030	.776	
	Reg_vol_awal(1)	-.971	.851	1.300	1	.254	.379	.071	2.009	
	Reg_tipe2(1)	1.609	.854	3.550	1	.060	4.996	.937	26.625	
	Constant	2.041	.980	4.337	1	.037	7.701			
Step 2(a)	Reg_spectral(1)	-1.817	.819	4.923	1	.027	.163	.033	.809	
	Reg_tipe2(1)	2.057	.776	7.019	1	.008	7.820	1.708	35.806	
	Constant	1.298	.665	3.811	1	.051	3.663			

Berdasarkan analisis regresi logistik dua langkah, variabel volume tumor awal memiliki  $p: 0,254$  maka tidak dimasukan ke langkah kedua. Kekuatan

pengaruh dari yang terbesar ke terkecil yaitu tipe tumor (OR:7.820) dan spectral vaskularisasi (OR: 0.163), maka persamaan yang didapatkan yaitu:  $y = \text{konstanta} + a_1x_1 + a_2x_2$ , maka  $y = 1.298 + (-1.817)$  (spectral vaskuler) + 2.057 (tipe tumor) (catatan: spectral vaskuler (0= buruk, 1: baik) ; tipe tumor (0: non bulky, 1 bulky). Jadi probabilitas respon klinis baik adalah:  $p = 1/(1+e^{-y})$  dimana  $y =$  nilai diatas dan  $e =$  bilangan natural (2.7).

#### IV. 2 Pengujian Hipotesis

##### **Hipotesis :**

Terdapat hubungan antara gambaran spektral Doppler USG transrektal dengan *pulsed wave* Doppler dengan respon klinis terapi radiasi eksternal pada kanker serviks stadium IIB-IVA. (Premis 1,2,3 dan 4)

##### **Pengujian :**

Berdasarkan uji statistik pada tabel 4.5 yang dilakukan dengan tabel 2x2 antara gambaran spectral PW Doppler dengan respon klinis terapi radiasi eksternal pada kanker serviks stadium IIB-IVA *dilakukan uji exact Fisher* dikarenakan terdapat satu kolom yang jumlah sampel  $< 5$ , didapatkan hasil  $p < 0,05$  (0,039) yang menunjukkan hubungan yang bermakna dengan nilai *Relative Risk* (RR) adalah 3.214 kali dibandingkan dengan pasien dengan Spektral Vaskularisasi baik. Dengan *confidence interval* (CI) sebesar (0.967-10.681).

##### **Simpulan :**

Berdasarkan pengujian di atas maka hipotesis **teruji dan diterima**.

### **IV. 3 Pembahasan**

Pada kanker serviks yang merupakan tumor solid, *reoxygenation* sangat menentukan respon radiasi, sel tumor yang selamat pada saat radioterapi cenderung berada dalam keadaan hipoksia sehingga kurang baik untuk terapi radiasi. Sensitivitas sel yang mengandung banyak oksigen memiliki reaksi radiasi ionisasi hampir tiga kali dibandingkan sel yang saat radiasi dalam kondisi kurang oksigen.<sup>2</sup>

Telah dikerjakan penelitian untuk menilai respon klinis terapi radiasi pada kanker serviks dengan menggunakan USG Pulse Wave Doppler yang lebih sensitif dengan menggunakan probe transrektal untuk menghindari gangguan terdapatnya darah di vagina pada kanker serviks jika pemeriksaan dilakukan transvaginal

#### **IV.3. 1 Karakteristik Subjek Penelitian**

Berbagai faktor dapat mempengaruhi respon terapi radiasi pada kanker serviks, walaupun telah diketahui pada kanker serviks yang merupakan tumor solid, maka reoksigenasi memegang peran yang penting. Namun dapat ditelaah beberapa karakteristik dari subjek penelitian yang dapat mempengaruhi respon terapi radiasi pada kanker serviks, oleh karena itu perlu dilakukan penelusuran lebih mendalam berkaitan dengan karakteristik subjek penelitian seperti usia penderita, stadium, gambaran histopatologi, derajat diferensiasi, tipe tumor, ukuran klinis tumor awal dan volume tumor awal secara USG.

- **Karakteristik Usia**

Perbandingan karakteristik 58 subjek penelitian antara respons klinis terapi radiasi baik dan kurang baik berdasarkan usia tidak ditemukan perbedaan yang bermakna ( $p > 0,05$ ), seperti terlihat pada Tabel 4.2 Usia paling banyak ditemukan pada kelompok  $> 45$  tahun. Dengan demikian usia tidaklah mempengaruhi respon klinis terapi radiasi eksternal pada kanker serviks stadium IIB-IVA.

- **Karakteristik Stadium Tumor**

Perbandingan karakteristik 58 subjek penelitian antara respons klinis terapi radiasi eksternal baik dan kurang baik berdasarkan stadium tidak ditemukan perbedaan yang bermakna ( $p > 0,05$ ), seperti terlihat pada Tabel 4.2 Hal ini mungkin berkaitan dengan stadium lanjut yang disertai bulky tumor.

- **Karakteristik Gambaran Histopatologi**

Perbandingan karakteristik 58 subjek penelitian antara respons klinis terapi radiasi eksternal baik dan kurang baik berdasarkan stadium tidak ditemukan perbedaan yang bermakna ( $p > 0,05$ ), seperti terlihat pada Tabel 4.2.

- **Karakteristik Derajat Diferensiasi**

Perbandingan karakteristik 58 subjek penelitian antara respons klinis terapi radiasi eksternal baik dan kurang baik berdasarkan derajat diferensiasi tumor ditemukan perbedaan yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ), seperti terlihat pada Tabel 4.2.

- **Karakteristik Tipe Tumor**

Perbandingan karakteristik 58 subjek penelitian antara respons klinis terapi radiasi eksternal baik dan kurang baik berdasarkan Tipe tumor ditemukan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ), seperti terlihat pada Tabel 4.2.

- **Karakteristik Ukuran Klinis Tumor Awal**

Perbandingan karakteristik 58 subjek penelitian antara respons klinis terapi radiasi eksternal baik dan kurang baik berdasarkan ukuran klinis tumor awal ditemukan perbedaan yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ), seperti terlihat pada Tabel 4.2.

- **Karakteristik Volume Tumor Awal**

Perbandingan karakteristik 58 subjek penelitian antara respons klinis terapi radiasi eksternal baik dan kurang baik berdasarkan Volume tumor awal ditemukan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ), seperti terlihat pada Tabel 4.2.

#### **4.3.2 Hubungan gambaran Spectral PW Doppler dengan respon klinis terapi radiasi eksternal**

Respon terhadap terapi radiasi tergantung pada Empat faktor klasik yang biasa disebut sebagai "the Four R is of radiobiology" yaitu *Repair* (perbaikan DNA sel yang rusak), *Repopulasi*, *Redistribusi*, dan *Reoksigenasi*.<sup>3,5,55</sup>

Kanker serviks yang merupakan tumor solid maka resistensi terhadap radiasi dihubungkan dengan kondisi tumor yang hipoksia akibat kurangnya vaskularisasi tumor. Hipoksia akan menurunkan ionisasi DNA sehingga kerusakan DNA akibat radiasi akan minimal dan menimbulkan respon terapi radiasi yang kurang baik. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa angiogenesis merupakan faktor prognostik independen pada kanker serviks. Teknik pencitraan fungsional dalam menampilkan perfusi pada mikrosirkulasi dari lesi dan menggambarkan status oksigenasi secara langsung adalah dengan USG Doppler yang dapat menampilkan perfusi jaringan secara *invivo*.<sup>17-25</sup>

Tumor dengan konsistensi padat untuk tumbuh memerlukan vaskular baru sebagai suplai darahnya. Vaskularisasi baru ini dibentuk dari jaringan pembuluh darah normal yang sudah terbentuk sebelumnya yang dikenal dengan proses angiogenesis. Namun, pembentukan vaskularisasi baru ini biasanya lebih lambat dibandingkan dengan peningkatan jumlah sel-sel neoplastiknya atau dengan kata lain pertumbuhan tumor mengalahkan pertumbuhan dari suplai darahnya sendiri. Hal ini mengakibatkan, vaskularisasi yang baru tidak dapat memenuhi kebutuhan nutrisi dan oksigenasi yang meningkat dari masa tumor yang terus dan cepat berkembang. Selain itu, vaskularisasi baru yang terbentuk memiliki morfologi dan fungsinya yang tidak normal.<sup>17-25</sup>

Semua hal-hal tersebut mengakibatkan daerah mikroregional intratumoral memiliki nutrisi yang rendah, bersifat asam dan kekurangan oksigen, namun sel-sel hipoksik yang terdapat di area ini masih viabel, walaupun dalam jangka waktu yang terbatas. Sehingga dibutuhkan reoksigenasi pada jaringan tumor agar sel-sel hipoksik tersebut dapat tetap hidup<sup>17-25</sup>

Tumor yang sangat tervascularisasi memiliki pengiriman oksigen lebih banyak dan karena itu, respon yang lebih baik untuk kemoradiasi daripada tumor dengan vaskularisasi minimal.<sup>17-25</sup>

Hasil penelitian kami menunjukkan hal yang sesuai dengan teori resistensi terapi radiasi diatas yaitu berdasarkan tabel 4.5 maka didapatkan jika terdapat hubungan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) antara gambaran spectral PW Doppler dengan respon klinis terapi radiasi eksternal pada pasien kanker serviks stadium IIB-IVA dengan RR: 3.214 kali lebih mungkin terjadinya respon kurang baik pada tumor dengan gambaran spektral Doppler buruk. Sehingga dapat disimpulkan jika tumor dengan vaskularisasi yang baik dengan pemeriksaan spectral PW Doppler akan memberikan respon klinis terapi radiasi eksternal yang baik.

Temuan pada penelitian ini sejalan dengan beberapa studi seperti oleh Juan Luis Alcazar dan kawan-kawan (2004) yang melakukan pemeriksaan USG transvaginal Doppler warna (Transvaginal Color Doppler Sonography, TVCD) untuk menilai respon kemoradiasi pada 21 pasien kanker serviks stadium lanjut lokal (stadium IB2 – IIIB). Dilakukan pengukuran RI (resistensi indeks), PI (pulsatilitas indeks) dan PSV (Peak Systolic Velocity) sebelum terapi dan kemudian dilakukan penilaian respon terapi secara klinis dan CT Scan dengan kriteria CR (*complete respons*) dan PR (*partial respons*) paska terapi. Studi ini menemukan jika RI dan PI yang lebih tinggi ditemukan pada pasien-pasien dengan CR dari yang PR, dimana tidak ditemukan perbedaan untuk PSV. Penelitian ini menunjukkan bahwa TVCD mungkin berguna dalam memprediksi respons klinis terhadap kemoradiasi konkrue pada pasien dengan kanker serviks stadium lanjut.<sup>26</sup>



Penelitian oleh Juan Luis Alcazar tahun 2004 masih menggunakan Doppler warna yang kurang sensitif untuk mikrosirkulasi, dan menggunakan probe transvaginal yang sering dipersulit dengan adanya darah. Maka penelitian yang dikerjakan telah memperbaiki kekurangan yang mungkin menyebabkan tidak bermaknanya nilai PSV pada penelitian Alcazar (2004) tersebut.

