

TESIS

**RESPON KEMOTERAPI LINI KEDUA GEMCITABINE  
CARBOPLATIN PADA PASIEN KANKER OVARIUM  
EPITELIAL REKUREN DI RSUD Dr. SOETOMO  
PERIODE JANUARI 2015 – DESEMBER 2017**



**Eccita Rahestyningtyas, dr**

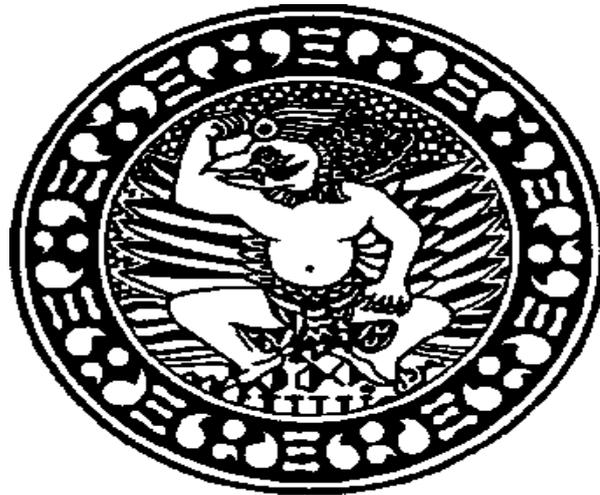
**NIM : 011228086302**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK  
JENJANG MAGISTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2018**

IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

TESIS

**RESPON KEMOTERAPI LINI KEDUA GEMCITABINE  
CARBOPLATIN PADA PASIEN KANKER OVARIUM  
EPITELIAL REKUREN DI RSUD Dr. SOETOMO  
PERIODE JANUARI 2015 – DESEMBER 2017**



**Eccita Rahestyningtyas, dr**

**NIM : 011228086302**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK  
JENJANG MAGISTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA**

**2018**

**II**

IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

**HALAMAN PRASYARAT GELAR MAGISTER**

TESIS

Untuk Memperoleh Gelar **Magister Kedokteran Klinik**

Dalam

PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

Oleh:

Eccita Rahestyningtyas

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERA KLINIK JENJANG MAGISTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS AIRLANGGA**

**SURABAYA**

**2018**

III

TESIS

RESPON KEMOTERAPI LINI KEDUA...

ECCITA R.



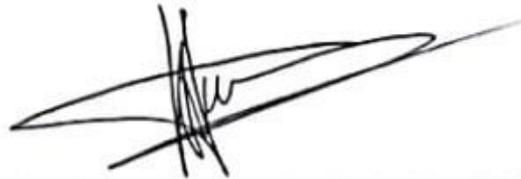
**HALAMAN PENGESAHAN**

**HASIL PENELITIAN TESIS INI TELAH DISETUJUI**

**PADA TANGGAL 22 JUNI 2018**

Oleh :

**Pembimbing I**



**Dr. Brahmata Askandar T, dr., Sp. OG-K**

**NIP . 19730514 199903 1 002**

**Mengetahui,**

**Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik**

**Jenjang Magister**



**Dr. Aditiawarman, dr., Sp. OG-K**

**NIP. 19581101 198610 1 002**

**Respon Kemoterapi Lini Kedua Gemcitabine Carboplatin pada Pasien Kanker Ovarium Epitelial Rekuren di RSUD dr. Soetomo Surabaya Periode Januari 2015 – Desember 2017**

**Eccita Rahestyningtyas\***, Brahmana Askandar T\*\*

\*PPDS Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, RSUD dr. Soetomo Surabaya

\*\*Staf Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, RSUD dr. Soetomo Surabaya

**ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Kanker ovarium menduduki urutan ke-6 pada tumor tersering di Indonesia dengan mortalitas tinggi. Angka kejadian kanker ovarium di RSDS tahun 2015 sebesar 45%. Terapi utama kanker ovarium epitelial adalah operasi diikuti dengan kemoterapi adjuvant. Protokol kemoterapi pada kanker ovarium stadium lanjut di RSUD dr Soetomo, menggunakan paclitaxel-carboplatin sebagai lini pertama dan gemcitabine carboplatin sebagai lini kedua. Sampai saat ini, belum ada data publikasi mengenai respon kemoterapi lini kedua gemcitabine carboplatin pada pasien kanker ovarium epitelial di RSUD dr. Soetomo.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis respon kemoterapi lini kedua gemcitabine carboplatin pada pasien kanker ovarium epitelial rekuren yang terjadi kekambuhan <6 bulan (*Platinum Resisten*) dan yang terjadi kekambuhan >6 bulan (*Platinum Sensitif*) di RSUD dr. Soetomo Surabaya.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional retrospektif dengan menggunakan data sekunder dari rekam medik untuk penetapan kasus mulai Bulan Januari 2015 sampai dengan bulan Desember 2017 di Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

**ABSTRACT**

**Background:** Ovarian cancer is ranked 6th in the most common tumor in Indonesia with high mortality. The incidence of ovarian cancer in RSDS reached 45% in 2015. The primary therapy of epithelial ovarian cancer is surgery followed by adjuvant chemotherapy. Chemotherapy protocols in advanced ovarian cancer in Regional Public Hospital (RSUD) dr. Soetomo uses paclitaxel-carboplatin as the first-line and gemcitabine carboplatin as the second-line. There has been no publication about the response of second-line gemcitabine carboplatin chemotherapy in patients with epithelial ovarian cancer in dr. Soetomo.

**Objective:** This study aims to analyze the response of second-line gemcitabine carboplatin chemotherapy in recurrent patients of epithelial ovarian cancer with <6 months recurrence (*Platinum-Resistant*) and >6 months recurrence (*Platinum Sensitive*) in Regional Public Hospital (RSUD) dr. Soetomo Surabaya.

**Method:** This is retrospective observational analytic research by using secondary data from medical records for the case-setting from January 2015 to December 2017 in Obstetrics and Gynecology Department/SMF Regional Public Hospital (RSUD) dr. Soetomo Surabaya.

**Hasil Penelitian:** Pada penelitian ini besar sample pada pasien platinum resisten 36 pasien dan pada platinum sensitiv 30 pasien. Pada akhir kemoterapi lini kedua dengan Uji Chi Square didapatkan hasil ada perbedaan tidak signifikan berdasarkan ukuran tumor ( $p:0,117$ ), *Karnofsky Performance Scale* ( $P:0,000$ ) hasil signifikan dan berdasarkan Ca 125 tidak didapatkan perbedaan yg signifikan ( $P:0,511$ ). Hasil Uji sebelum dan sesudah kemoterapi pada masing-masing kelompok, untuk Ca 125 kelompok Platinum Resisten tidak didapatkan perbedaan signifikan ( $p:0,289$ ), untuk kelompok Platinum Sensitiv didapatkan perbedaan yang signifikan ( $p:0,035$ ), sedangkan evaluasi sebelum dan sesudah pada *Karnofsky Performance Scale* untuk dua kelompok tersebut tidak didapatkan perbedaan ( $p:1,000$ ). Pada ukuran Tumor untuk platinum resisten dan platinum sensitiv didapatkan perbedaan yang signifikan ( $p:0,000$ ).

**Kesimpulan:** Pemberian gemcitabine carboplatin sebagai kemoterapi lini kedua pada pasien kanker ovarium epitelial tidak menyebabkan perbaikan *Karnofsky Performance Scale*, ukuran tumor maupun Ca-125 pada kelompok <6 bulan.

**Kata Kunci:** Gemcitabine, Carboplatin, resisten kemoterapi, kanker ovarium epitelial

**Korespondensi:** Eccita Rahestyningtyas, Departemen Obstetri dan Ginekologi RSUD Dr Soetomo, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya. Nomor Telepon: +6281330755662, email: [eccitarahes87@gmail.com](mailto:eccitarahes87@gmail.com)

**