Hasil penelitian juga sejalan dengan penelitian oleh Huang YF dan kawan-kawan (2013) melakukan pemeriksaan Pulse Wave Doppler Tiga dimensi (3DPD) pada kanker serviks untuk memonitor respon radioterapi. Dilakukan pemeriksaan pada 37 pasien kanker serviks stadium IB1 – IIB yang menjalani radioterapi (2004-2009) dengan pemeriksaan serial 3DPD saat menjalani terapi dengan mengumpulkan data mengenai ukuran tumor, indeks vaskularisasi (VI), *Flow Index* (FI), dan VFI (*vascularization flow index*). Pemeriksaan juga dilakukan tiap bulan selama 3 bulan pasca radioterapi, dan tiap 3 bulan sampai tidak lagi ditemukan vaskularisasi. Ditemukan jika vaskularisasi tumor akan menghilang dalam 3 bulan pasca terapi kecuali pada satu pasien dengan kanker serviks persisten, sehingga didapatkan sensitivitas 75% dan spesifisitas 98,5% untuk 3DPD dalam mendeteksi relaps kanker serviks.<sup>27</sup>

Dengan demikian pemeriksaan spectral PW Doppler yang dapat dikerjakan dengan USG transrectal dapat memprediksi kemungkinan respons klinis terapi radiasi eksternal pada kanker serviks stadium IIB-IVA.

#### **4.3.3 Analisis Regresi Logistik variable umur, stadium, gambaran PA, derajat differensiasi, tipe tumor, ukuran tumor awal (secara klinis),**

**volume tumor awal (USG) dan spectral vaskularisasi dengan Respon klinis terapi radiasi eksternal pada kanker serviks stadium IIB-IVA**

Dari model persamaan regresi logistik tabel 4.6 dan 4.7 dapat diketahui variabel mana yang mempunyai pengaruh terbesar untuk probabilitas respon klinis terapi radiasi eksternal pada kanker serviks stadium IIB-IVA.

Pada analisis regresi logistik tahap pertama ditemukan variabel yang signifikan adalah gambaran spectral vaskularisasi (OR:4,263), tipe tumor (OR:0,176) dan Volume tumor awal (OR:3,750). Pada tahap pertama ini didapatkan variabel vaskularisasi tumor adalah yang paling berpengaruh dengan OR paling besar.

Temuan ini sesuai dengan teori resistensi terhadap terapi radiasi pada kanker serviks dihubungkan dengan kondisi tumor yang hipoksia akibat kurangnya vaskularisasi tumor karena kanker serviks merupakan tumor solid. Hipoksia akan menurunkan ionisasi DNA sehingga kerusakan DNA akibat radiasi akan minimal dan menimbulkan respon terapi radiasi yang kurang baik. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa angiogenesis merupakan faktor prognostik independen pada kanker serviks. Teknik pencitraan fungsional dalam menampilkan perfusi pada mikrosirkulasi dari lesi dan menggambarkan status oksigenasi secara langsung adalah dengan USG Doppler yang dapat menampilkan perfusi jaringan secara *invivo*.<sup>17-25</sup>

Pada ketiga variabel diatas dilakukan analisis regresi logistik langkah kedua, hasilnya ditemukan hanya tipe tumor dan vaskularisasi yang bermakna dan didapatkan nilai konstanta 1,298. Sehingga perhitungan probabilitas didapatkan dengan persamaan :  $y = \text{konstanta} + a_1x_1 + a_2x_2$ , maka  $y = 1.298 + (-1.817)$

(spectral vaskuler) + 2.057 (tipe tumor) (catt : spectral vaskuler (0= buruk, 1: baik) ; tipe tumor (0: bulky, 1: non bulky). Jadi probabilitas respon klinis baik adalah:  $p = 1/(1+e^{-y})$  dimana  $y$  = nilai diatas dan  $e$  = bilangan natural (2.7).

## **BAB V**

### **SIMPULAN DAN SARAN**

#### **V.1.1. Simpulan**

##### **Simpulan Khusus**

- Karakteristik Usia, Stadium Tumor, Gambaran Histopatologi, Derajat diferensiasi tumor dan ukuran klinis tumor awal pada kanker serviks stadium IIB-IVA tidak memiliki hubungan yang bermakna ( $p > 0,05$ ) dengan respon klinis terapi radiasi eksternal
- Karakteristik volume tumor awal (COP: 46ml) pada kanker serviks stadium IIB-IVA memiliki hubungan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) dengan respon klinis terapi radiasi eksternal.
- Respon klinis terapi radiasi eksternal berdasarkan pemeriksaan klinis diperoleh 21 pasien (36,2%) dengan respons komplit, 34 pasien (58,62%) dengan respons partial, dan sisanya 3 pasien (5,17%) dengan tidak respon atau progresif.
- Dari hasil pemeriksaan spektral Doppler pada sampel ditemukan 30 pasien (51,72%) dengan gambaran vaskularisasi baik dan 28 pasien (48,27%) dengan gambaran vaskuler buruk.

##### **Simpulan Umum**

- Terdapat hubungan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) antara gambaran spectral PW Doppler transrektal dengan respon klinis terapi radiasi eksternal pada kanker serviks stadium IIB-IVA dengan nilai *Relative Risk* (RR) 3.214 kali.

- Analisis regresi logistik menemukan probabilitas respon klinis terapi radiasi eksternal pada kanker serviks stadium IIB-IVA dapat diperhitungkan dengan menggunakan dua variabel yaitu gambaran spectral PW Doppler transrektal dan tipe tumor.

### **V.1.2. Saran**

#### **Saran Ilmiah**

- Hasil kajian ini memberikan saran penelitian yang berkaitan dengan penggunaan spectral *Pulse Wave* Doppler perlu ditingkatkan agar memperoleh hasil yang lebih baik untuk menjadikan alat penunjang dalam menentukan prediktor respon klinis terapi radiasi pada kanker serviks uteri.
- Perlu dilakukan penelitian yang jangka panjang untuk menilai *survival* pasien dengan terapi radiasi eksternal dengan mempertimbangkan variabel seperti gambaran spectral *Pulse Wave* Doppler dan tipe tumor serviks.

#### **Saran Praktis**

Pemeriksaan Spectral pulse wave Doppler dapat dipergunakan untuk mendapat perencanaan terapi radiasi yang lebih optimal bagi pasien dengan kanker serviks stadium IIB-IVA.

## DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Preparing for the introduction of HPV vaccines: policy and programme guidance for countries. 2006.
2. Information Centre on HPV and Cancer. Human Papillomavirus and Related Diseases Report: World. 2016.
3. Departemen Kesehatan RI. Profil Kesehatan Indonesia 2008. In: Departemen Kesehatan RI, editor. Jakarta 2009.
4. Hacker NF, Vermoken JB. Cervical Cancer. In: Berek JS, editor. Berek & Hacker's Gynecologic Oncology. 6 ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2015. p. 1149-390.
5. Information Centre on HPV and Cancer. Human Papillomavirus and Related Diseases Report: Indonesia. 2016.
6. Candelaria M, Arias AG, Cetina L, Gonzalez D. Radiosensitizers in cervical cancer. Cisplatin and beyond: Biomed Central; 2006. 1-17 p.
7. Sarah K. The relevance of molecular biomarkers in cervical cancer patients treated with radiotherapy: Ann Transl Med; 2015.
8. Seiwert TY, Salama JK, Vokes EE. The concurrent chemoradiation paradigm-general principles: Nat Clin Pract Oncol; 2007.
9. Perez CA, Grigsby PW, Chao KS. Tumor size, irradiation dose, and long-term outcome of carcinoma of uterine cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998:307-17.
10. Supriana N. Terapi Radiasi. In: Aziz M, Andrijono, Saefuddin A, editors. Onkologi Ginekologi: Buku Acuan Nasional. 1 ed. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 2006. p. 323-41.
11. Laszlo P, Laszlo U. Laterally Extended Parametrectomy (LEP), The Technique for Radical Pelvic Side Wall Dissection: Feasibility, Technique and Result. Journal of Gynecology Oncology. 2003:13, 914-7.
12. American Cancer Society. Cervical cancer detailed guidelines. 2007.
13. U. Laszlo ea. Surgical Treatment of Lymph Node Metastases in Stage IB Cervical Cancer. The Laterally Extended Parametrectomy (LEP) Procedure: Experience with a 5 Year Follow-Up. Journal of Gynecology Oncology. 2011:337-41.
14. Erickson WB, Rownd J, Kevin KK. Biologic and physical aspects of radiation oncology. In: Barakat, Richard R, Perelman, Ronald O, Markman, Maurie, et al., editors. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 5 ed 2009. p. 327-70.
15. Andrijono. Biologi Sel. Sinopsis Kanker Ginekologi. 3 ed. Jakarta: Pustaka Spirit; 2009. p. 19-40.
16. Aziz MF. Karsinogenesis. In: Aziz M, Andrijono, Saifuddin A, editors. Buku Acuan Nasional Onkologi Ginekologi. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 2006. p. 20-32.
17. Alcazar JL, Jurado M, Lopez-Garcia G. Tumor vascularization in cervical cancer by 3-dimensional Pulse Wave Doppler angiography: correlation with tumor characteristics. Int J Gynecol Cancer. 2010:393-7.

18. Huang YF, Cheng YM, Wu YP. Three-dimensional Pulse Wave Doppler ultrasound in cervical carcinoma: monitoring treatment response to radiotherapy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013:84-92.
19. Pirhonen JP, Grenman SA, Bredbacka AB. Effects of external radiotherapy on uterine blood flow in patients with advanced cervical carcinoma assessed by color Doppler ultrasonography. *Cancer.* 1995:67-71.
20. Chen CA, Cheng WF, Lee CN. Pulse Wave Doppler vascularity index for predicting the response of neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004:591-7.
21. Fleischer AC, Nierman KJ, Donnelly EF, Yankeelov TE, Canniff KM, Hallahan DE, et al. Sonographic depiction of microvessel perfusion. *J Ultrasound Med.* 2004:1499-506.
22. Cosgrove D. Angiogenesis imaging-ultrasound. *Br J Radiol.* 2003:43-9.
23. Kerimog IU, Akata D, Hazirolan T. Evaluation of radiotherapy response of cervical carcinoma with gray scale and color Doppler ultrasonography: resistive index correlation with magnetic resonance findings. *Diagn Interv Radiol.* 2006:155-60.
24. Foster FS, Burns PN, Simpson DH, Wilson SR, Christopher DA, Goertz DE. Ultrasound of the visualization and quantification of tumor microcirculation. *Cancer Metastasis.* 2000:131-8.
25. Epstein E. Sonographic characteristics of squamous cell cancer and adenocarcinoma of uterine cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010:512-6.
26. Alcazar JL, Jurado M. Transvaginal color Doppler for predicting pathological response to preoperative chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma: a preliminary study. *Ultrasound Med Biol.* 1999:1041-5.
27. Belitsos P, Papoutsis D, Rodolakis A. Three-dimensional Pulse Wave Doppler ultrasound for the study of cervical cancer and precancerous lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012:576-81.
28. Asim K, Frank AC. *Donald School Textbook of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* India: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2003.
29. Matthias H, Georg TV. *Teaching Manual of Color Duplex Sonography: A Workbook on Color Duplex Ultrasound and Echocardiography.* 3 ed. Stuttgart: Thieme; 2010.
30. World Health Organization. *State of the art new vaccine research and development: initiative for vaccine research.* 1 ed. Geneva, Switzerland 2003.
31. Summary Table by Cancer [Internet]. 2002.
32. Parkin DM. The Global Health Burden of Infection-Associated Cancers in The Year 2002: *Int J Cancer;* 2006.
33. Michael JC, Karen C. Cervical Cancer Screening and Preinvasive Disease. In: Berek JS, editor. *Berek & Hacker's Gynecologic Oncology.* 6 ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2015. p. 847-1148.
34. Tobing MDL. The role of P-170 glycoprotein, DNA methylation of MDR1 Gene and anti-CD34 antibody to Neoadjuvant chemotherapy response in bulky cervical cancer stage IB2 and IIA2. *Padjajaran University.* 2014.
35. Sheperd JL, Bryson. Human papillomavirus: lessons from history and challenges for the future. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008:1025-33.

36. Chakrabarti O, Krishna S. Molecular interactions of 'high risk' human papillomaviruses E6 and E7 oncoproteins: implications for tumour progression. *J Biosci.* 2003:337-48.
37. Alcazar JL, Castillo G, Jurado M. Intratumoral blood flow in cervical cancer as assessed by transvaginal color doppler ultrasonography: Correlation with tumor characteristics. *Int J Gynecol Cancer.* 2003:510-4.
38. Huang EY, Wang CJ, Chen HC. Multivariate analysis of para-aortic lymph node recurrence after definitive radiotherapy for stage IB-IVA squamous cell carcinoma of uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008:834-42.
39. Michael LF, Maurie M. Chemotherapy. In: Berek JS, editor. *Berek & Hacker's Gynecologic Oncology.* 6 ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2015. p. 265-362.
40. Michele F. Imaging in Cervical Cancer. Second International Conference On Cervical Cancer; American Cancer Society 2003.
41. Grogan M, Thomas GM, Melamed I. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer.* 1999:1528-36.
42. Na-Ri S. Prognostic value of pretreatment hemoglobin level in patients with early cervical cancer. *Obstet Gynecol Sci.* 2014:28-36.
43. Cheng WF, Lee CN, Chu JS. Vascularity index as a novel parameter for the in vivo assessment of angiogenesis in patients with cervical carcinoma. *Cancer.* 1999:651-7.
44. Cheng WF, Wei LH, Su YN. The possible use of colour flow Doppler in planning treatment in early invasive carcinoma of the cervix. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999:1137-42.
45. Jurado M, Galva NR, Martinez MR. Neoangiogenesis in early cervical cancer: correlation between color Doppler findings and risk factors. A prospective observational study. *World J Surg Oncol.* 2008:126.
46. Wu YC, Yuan CC, Hung JH. Pulse Wave Doppler angiographic appearance and blood flow velocity waveforms in invasive cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2000:181-6.
47. Hsieh CY, Wu CC, Chen TM. Clinical significance of intratumoral blood flow in cervical carcinoma assessed by color Doppler ultrasound. *Cancer.* 1995:2518-22.
48. Alcazar JL. Three-dimensional Pulse Wave Doppler derived vascular indices: what are we measuring and how are we doing it? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008:485-7.
49. Alcazar JL, Aribas S, Minguez JA, Jurado M. The role of ultrasound in the assessment of uterine cervical cancer. *Journal of Obstetrics and Gynecology of India.* 2014:311-6.
50. Alcazar JL, Castillo G, Martinez-Monge R. Transvaginal color Doppler sonography for predicting response to concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical carcinoma. *J Clin Ultrasound.* 2004:267-72.
51. Testa AC, Ferrandina G, Distefano M. Color Doppler velocimetry and three-dimensional color power angiography of cervical carcinoma. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004:445-52.
52. Hsu KF, Su JM, Huang SC. Three-dimensional Pulse Wave Doppler imaging of early-stage cervical cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004:664-71.



53. Qin J. Value of three-dimensional Pulse Wave Doppler to predict clinical and histological response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer. *Journal of Ultrasound obstetrics and gynecology*. 2012:226-34.
54. Tanaka K, Umesaki N. Impact of three-dimensional (3D) ultrasonography and Pulse Wave Doppler angiography in the management of cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2010:10-7.
55. Eifel PJ. Radiation Therapy. In: Berek JS, editor. *Berek & Hacker's Gynecologic Oncology*. 6 ed: Wolters Kluwer; 2015.



**Lampiran 2: Anggaran Pembiayaan**

<b>Material</b>	<b>Pemakaian</b>	<b>Harga Satuan (Rp)</b>	<b>Total (Rp)</b>
Kebutuhan pencatatan pasien dan administrasi	Formulir penelitian Proposal Uji Etik Follow up		1.000.000 2.000.000 500.000 2.000.000
Pemeriksaan USG	Pemeriksaan pasien	300.000	15.000.000
Peralatan pengukuran tumor	Jangka Penggaris	200.000	200.000
Bingkisan pasien		20.000	1.000.000
<b>TOTAL</b>			<b>21.700.000</b>

**Lampiran 3: Formulir Informend Consent**

**SURAT PERNYATAAN PERSETUJUAN  
UNTUK IKUT SERTA DALAM PENELITIAN  
(INFORMED CONSENT)**

Yang bertanda tangan dibawah ini:

N a m a :  
No. RM :  
U s i a :  
Alamat :  
Telp/Hp :  
Pekerjaan :  
No. KTP/lainnya :

Dengan sesungguhnya menyatakan bahwa:

Setelah memperoleh penjelasan sepenuhnya menyadari, mengerti, dan memahami tentang tujuan, manfaat dan risiko yang mungkin timbul dalam penelitian, serta sewaktu-waktu dapat mengundurkan diri dan membatalkan dari keikutsertaannya dalam penelitian yang berjudul:

**Hubungan gambaran spectral pulse wave Doppler dengan respon klinis terapi radiasi eksternal pada kanker serviks stadium IIB - IVA**

Maka dengan ini saya menyatakan :

- a. **setuju/tidak setuju\***) berperan serta dalam penelitian ini
- b. **setuju/tidak setuju\***) penelitian ini menyimpan sisa sampel untuk penelitian lanjutan dan/atau pemeriksaan genetika

Demikian surat pernyataan ini kami buat dengan sesungguhnya dan tanpa paksaan.

Bandung,  
Mengetahui,  
Penanggung jawab penelitian,

Yang menyatakan  
Peserta penelitian,

(dr.Syamel Muhammad, SpOG)

( )

Saksi-saksi:

1. .... ( )
2. .... ( )

**Lampiran 4: Formulir Penelitian**

Nama : No Sampel :  
 RM :  
 Alamat :  
 Telp/HP :  
 TTL :  
 Tanggal Pemeriksaan :

Anamnesi :

Pemeriksaan Fisik (PD) :

Hasil Biopsi (PA) :

Laboratorium (Hb) :

Diagnosis (stadium) :

Hasil Pemeriksaan Awal

- Ukuran tumor :

- Vaskularisasi :

Regimen Terapi Radiasi :

Hasil Pemeriksaan Akhir

- Ukuran tumor :

Pencatat

( )

**Lampiran 5 : Data Pemeriksaan dengan Pembimbing**

No	Nama	Umur	Rekam Medik	Stadium	Ukuran klinis	Volume Tumor secara USG	Spectral Doppler
1	ny Yani	68	933273	IIIB	6x6x5	7,24x7,17x6,97 (189,67 ml)	cukup
2	Ny Mintarsih	45	1594305	IIIB	6x5x5	4,02x4,01x6,02 (50,83 ml)	kurang
3	ny Yuyun	63	1591046	IIIB	5x5x4	5,33x4,83x3,44 (46,39 ml)	kurang
4	Ny Aminah	49	1587536	IIB	5x4x4	4,81x5,39x3,57 (49,79 ml)	cukup
5	NY Nurjanah	54	1588311	iIB	4x4x3	5,15x4,74x4,26 (47,54 ml)	kurang
6	Ny Junaerah	64	158977	IIIB	4x4x3	4,86x4,60x4,57 (45,79 ml)	cukup
7	Ny Yustiarti	44	1558910	IIB	3x3x2	4,35x3,88x2,48 (21,87 ml)	kurang
8	Ny Sopiah Alimah	44	1592040	IIB	5x4x3	3,67x3,48x2,40 (18,89 ml)	cukup
9	Ny Enu Nuraeni	53	1594056	IIB	5x4x4	4,86x5,04x4,69 (60,16 ml)	kurang
10	Ny Waskirah	49	1556012	IIB	5x5x4	6,15x5,38x4,20 (72,68 ml)	cukup

## Lampiran 6: Tabel Penelitian

No	Nama	Umur	RM	Stadium	Pemeriksaan Awal							Pemeriksaan Post Terapi Radiasi					
					Hb	PA	Differensiasi	Klinis	Diameter	Tipe tumor	USG	Volume	Spectral PW Doppler	Klinis	Diameter	USG	Volume
1	Ny Yayah Rokayah	61	1578796	IIB	12	Non keratinizing squamous cell carcinoma	Moderately differentiated	5x5x4	5	bulky	5.68x6.45x3.50 (67.19 ml)	67.19	cukup	2x1x1	2	2.24x2.06x0.97 (2.35 ml)	2.35
2	Ny Eem Maesaroh	44	1575711	IIB	12.4	Non keratinizing squamous cell carcinoma	Poorly differentiated	6x5x5	6	bulky	7.99x8.63x3.82 (137.72 ml)	137.72	cukup	2x1x1	2	2.82x1.05x0.81 (1.26 ml)	1.26
3	Ny Sarti	61	1582378	IIIB	13.2	keratinizing epidermoid carcinoma	Moderately differentiated	4x4x3	4	non bulky	4.48x4.50x4.53 (47.87 ml)	47.87	cukup	tidak tampak massa	0	serviks : 1.31x0.72x0.65 (0.32 ml)	0.32
4	Ny Meilyona	56	1592294	IIB	11.7	Non keratinizing squamous cell carcinoma	Moderately differentiated	4x4x3	4	non bulky	4.27x4.42x5.25 (51.91 ml)	51.91	cukup	3x3x2	3	3.47x3.81x1.66 (11.50 ml)	11.50
5	Ny Masrihah	48	1591425	IIB	10.4	Non keratinizing squamous cell carcinoma	Moderately differentiated	5x4x4	5	bulky	5.08x5.63x2.58 (38.63 ml)	38.63	cukup	2x1x1	2	1.40x1.50x1.75 (1.93 ml)	1.93
6	Ny Ratmi	64	1589492	IIIB	11	Keratinizing squamous cell carcinoma	Moderately differentiated	2x2x1	2	non bulky	2.12x1.85x2.65 (5.45 ml)	5.45	cukup	2x1x1	2	1.52x1.39x0.91 (1.01 ml)	1.01
7	Ny Rohati	51	1581731	IIIB	12.1	Non keratinizing squamous cell carcinoma	Moderately differentiated	5x5x4	5	bulky	4.64x3.25x4.59 (36.21 ml)	36.21	cukup	2x1x1	2	1.30x1.19x1.08 (0.88 ml)	0.88
8	Ny Rokayah	41	1592734	IIB	15	Non keratinizing squamous cell carcinoma	Moderately differentiated	5x4x3	5	bulky	5.45x3.31x5.06 (47.14 ml)	47.14	cukup	2x1x1	2	1.05x1.29x0.73 (0.52 ml)	0.52
9	Ny Tatat Haryati	79	1584891	IIB	12.1	Non keratinizing squamous cell carcinoma		4x3x3	4	non bulky	4.54x2.90x3.09 (21.27 ml)	21.27	cukup	tidak tampak massa	0	serviks : 0,72x0.40x0.36 (0.06 ml)	0.06
10	Ny Anita Linda	40	1592774	IIB	13.5	Non keratinizing squamous cell carcinoma	Moderately differentiated				4.53x2.8x4.22		cukup				
11	Ny Mumun	77	1562345	IIB	13.6	Non keratinizing squamous cell carcinoma	Poorly differentiated	5x4x4	5	bulky	6.77x4.05x6.65 (95.46 ml)	95.46	cukup	2x1x1	2	2.80x2.67x1.66 (6.49 ml)	6.49
12	Ny Rohwati	49	1582436	IIIB	11.3	Keratinizing squamous cell carcinoma	Poorly differentiated	5x4x3	5	bulky	6.15x5.09x6.55 (107.45 cm)	107.45	cukup	1x1x1	1	1.66x1.20x1.77 (1.85 ml)	1.85
13	Ny Tarwi	47	1593353	IIIB	15	Non keratinizing epidermoid carcinoma		5x4x3	5	bulky	5.75x4.75x5.33 (76.16 ml)	76.16	cukup	tidak tampak massa	0	1.43x1.05x0.84 (0.66 ml)	0.66
14	Ny Mujinem	76	1586051	IIIB	12.4	Non keratinizing squamous cell carcinoma	Moderately differentiated	4x3x3	4	non bulky	4.29x5.54x5.11 (63.59 ml)	63.59	cukup	tidak tampak massa	0	serviks : 1.08x0.92x0.90 (0.47 ml)	0.47

No	Nama	Umur	RM	Stadium	Pemeriksaan Awal								Pemeriksaan Post Terapi Radiasi				
					Hb	PA	Diferensiasi	Klinis	Diameter	Tipe tumor	USG	Volume	Spectral PW Doppler	Klinis	Diameter	USG	Volume
15	Ny Racem	63	1590736	IIB	12.8	Adeno carcinoma	Well Differentiated	4x3x2	4	non bulky	4.29x2.74x3.45 (21.22 ml)	21.22	cukup	tidak tampak massa	0	serviks : 0.56x0.56x0.74 (0.12ml)	(
16	Ny Nami	43	1593542	IIB	15.6	Keratinizing squamous cell carcinoma	Moderately differentiated	3x3x2	3	non bulky	4.03x3.67x4.20 (32.55 ml)	32.55	cukup	2x1x1	2	2.02x1.74x1.28 (2.36 ml)	2.36
17	Ny Anih Sumiati AMA	63	1589026	IIB	11.9	Non keratinizing squamous cell carcinoma	Moderately differentiated	3x3x2	3	non bulky	4.22x4.53x4.29 (42.90 ml)	42.90	cukup	tidak tampak massa	0	serviks : 1.26x0.65x0.59 (0.25 ml)	(
18	Ny Aisyah	42	1546119	IIB	12.1	Keratinizing squamous cell carcinoma	Moderately differentiated	6x5x4	6	bulky	6.39x4.84x6.39 (103.40 ml)	103.40	cukup	2x1x1	2	1.95x1.79x1.78 (3.25 ml)	3.25
19	Ny Taswen	45	1590379	IIIB	12	Keratinizing squamous cell carcinoma	Moderately differentiated	5x4x4	5	bulky	4.37x3.69x4.88 (41.23 ml)	41.23	cukup	2x1x1	2	2.49x2.08x0.97 (2.63 ml)	2.63
20	Ny Tarminih binti sian	53	1582454	IIB	13	Non keratinizing squamous cell carcinoma	Moderately differentiated	5x4x3	5	bulky	4.01x3.68x3.28 (25.32 ml)	25.32	cukup	tidak tampak massa	0	serviks : 1.08x1.03x0.65 (0.38 ml)	(
21	Ny Tita Juwita	55	1594730	IIB	11	Non keratinizing squamous cell carcinoma	Moderately differentiated	3x3x2	3	non bulky	3.83x2.91x2.96 (17.31 ml)	17.31	cukup	tidak tampak massa	0	serviks : 1.21x0.89x0.73 (0.41 ml)	(
22	Ny Ratnawati	48	1594819	IIB	13.2	Non keratinizing squamous cell carcinoma		5x4x4	5	bulky	5.54x5.27x4.40 (67.17 ml)	67.17	cukup	1x1x1	1	1.66x1.58x1.07 (1.47 ml)	1.47
23	Ny Maesaroh	52	1568133	IIB	11.1	Keratinizing squamous cell carcinoma	Poorly differentiated	5x4x3	5	bulky	5.76x4.43x4.29 (56.48 ml)	56.48	cukup	1x1x1	1	1.49x1.47x1.26 (1.45 ml)	1.45
24	Ny Marliyah	52	1587470	IIIB	10.2	Adeno carcinoma	Well Differentiated	5x4x3	5	bulky	5.95x5.55x5.23 (90.46 ml)	90.46	cukup	tidak tampak massa	0	serviks : 0.99x0.48x0.38 (0.09 ml)	(
25	Ny Neneng Rubiah	54	1582636	IIB	12.9	Non keratinizing squamous cell carcinoma	Moderately differentiated	4x4x4	4	non bulky	5.26x4.54x3.67 (45.96 ml)	45.96	cukup	tidak tampak massa	0	serviks : 0.59x0.36x0.41 (0.05 ml)	(
26	Ny Dedeh Sukaesih	49	1581051	IIIB	12	Non keratinizing squamous cell carcinoma	Moderately differentiated	2x2x2	2	non bulky	5.54x3.64x2.50 (26.39 ml)	26.39	cukup	tidak tampak massa	0	serviks : 0.90x0.69x0.60 (0.19 ml)	(
27	Ny Nenden	54	1503548	IIIB	10.1	Non keratinizing squamous cell carcinoma	Moderately differentiated	6x5x5	6	bulky	5.32x4.68x4.17 (54.31 ml)	54.31	cukup	tidak tampak massa	0	serviks : 1.01x0.54x0.62 (0.18 ml)	(
28	Ny Eka Maria	35	1589071	IIIB	13.2	Non keratinizing squamous cell carcinoma		4x4x3	4	non bulky	3.67x4.08x4.74 (37.16 ml)	37.16	cukup	tidak tampak massa	0	serviks : 0.76x0.44 (0.36 ml)	(
29	Ny Yani Andrayani	41	1586710	IIB	11.4	Non keratinizing squamous cell carcinoma		5x4x2	5	bulky	5.56x6.07x2.12 (37.44 ml)	37.44	cukup	tidak tampak massa	0	serviks : 0.56x0.54x0.80 (0.13 ml)	(
30	Ny Amih Dewei	48	1599382	IIB	11.2	Non keratinizing squamous cell carcinoma	Moderately differentiated	4x4x4	4	non bulky	4.22x4.25x5.46 (51.28 ml)	51.28	cukup	tidak tampak	0	serviks : 0.67x0.63x0.	(



						carcinoma							massa		85 (0.19 ml)	
31	Ny Juati	58	73669 7	IIIB	11.2	Non keratinizing squamous cell carcinoma	Moderately differentiated	6x6x5	6	bulky	4.24x4.40x4.72 (46.05 ml)	46.0 5	cukup	tidak tampak massa	0	serviks : 0.48x0.74x0.83 (0.15 ml)
32	Ny Eny Nuraeni	54	15854 22	IIB	13.1	Non keratinizing squamous cell carcinoma	Poorly differentiated	6x6x5	6	bulky	6.48x6.13x4.87 (101.16 ml)	101. 16	kurang	2x2x1	2	3.33x3.03x3.94 (20.88 ml)
33	Ny Tarsem	57	15855 73	IIIB	12.1	Non keratinizing squamous cell carcinoma	Poorly differentiated	6x6x5	6	bulky	6.90x6.72x6.84 (165.98 ml)	165. 98	kurang	3x3x1	3	4.01x3.20x1.62 (10.91 ml)
34	Ny Nurjanah	39	15505 02	IIIB	10.5	Non keratinizing squamous cell carcinoma		8x7x7	8	bulky	9.29x8.39x8.83 (359.44 ml)	359. 44	kurang	tidak tampak massa	0	serviks : 0.27x0.45x0.91 (0.05 ml)
35	Ny Karsih	45	15923 64	IIB	13.1	Adeno carcinoma	Well Differentiated	4x4x3	4	non bulky	4.35x2.72x4.83 (29.82 ml)	29.8 2	kurang	2x1x1	2	1.67x1.56x1.83 (2.50 ml)
36	Ny Ati Rohayati	55		IIIB	14.3	Non keratinizing squamous cell carcinoma	Moderately differentiated	5x5x4	5	bulky	6.54x3.71x5.08 (64.44 ml)	64.4 4	kurang	2x1x1	2	1.09x1.36x1.87 (1.46ml)
37	Ny Enjum Suryandani	58	15787 85	IIB	12.6	Non keratinizing squamous cell carcinoma	Moderately differentiated	5x4x3	5	bulky	5.03x4.42x3.68 (42.96 ml)	42.9 6	kurang	2x1x1	2	1.74x1.56x0.95 (1.36 ml)
38	Ny Sulastri	58	15887 99	IIB	10.4	Keratinizing squamous cell carcinoma	Moderately differentiated	4x3x2	4	non bulky	3.27x2.57x3.39 (14.90 ml)	14.9	kurang	2x1x1	2	2.38x1.83x1.07 (2.45 ml)
39	Ny Cicih	56	15934 80	IIB	12.4	Non keratinizing squamous cell carcinoma		4x3x2	4	non bulky	5.45x5.03x6.00 (86.11 ml)	86.1 1	kurang	2x1x1	2	1.94x1.79x1.10 (2.00 ml)
40	Ny Tuti Arnengsih	54	15847 37	IIIB	13	Keratinizing squamous cell carcinoma	Moderately differentiated	3x3x2	3	non bulky	3.68x3.34x3.79 (24.32 ml)	24.3 2	kurang	tidak tampak massa	0	serviks : 0.80x0.80x1.17 (0.40 ml)
41	Ny Entin	58	14006 57	IIIB	10.2	Non keratinizing squamous cell carcinoma	Moderately differentiated	5x5x4	5	bulky	4.6x5.82x6.25 (87.55 ml)	87.5 5	kurang	tidak tampak massa	0	serviks : 1.11x0.84x0.76 (0.37 ml)
42	Ny Eras Bt Saca	38	15947 47	IIIB	10.4	Non keratinizing squamous cell carcinoma	Moderately differentiated	3x3x3	3	non bulky	4.65x6.20x4.65 (70.18 ml)	70.1 8	kurang	1x1x1	1	1.88x1.79x1.43 (2.52 ml)
43	Ny Iis Rodiah	49	15946 64	IIB	10.7	Squamous cell carcinoma		5x4x3	5	bulky	4.60x6.98x7.15 (120.15 ml)	120. 15	kurang	1x1x1	1	1.86x1.38x0.86 (1.16 ml)
44	Ny Nunuk Sumiati	42	15817 58	IIB	10.4	Adeno carcinoma	Well Differentiated	3x3x2	3	non bulky	4.19x4.19x4.84 (44.51 ml)	44.5 1	kurang	3x2x1	3	2.78x1.98x1.94 (5.60 ml)
45	Ny Dadah Saadah	57	15900 65	IIIB	16	Keratinizing squamous cell carcinoma	Poorly differentiated	5x3x2	5	bulky	5.31x5.46x6.21 (94.38 ml)	94.3 8	kurang	2x1x1	2	2.04x1.93x1.59 (3.30 ml)
46	Ny Suryati	60	15819 12	IVA	11	clear cell carcinoma		6x5x4	6	bulky	6.67x4.8x5.09 (85.25 ml)	85.2 5	kurang	2x1x1	2	1.60x1.39x1.07 (1.25 ml)
47	Ny Yati	49	15356 99	IVA	10.2	Non keratinizing squamous cell carcinoma	Poorly differentiated	8x7x5	8	bulky	7.57x8.36x4.83 (159.91 ml)	159. 91	kurang	3x2x2	3	3.63x3.26x2.25 (13.95 ml)
48	Ny Esih	49	15936 74	IVA	12.4	Basaloid squamous cell carcinoma		6x5x3	6	bulky	6.95x5.21x4.97 (94.28 ml)	94.2 8	kurang	3x2x2	3	3.43x3.34x2.36 (14.17 ml)

																ml)	
49	Ny Anengsih	52	15959 72	IIB	12.4	Non keratinizing squamous cell carcinoma	Moderately differentiated	7x5x4	7	bulky	8.90x8.31x4.73 (183.28 ml)	183. 28	kurang	1x1x1	1	1.72x1.82x1.40 (2.29 ml)	2.29
50	Ny Alfiah	43	15854 20	IIB	12.6	Non keratinizing squamous cell carcinoma	Moderately differentiated	6x5x5	6	bulky	7.03x2.94x5.74 (62.07 ml)	62.0 7	kurang	2x2x1	2	2.15x1.51x1.08 (1.84 ml)	1.84
51	Ny Rohaeti	49	15971 95	IIB	11.2	Non keratinizing squamous cell carcinoma		4x4x2	4	non bulky	4.30x4.08x3.46 (31.75 ml)	31.7 5	kurang	2x2x1	2	2.09x2.56x0.91 (2.53 ml)	2.53
52	Ny Saerah	41	15864 97	IIB	13.6	Non keratinizing squamous cell carcinoma	Poorly differentiated	7x6x5	7	bulky	7.43x7.26x4.19 (118.45 ml)	118. 45	kurang	1x1x1	1	1.87x1.48x1.01 (1.46 ml)	1.46
53	Ny Tumi	47	15868 18	IIB	12.1	Non keratinizing squamous cell carcinoma	Moderately differentiated	3x3x2	3	non bulky	3.00x2.92x3.29 (15.08 ml)	15.0 8	kurang	1x1x1	1	1.77x1.58x1.37 (2.01 ml)	2.01
54	Ny Wiwis Suartini	47	15888 54	IIIB	10.9	Non keratinizing squamous cell carcinoma		6x4x4	6	bulky	7.18x6.29x6.97 (164.85 ml)	164. 85	kurang	2x1x1	2	2.03x1.57x1.26 (2.03 ml)	2.03
55	Ny Encah	61		IIB	12	Adeno carcinoma	Moderately differentiated	4x4x2	4	non bulky	5.79x5.0x2.93 (44.43 ml)	44.4 3	kurang	1x1x1	1	1.11x1.06x0.99 (0.61 ml)	0.61
56	Ny Lina Marlina	39	15876 39	IIIB	12.2	Non keratinizing squamous cell carcinoma	Poorly differentiated	4x4x3	4	non bulky	5.26x3.77x3.19 (33.07 ml)	33.0 7	kurang	2x2x1	2	2.18x1.76x1.34 (2.71 ml)	2.71
57	Ny Enah Parningsih	46	15939 38	IIIB	11.8	Keratinizing squamous cell carcinoma	Moderately differentiated	4x4x3	4	non bulky	4.33x4.67x3.64 (38.54 ml)	38.5 4	kurang	2x2x1	2	2.88x2.33x2.06 (7.24 ml)	7.24
58	Ny Isah	49	15883 17	IIIB	10	keratinizing epidermoid carcinoma		5x4x4	5	bulky	6.40x3.70x6.76 (83.70 ml)	83.7	kurang	tidak tampak massa	0	serviks : 0.76x0.63x0.61 (0.15 ml)	(
59	Ny Tuti Mulyati	48	15815 01	IIIB	10.2	Non keratinizing squamous cell carcinoma		4x4x3	4	non bulky	4.29x3.48x3.84 (29.98 ml)	29.9 8	kurang				
60	Ny Aisah	65	15875 04	IIIB	12	Adeno carcinoma	Well Differentiated	6x5x5	6	bulky	6.81x4.40x4.82 (75.37 ml)	75.3 7	kurang	tidak tampak massa	0	serviks : 0.86x0.76x0.75 (0.26 ml)	(

### Lampiran 7 : Pengolahan Data Statistik

**Tests of Normality**

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Umur	.116	58	.052	.953	58	.026
Ukuran tumor awal	.167	58	.000	.942	58	.008
Volume tumor awal(USG)	.145	58	.004	.766	58	.000
Ukuran tumor post	.260	58	.000	.817	58	.000
Volume tumor post (USG)	.309	58	.000	.621	58	.000
Delta ukuran tumor	.160	58	.001	.954	58	.027
Delta volume tumor	.167	58	.000	.754	58	.000
Persentase volume tumor	.215	58	.000	.861	58	.000

a. Lilliefors Significance Correction

**Tests of Normality**

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
tran_tumorAwal	.220	35	.000	.923	35	.017
tran_VolumeAwal	.098	35	.200*	.965	35	.311
tran_tumorPost	.386	35	.000	.732	35	.000
tran_volumePost	.214	35	.000	.911	35	.008
tran_deltaUkuran	.233	35	.000	.893	35	.003
tran_deltaVolume	.094	35	.200*	.965	35	.330
tran_persentase	.212	35	.000	.860	35	.000

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

AUC ukuran tumor awal dan respon klinis

**Case Processing Summary**

kategori respon klinis	Valid N (listwise)
Positive <sup>a</sup>	12
Negative	46

Larger values of the test result variable(s) indicate stronger evidence for a positive actual state.

a. The positive actual state is kurang baik.

**Area Under the Curve**

Test Result Variable(s): Ukuran tumor awal

Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.276	.085	.018	.111	.442

The test result variable(s): Ukuran tumor awal has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

**Coordinates of the Curve**

Test Result Variable(s): Ukuran tumor awal

Positive if Greater Than or Equal To <sup>a</sup>	Sensitivity	1 - Specificity
1.00	1.000	1.000
2.50	.917	.978
3.50	.750	.870
4.50	.167	.696
5.50	.167	.283
6.50	.000	.087
7.50	.000	.043
9.00	.000	.000

The test result variable(s): Ukuran tumor awal has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group.

a. The smallest cutoff value is the minimum observed test value minus 1, and the largest cutoff value is the maximum observed test value plus 1. All the other cutoff values are the averages of two consecutive ordered observed test values.

Positive if Greater Than or Equal To <sup>a</sup>	Sensitivity	specificity
1.00	1.000	0.000
2.50	.917	0.022

3.50	.750	0.130
4.50	.167	0.304
5.50	.167	0.717
6.50	0.000	0.913
7.50	0.000	0.957
9.00	0.000	1.000

Setelah di uji pada titik antara 3 dan 4 → < 3.5 tumor kecil dan besar > 3.5 tumor besar

ROC volume tumor awal

#### Case Processing Summary

kategori respon klinis	Valid N (listwise)
Positive <sup>a</sup>	12
Negative	46

Larger values of the test result variable(s) indicate stronger evidence for a positive actual state.

a. The positive actual state is kurang baik.

#### Area Under the Curve

Test Result Variable(s): Volume tumor awal(USG)

Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.332	.094	.074	.147	.516

- a. Under the nonparametric assumption
- b. Null hypothesis: true area = 0.5

**Coordinates of the Curve**

Test Result Variable(s): Volume tumor awal(USG)

Positive if Greater Than or Equal To <sup>a</sup>	Sensitivity	1 - Specificity
4.4500	1.000	1.000
10.1750	.917	1.000
14.9900	.833	1.000
16.1950	.833	.978
19.2650	.833	.957
21.2450	.833	.935
22.7950	.833	.913
24.8200	.833	.891
25.8550	.833	.870
28.1050	.833	.848
30.7850	.750	.848
32.1500	.667	.848
32.8100	.583	.848
34.6400	.500	.848
36.6850	.500	.826
37.3000	.500	.804
37.9900	.500	.783
38.5850	.417	.783

39.9300	.417	.761
42.0650	.417	.739
42.9300	.417	.717
43.6950	.417	.696
44.4700	.417	.674
45.2350	.333	.674
46.0050	.333	.652
46.5950	.333	.630
47.5050	.333	.609
49.5750	.333	.587
51.5950	.333	.565
53.1100	.250	.565
55.3950	.250	.543
59.2750	.250	.522
62.8300	.250	.500
64.0150	.250	.478
65.8050	.250	.457
67.1800	.250	.435
68.6850	.250	.413
72.7750	.250	.391
75.7650	.250	.370
79.9300	.250	.348
84.4750	.250	.326
85.6800	.250	.304
86.8300	.167	.304
89.0050	.167	.283



92.3700	.167	.261
94.3300	.083	.261
94.9200	.083	.239
98.3100	.083	.217
102.2800	.083	.196
105.4250	.083	.174
112.9500	.083	.152
119.3000	.083	.130
128.9350	.083	.109
148.8150	.083	.087
162.3800	.083	.065
165.4150	.083	.043
174.6300	.000	.043
271.3600	.000	.022
360.4400	.000	.000

a. The smallest cutoff value is the minimum observed test value minus 1, and the largest cutoff value is the maximum observed test value plus 1. All the other cutoff values are the averages of two consecutive ordered observed test values.

**Coordinates of the Curve**

Test Result Variable(s): Volume  
tumor awal(USG)

---

No	Positive if Greater Than or Equal To <sup>a</sup>	Sensitivity	specificity
1	4.45	1	0
2	10.175	0.917	0
3	14.99	0.833	0
4	16.195	0.833	0.022
5	19.265	0.833	0.043
6	21.245	0.833	0.065
7	22.795	0.833	0.087
8	24.82	0.833	0.109
9	25.855	0.833	0.13
10	28.105	0.833	0.152
11	30.785	0.75	0.152
12	32.15	0.667	0.152
13	32.81	0.583	0.152
14	34.64	0.5	0.152
15	36.685	0.5	0.174
16	37.3	0.5	0.196
17	37.99	0.5	0.217
18	38.585	0.417	0.217
19	39.93	0.417	0.239
20	42.065	0.417	0.261
21	42.93	0.417	0.283
22	43.695	0.417	0.304
23	44.47	0.417	0.326
24	45.235	0.333	0.326

25	46.005	0.333	0.348
26	46.595	0.333	0.37
27	47.505	0.333	0.391
28	49.575	0.333	0.413
29	51.595	0.333	0.435
30	53.11	0.25	0.435
31	55.395	0.25	0.457
32	59.275	0.25	0.478
33	62.83	0.25	0.5
34	64.015	0.25	0.522
35	65.805	0.25	0.543
36	67.18	0.25	0.565
37	68.685	0.25	0.587
38	72.775	0.25	0.609
39	75.765	0.25	0.63
40	79.93	0.25	0.652
41	84.475	0.25	0.674
42	85.68	0.25	0.696
43	86.83	0.167	0.696
44	89.005	0.167	0.717
45	92.37	0.167	0.739
46	94.33	0.083	0.739
47	94.92	0.083	0.761
48	98.31	0.083	0.783
49	102.28	0.083	0.804
50	105.425	0.083	0.826
51	112.95	0.083	0.848
52	119.3	0.083	0.87

53	128.935	0.083	0.891
54	148.815	0.083	0.913
55	162.38	0.083	0.935
56	165.415	0.083	0.957
57	174.63	0	0.957
58	271.36	0	0.978
59	360.44	0	1

a. The smallest cutoff value is the minimum observed test value minus 1, and the largest cutoff value is the maximum observed test value plus 1. All the other cutoff values are the averages of two consecutive ordered observed test values.

Setelah di uji pada titik 25 → < 46 volume kecil dan besar > 46 volume besar

---

#### ANALISIS STATISTIK STATISTIK DESKRIPTIF DATA KATEGORIK

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 26-35	1	1.7	1.7	1.7
36-45	13	22.4	22.4	24.1
46-55	25	43.1	43.1	67.2
56-65	15	25.9	25.9	93.1

>65	4	6.9	6.9	100.0
Total	58	100.0	100.0	

**Stadium**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid II B	29	50.0	50.0	50.0
III B	26	44.8	44.8	94.8
IV A	3	5.2	5.2	100.0
Total	58	100.0	100.0	

**Gambaran PA**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Adeno Ca	6	10.3	10.3	10.3
Non keratin SCC	36	62.1	62.1	72.4
Keratin SCC	11	19.0	19.0	91.4
Non keratin epidermoid	2	3.4	3.4	94.8
Keratin Epidermoid	1	1.7	1.7	96.6
Clear cell	1	1.7	1.7	98.3
Basaloid	1	1.7	1.7	100.0

Total	58	100.0	100.0
-------	----	-------	-------

**Gambaran umum PA**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Adeno Ca	6	10.3	10.3	10.3
SCC	51	87.9	87.9	98.3
lain-lain	1	1.7	1.7	100.0
Total	58	100.0	100.0	

**Gambaran Diferensiasi**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid well	5	8.6	11.1	11.1
moderately	30	51.7	66.7	77.8
poorly	10	17.2	22.2	100.0
Total	45	77.6	100.0	
Missing System	13	22.4		
Total	58	100.0		

**Tipe tumor**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Bulky	34	58.6	58.6	58.6
	Eksofitik	20	34.5	34.5	93.1
	Endofitik	4	6.9	6.9	100.0
	Total	58	100.0	100.0	

**Spektral vaskularisasi**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	kurang	28	48.3	48.3	48.3
	cukup	30	51.7	51.7	100.0
	Total	58	100.0	100.0	

**kategori respon klinis**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	kurang baik	12	20.7	20.7	20.7
	baik	46	79.3	79.3	100.0
	Total	58	100.0	100.0	

**Kategori tumor awal**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid kecil	9	15.5	15.5	15.5
besar	49	84.5	84.5	100.0
Total	58	100.0	100.0	

**Kategori volume awal**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid kecil	24	41.4	41.4	41.4
besar	34	58.6	58.6	100.0
Total	58	100.0	100.0	

## ANALISIS DESKRIPTIF DATA NUMERIK

**Statistics**

	Umur	Ukuran tumor awal	Volume tumor awal(USG)	Ukuran tumor post	Volume tumor post (USG)	Delta ukuran tumor	Delta volume tumor	Percent
N Valid	58	58	58	58	58	58	58	58
Missing	0	0	0	0	0	0	0	0
Mean	52.17	4.76	70.4933	1.21	2.5145	3.5517	67.9788	



Median	51.50	5.00	53.1100	1.00	1.4050	4.0000	52.7950
Mode	49	5	5.45 <sup>a</sup>	2	.00	4.00	4.44 <sup>a</sup>
Std. Deviation	9.351	1.288	56.34779	1.039	4.10246	1.52376	55.61703
Variance	87.443	1.660	3175.074	1.079	16.830	2.322	3093.254
Skewness	.789	.215	2.725	.054	2.744	.129	2.870
Std. Error of Skewness	.314	.314	.314	.314	.314	.314	.314
Kurtosis	.933	.267	11.307	-1.401	8.019	.665	12.468
Std. Error of Kurtosis	.618	.618	.618	.618	.618	.618	.618
Minimum	35	2	5.45	0	.00	.00	4.44
Maximum	79	8	359.44	3	20.88	8.00	359.44

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

#### UJI STATISTIK

MENGETAHUI HUBUNGAN RADIASI TERHADAP UKURAN DAN VOLUME TUMOR DENGAN UJI T BERPASANGAN.  
KARENA TIDAK MEMENUHI SYARAT UJI T BERPASANGAN DIPAKAI UJI WILCOXON  
UKURAN TUMOR

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Ukuran tumor post - Ukuran tumor awal	Negative Ranks	56 <sup>a</sup>	28.50	1596.00
	Positive Ranks	0 <sup>b</sup>	.00	.00
	Ties	2 <sup>c</sup>		
	Total	58		

- a. Ukuran tumor post < Ukuran tumor awal  
b. Ukuran tumor post > Ukuran tumor awal  
c. Ukuran tumor post = Ukuran tumor awal

	Ukuran tumor post - Ukuran tumor awal
Z	-6.552 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on positive ranks.

TERDAPAT HUBUNGAN BERMAKNA PEMBERIAN RADIASI TERHADAP BERKURANGNYA UKURAN TUMOR

VOLUME TUMOR

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Volume tumor post (USG) -	Negative Ranks	58 <sup>a</sup>	29.50	1711.00
Volume tumor awal(USG)	Positive Ranks	0 <sup>b</sup>	.00	.00
	Ties	0 <sup>c</sup>		
	Total	58		

a. Volume tumor post (USG) < Volume tumor awal(USG)

b. Volume tumor post (USG) > Volume tumor awal(USG)

c. Volume tumor post (USG) = Volume tumor awal(USG)

Test Statistics<sup>a</sup>

	Volume tumor post (USG) - Volume tumor awal(USG)
Z	-6.624 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on positive ranks.

TERDAPAT HUBUNGAN BERMAKNA PEMBERIAN RADIASI TERHADAP BERKURANGNYA VOLUME TUMOR

ANALISIS HUB VASKULARISASI DENGAN RESPON KLINIS POST RADIASI

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Spektral vaskularisasi * kategori respon klinis	58	100.0%	0	0.0%	58	100.0%

Spektral vaskularisasi \* kategori respon klinis Crosstabulation

	kategori respon klinis	Total
--	------------------------	-------

			kurang baik	baik	
Spektral vaskularisasi	kurang	Count	9	19	28
		Expected Count	5.8	22.2	28.0
		% within kategori respon klinis	75.0%	41.3%	48.3%
	cukup	Count	3	27	30
		Expected Count	6.2	23.8	30.0
		% within kategori respon klinis	25.0%	58.7%	51.7%
Total	Count	12	46	58	
	Expected Count	12.0	46.0	58.0	
	% within kategori respon klinis	100.0%	100.0%	100.0%	

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4.327 <sup>a</sup>	1	.038		
Continuity Correction <sup>b</sup>	3.083	1	.079		
Likelihood Ratio	4.469	1	.035		
Fisher's Exact Test				.053	.039
Linear-by-Linear Association	4.253	1	.039		
N of Valid Cases	58				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5.79.

b. Computed only for a 2x2 table

**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Spektral vaskularisasi (kurang / cukup)	4.263	1.018	17.857
For cohort kategori respon klinis = kurang baik	3.214	.967	10.681
For cohort kategori respon klinis = baik	.754	.569	.999
N of Valid Cases	58		

**ANALISIS HUB UKURAN TUMOR AWAL DENGAN RESPON KLINIS POST RADIASI****Case Processing Summary**

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Kategori tumor awal * kategori respon klinis	58	100.0%	0	0.0%	58	100.0%

**Kategori tumor awal \* kategori respon klinis Crosstabulation**

	kategori respon klinis	Total

			kurang baik	baik	
Kategori tumor awal	kecil	Count	3	6	9
		Expected Count	1.9	7.1	9.0
		% within kategori respon klinis	25.0%	13.0%	15.5%
	besar	Count	9	40	49
		Expected Count	10.1	38.9	49.0
		% within kategori respon klinis	75.0%	87.0%	84.5%
Total		Count	12	46	58
		Expected Count	12.0	46.0	58.0
		% within kategori respon klinis	100.0%	100.0%	100.0%

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.038 <sup>a</sup>	1	.308		
Continuity Correction <sup>b</sup>	.326	1	.568		
Likelihood Ratio	.943	1	.331		
Fisher's Exact Test				.374	.271
Linear-by-Linear Association	1.020	1	.313		
N of Valid Cases	58				

a. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.86.

b. Computed only for a 2x2 table

**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Kategori tumor awal (kecil / besar)	2.222	.465	10.609
For cohort kategori respon klinis = kurang baik	1.815	.606	5.432
For cohort kategori respon klinis = baik	.817	.505	1.321
N of Valid Cases	58		

**ANALISIS HUB VOLUME TUMOR AWAL DENGAN RESPON KLINIS POST RADIASI****Case Processing Summary**

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Kategori volume awal * kategori respon klinis	58	100.0%	0	0.0%	58	100.0%

**Kategori volume awal \* kategori respon klinis Crosstabulation**

	kategori respon klinis		Total
	kurang baik	baik	

Kategori volume awal	kecil	Count	8	16	24
		Expected Count	5.0	19.0	24.0
		% within kategori respon klinis	66.7%	34.8%	41.4%
	besar	Count	4	30	34
		Expected Count	7.0	27.0	34.0
		% within kategori respon klinis	33.3%	65.2%	58.6%
Total		Count	12	46	58
		Expected Count	12.0	46.0	58.0
		% within kategori respon klinis	100.0%	100.0%	100.0%

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	3.989 <sup>a</sup>	1	.046		
Continuity Correction <sup>b</sup>	2.782	1	.095		
Likelihood Ratio	3.956	1	.047		
Fisher's Exact Test				.057	.048
Linear-by-Linear Association	3.920	1	.048		
N of Valid Cases	58				

a. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.97.

b. Computed only for a 2x2 table



**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Kategori volume awal (kecil / besar)	3.750	.977	14.391
For cohort kategori respon klinis = kurang baik	2.833	.962	8.348
For cohort kategori respon klinis = baik	.756	.555	1.028
N of Valid Cases	58		

**ANALISIS HUB PA DENGAN RESPON KLINIS**

**Case Processing Summary**

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Gambaran umum PA * kategori respon klinis	58	100.0%	0	0.0%	58	100.0%

**Gambaran umum PA \* kategori respon klinis Crosstabulation**

	kategori respon klinis		Total
	kurang baik	baik	

Gambaran umum PA	Adeno Ca	Count	2	4	6
		Expected Count	1.2	4.8	6.0
		% within kategori respon klinis	16.7%	8.7%	10.3%
	SCC	Count	10	41	51
		Expected Count	10.6	40.4	51.0
		% within kategori respon klinis	83.3%	89.1%	87.9%
	lain-lain	Count	0	1	1
		Expected Count	.2	.8	1.0
		% within kategori respon klinis	0.0%	2.2%	1.7%
Total	Count	12	46	58	
	Expected Count	12.0	46.0	58.0	
	% within kategori respon klinis	100.0%	100.0%	100.0%	

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	.882 <sup>a</sup>	2	.643
Likelihood Ratio	1.019	2	.601
Linear-by-Linear Association	.850	1	.357
N of Valid Cases	58		

a. 4 cells (66.7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .21.

**Risk Estimate**

	Value
Odds Ratio for Gambaran umum PA (Adeno Ca / SCC)	a

a. Risk Estimate statistics cannot be computed. They are only computed for a 2\*2 table without empty cells.

**ANALISIS PA YG DIGABUNG****Case Processing Summary**

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
PA2 * kategori respon klinis	58	100.0%	0	0.0%	58	100.0%

**PA2 \* kategori respon klinis Crosstabulation**

			kategori respon klinis		Total
			kurang baik	baik	
PA2	1.00	Count	2	5	7
		Expected Count	1.4	5.6	7.0
		% within kategori respon klinis	16.7%	10.9%	12.1%

2.00	Count	10	41	51
	Expected Count	10.6	40.4	51.0
	% within kategori respon klinis	83.3%	89.1%	87.9%
Total	Count	12	46	58
	Expected Count	12.0	46.0	58.0
	% within kategori respon klinis	100.0%	100.0%	100.0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.301 <sup>a</sup>	1	.583		
Continuity Correction <sup>b</sup>	.003	1	.959		
Likelihood Ratio	.281	1	.596		
Fisher's Exact Test				.626	.448
Linear-by-Linear Association	.296	1	.586		
N of Valid Cases	58				

a. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.45.

b. Computed only for a 2x2 table

**ANALISIS KORELASI SPEARMAN UMUR DAN PERSENTASE RESPON KLINIS**

**Correlations**

	Umur	Persentase volume tumor
--	------	-------------------------

Umur	Pearson Correlation	1	.135
	Sig. (2-tailed)		.311
	N	58	58
Persentase volume tumor	Pearson Correlation	.135	1
	Sig. (2-tailed)	.311	
	N	58	58

**Correlations**

			Umur	Persentase volume tumor
Spearman's rho	Umur	Correlation Coefficient	1.000	.137
		Sig. (2-tailed)	.	.305
		N	58	58
	Persentase volume tumor	Correlation Coefficient	.137	1.000
		Sig. (2-tailed)	.305	.
		N	58	58

**ANALISIS KORELASI SPEARMAN UKURAN TUMOR AWAL DAN PERSENTASE RESPON KLINIS**

**Correlations**

			Ukuran tumor awal	Persentase volume tumor
Spearman's rho	Ukuran tumor awal	Correlation Coefficient	1.000	.084

	Sig. (2-tailed)	.	.533
	N	58	58
Persentase volume tumor	Correlation Coefficient	.084	1.000
	Sig. (2-tailed)	.533	.
	N	58	58

#### ANALISIS KORELASI SPEARMAN VOLUME TUMOR AWAL DAN PERSENTASE RESPON KLINIS

##### Correlations

			Volume tumor awal(USG)	Persentase volume tumor
Spearman's rho	Volume tumor awal(USG)	Correlation Coefficient	1.000	.037
		Sig. (2-tailed)	.	.785
		N	58	58
Persentase volume tumor	Persentase volume tumor	Correlation Coefficient	.037	1.000
		Sig. (2-tailed)	.785	.
		N	58	58

#### ANALISIS TIPE TUMOR DAN RESPON KLINIS

##### Case Processing Summary

Cases					
Valid		Missing		Total	
N	Percent	N	Percent	N	Percent

Tipe tumor * kategori respon klinis	58	100.0%	0	0.0%	58	100.0%
-------------------------------------	----	--------	---	------	----	--------

Tipe tumor \* kategori respon klinis Crosstabulation

			kategori respon klinis		Total
			kurang baik	baik	
Tipe tumor	Bulky	Count	2	32	34
		Expected Count	7.0	27.0	34.0
		% within kategori respon klinis	16.7%	69.6%	58.6%
	Eksofitik	Count	8	12	20
		Expected Count	4.1	15.9	20.0
		% within kategori respon klinis	66.7%	26.1%	34.5%
	Endofitik	Count	2	2	4
		Expected Count	.8	3.2	4.0
		% within kategori respon klinis	16.7%	4.3%	6.9%
Total	Count	12	46	58	
	Expected Count	12.0	46.0	58.0	
	% within kategori respon klinis	100.0%	100.0%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)

Pearson Chi-Square	11.182 <sup>a</sup>	2	.004
Likelihood Ratio	11.460	2	.003
Linear-by-Linear Association	10.263	1	.001
N of Valid Cases	58		

a. 3 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .83.

### ANALISIS TIPE DAN RESPON SETELAH PENGGABUNGAN

**Case Processing Summary**

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
tipe_tumor2 * kategori respon klinis	58	100.0%	0	0.0%	58	100.0%

**tipe\_tumor2 \* kategori respon klinis Crosstabulation**

			kategori respon klinis		Total
			kurang baik	baik	
tipe_tumor2	1.00	Count	4	34	38
		Expected Count	7.9	30.1	38.0
		% within kategori respon klinis	33.3%	73.9%	65.5%
2.00	Count	8	12	20	
	Expected Count	4.1	15.9	20.0	



	% within kategori respon klinis	66.7%	26.1%	34.5%
Total	Count	12	46	58
	Expected Count	12.0	46.0	58.0
	% within kategori respon klinis	100.0%	100.0%	100.0%

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	6.937 <sup>a</sup>	1	.008		
Continuity Correction <sup>b</sup>	5.257	1	.022		
Likelihood Ratio	6.644	1	.010		
Fisher's Exact Test				.015	.012
Linear-by-Linear Association	6.817	1	.009		
N of Valid Cases	58				

a. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.14.

b. Computed only for a 2x2 table

#### Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for tipe_tumor2 (1.00 / 2.00)	.176	.045	.694

For cohort kategori respon klinis = kurang baik	.263	.090	.768
For cohort kategori respon klinis = baik	1.491	1.026	2.168
N of Valid Cases	58		

### ANALISIS KATEGORI UMUR DAN RESPON KLINIS

**Kategori Umur \* kategori respon klinis Crosstabulation**

			kategori respon klinis		Total
			kurang baik	baik	
Kategori Umur	26-35	Count	0	1	1
		Expected Count	.2	.8	1.0
		% within kategori respon klinis	0.0%	2.2%	1.7%
36-45	Count	4	9	13	
	Expected Count	2.7	10.3	13.0	
	% within kategori respon klinis	33.3%	19.6%	22.4%	
46-55	Count	3	22	25	
	Expected Count	5.2	19.8	25.0	
	% within kategori respon klinis	25.0%	47.8%	43.1%	
56-65	Count	5	10	15	
	Expected Count	3.1	11.9	15.0	
	% within kategori respon klinis	41.7%	21.7%	25.9%	
>65	Count	0	4	4	

	Expected Count	.8	3.2	4.0
	% within kategori respon klinis	0.0%	8.7%	6.9%
Total	Count	12	46	58
	Expected Count	12.0	46.0	58.0
	% within kategori respon klinis	100.0%	100.0%	100.0%

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	4.721 <sup>a</sup>	4	.317
Likelihood Ratio	5.649	4	.227
Linear-by-Linear Association	.055	1	.815
N of Valid Cases	58		

a. 6 cells (60.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .21.

#### ANALISIS UMUR DAN RESPON SETELAH DIGABUNG

##### Kat\_umur2 \* kategori respon klinis Crosstabulation

			kategori respon klinis		Total
			kurang baik	baik	
Kat_umur2	1.00	Count	4	10	14
		Expected Count	2.9	11.1	14.0

	% within kategori respon klinis	33.3%	21.7%	24.1%
2.00	Count	8	36	44
	Expected Count	9.1	34.9	44.0
	% within kategori respon klinis	66.7%	78.3%	75.9%
Total	Count	12	46	58
	Expected Count	12.0	46.0	58.0
	% within kategori respon klinis	100.0%	100.0%	100.0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.699 <sup>a</sup>	1	.403		
Continuity Correction <sup>b</sup>	.209	1	.648		
Likelihood Ratio	.663	1	.416		
Fisher's Exact Test				.457	.313
Linear-by-Linear Association	.687	1	.407		
N of Valid Cases	58				

a. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2.90.

b. Computed only for a 2x2 table

**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval
--	-------	-------------------------

		Lower	Upper
Odds Ratio for Kat_umur2 (1.00 / 2.00)	1.800	.448	7.225
For cohort kategori respon klinis = kurang baik	1.571	.556	4.440
For cohort kategori respon klinis = baik	.873	.609	1.251
N of Valid Cases	58		

### ANALISIS STADIUM DAN RESPON KLINIS

#### Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Stadium * kategori respon klinis	58	100.0%	0	0.0%	58	100.0%

#### Stadium \* kategori respon klinis Crosstabulation

			kategori respon klinis		Total
			kurang baik	baik	
Stadium	II B	Count	7	22	29
		Expected Count	6.0	23.0	29.0

	% within kategori respon klinis	58.3%	47.8%	50.0%
III B	Count	4	22	26
	Expected Count	5.4	20.6	26.0
	% within kategori respon klinis	33.3%	47.8%	44.8%
IV A	Count	1	2	3
	Expected Count	.6	2.4	3.0
	% within kategori respon klinis	8.3%	4.3%	5.2%
Total	Count	12	46	58
	Expected Count	12.0	46.0	58.0
	% within kategori respon klinis	100.0%	100.0%	100.0%

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	.948 <sup>a</sup>	2	.622
Likelihood Ratio	.940	2	.625
Linear-by-Linear Association	.235	1	.628
N of Valid Cases	58		

a. 2 cells (33.3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .62.

#### ANALISIS SETELAH PENGGABUNGAN

**Stadium2 \* kategori respon klinis Crosstabulation**

			kategori respon klinis		Total
			kurang baik	baik	
Stadium2	1.00	Count	7	22	29
		Expected Count	6.0	23.0	29.0
		% within kategori respon klinis	58.3%	47.8%	50.0%
	3.00	Count	5	24	29
		Expected Count	6.0	23.0	29.0
		% within kategori respon klinis	41.7%	52.2%	50.0%
Total		Count	12	46	58
		Expected Count	12.0	46.0	58.0
		% within kategori respon klinis	100.0%	100.0%	100.0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.420 <sup>a</sup>	1	.517		
Continuity Correction <sup>b</sup>	.105	1	.746		
Likelihood Ratio	.422	1	.516		
Fisher's Exact Test				.747	.373
Linear-by-Linear Association	.413	1	.520		
N of Valid Cases	58				

- a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6.00.  
 b. Computed only for a 2x2 table

### ANALISIS GAMBARAN DIFFERENSIASI DAN RESPON KLINIS

**Case Processing Summary**

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Gambaran Diferensiasi * kategori respon klinis	45	77.6%	13	22.4%	58	100.0%

**Gambaran Diferensiasi \* kategori respon klinis Crosstabulation**

			kategori respon klinis		Total
			kurang baik	baik	
Gambaran Diferensiasi	well	Count	2	3	5
		Expected Count	1.0	4.0	5.0
		% within kategori respon klinis	22.2%	8.3%	11.1%
moderately	moderately	Count	5	25	30
		Expected Count	6.0	24.0	30.0
		% within kategori respon klinis	55.6%	69.4%	66.7%
poorly	poorly	Count	2	8	10
		Expected Count	2.0	8.0	10.0



	% within kategori respon klinis	22.2%	22.2%	22.2%
Total	Count	9	36	45
	Expected Count	9.0	36.0	45.0
	% within kategori respon klinis	100.0%	100.0%	100.0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1.458 <sup>a</sup>	2	.482
Likelihood Ratio	1.264	2	.531
Linear-by-Linear Association	.423	1	.515
N of Valid Cases	45		

a. 3 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.00.

**ANALISIS SETELAH PENGGABUNGAN**

**Case Processing Summary**

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
differensiasi2 * kategori respon klinis	45	77.6%	13	22.4%	58	100.0%

differensiasi2 \* kategori respon klinis Crosstabulation

			kategori respon klinis		Total
			kurang baik	baik	
differensiasi2	1.00	Count	4	11	15
		Expected Count	3.0	12.0	15.0
		% within kategori respon klinis	44.4%	30.6%	33.3%
	2.00	Count	5	25	30
		Expected Count	6.0	24.0	30.0
		% within kategori respon klinis	55.6%	69.4%	66.7%
Total	Count	9	36	45	
	Expected Count	9.0	36.0	45.0	
	% within kategori respon klinis	100.0%	100.0%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.625 <sup>a</sup>	1	.429		
Continuity Correction <sup>b</sup>	.156	1	.693		
Likelihood Ratio	.605	1	.437		
Fisher's Exact Test				.454	.339
Linear-by-Linear Association	.611	1	.434		

N of Valid Cases	45			
------------------	----	--	--	--

- a. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.00.  
b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate			
	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for differensiasi2 (1.00 / 2.00)	1.818	.408	8.098
For cohort kategori respon klinis = kurang baik	1.600	.502	5.101
For cohort kategori respon klinis = baik	.880	.623	1.242
N of Valid Cases	45		

## Logistic Regression

### Case Processing Summary

Unweighted Cases(a)		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	58	100.0
	Missing Cases	0	.0
	Total	58	100.0
Unselected Cases		0	.0
Total		58	100.0

- a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

**Dependent Variable Encoding**

Original Value	Internal Value
kurang baik	0
baik	1

**Categorical Variables Codings**

		Frequency	Parameter coding
		(1)	(1)
Regresi tipe	selain eksofitik	38	1.000
	eksofitik	20	.000
Regresi vol awal	kecil	24	1.000
	besar	34	.000
Regresi spectral	kurang	28	1.000
	cukup	30	.000

**Classification Table(a,b)**

			Predicted		
			Regresi respon		
Observed			kurang baik	baik	kurang baik
Step 0	Regresi respon	kurang baik	0	12	.0
		baik	0	46	100.0
Overall Percentage					79.3

a Constant is included in the model.

b The cut value is .500

## Variables in the Equation

	B	S.E.		Wald		Sig.	Exp(B)	
		Lower	Upper	Lower	Upper			
Step 0 Constant	1.344	.324		17.185		1	.000	3.833

## Variables not in the Equation

			Score	df	Sig.
Step 0 Variables	Reg_spectral(1)		4.327	1	.038
	Reg_vol_awal(1)		3.989	1	.046
	Reg_tipe2(1)		6.937	1	.008
Overall Statistics			13.267	3	.004

**Block 1: Method = Backward Stepwise (Likelihood Ratio)**

## Omnibus Tests of Model Coefficients

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	13.790	3	.003
	Block	13.790	3	.003
	Model	13.790	3	.003
Step 2(a)	Step	-1.311	1	.252
	Block	12.480	2	.002
	Model	12.480	2	.002

a A negative Chi-squares value indicates that the Chi-squares value has decreased from the previous step.

## Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	45.348(a)	.212	.331

2	46.659(a)	.194	.303
---	-----------	------	------

a Estimation terminated at iteration number 5 because parameter estimates changed by less than .001.

#### Hosmer and Lemeshow Test

Step	Chi-square	df	Sig.
1	2.305	5	.805
2	.386	2	.825

#### Contingency Table for Hosmer and Lemeshow Test

	Regresi respon = kurang baik		Regresi respon = baik		Total
	Observed	Expected	Observed	Expected	Observed
Step 1 1	5	4.836	2	2.164	7
2	2	1.844	3	3.156	5
3	1	1.787	6	5.213	7
4	2	2.319	14	13.681	16
5	1	.460	3	3.540	4
6	1	.449	6	6.551	7
7	0	.304	12	11.696	12
Step 2 1	6	5.641	3	3.359	9
2	2	2.359	9	8.641	11
3	3	3.359	16	15.641	19
4	1	.641	18	18.359	19

#### Classification Table(a)

Observed	Predicted		
	Regresi respon		
	kurang baik	baik	kurang baik

Step 1	Regresi respon	kurang baik	5	7	41.7
		baik	2	44	95.7
	Overall Percentage				84.5
Step 2	Regresi respon	kurang baik	6	6	50.0
		baik	3	43	93.5
	Overall Percentage				84.5

a The cut value is .500

**Variables in the Equation**

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% C.I. for EXP(B)	
		Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper
Step 1(a)	Reg_spectral(1)	-1.875	.827	5.136	1	.023	.153	.030	.776
	Reg_vol_awal(1)	-.971	.851	1.300	1	.254	.379	.071	2.009
	Reg_tipe2(1)	1.609	.854	3.550	1	.060	4.996	.937	26.625
	Constant	2.041	.980	4.337	1	.037	7.701		
Step 2(a)	Reg_spectral(1)	-1.817	.819	4.923	1	.027	.163	.033	.809
	Reg_tipe2(1)	2.057	.776	7.019	1	.008	7.820	1.708	35.806
	Constant	1.298	.665	3.811	1	.051	3.663		

a Variable(s) entered on step 1: Reg\_spectral, Reg\_vol\_awal, Reg\_tipe2.

**Model if Term Removed**

Variable	Model Log Likelihood	Change in - 2 Log Likelihood	df	Sig. of the Change
Step 1 Reg_spectral	-25.723	6.097	1	.014
Reg_vol_awal	-23.329	1.311	1	.252
Reg_tipe2	-24.555	3.762	1	.052
Step 2 Reg_spectral	-26.247	5.835	1	.016
Reg_tipe2	-27.335	8.011	1	.005

**Variables not in the Equation**

			Score	df	Sig.
Step	Variables	Reg_vol_awal(1)	1.344	1	.246
2(a)	Overall Statistics		1.344	1	.246

a Variable(s) removed on step 2: Reg\_vol\_awal.



Lampiran 7: Hasil pemeriksaan USG Subjek Penelitian

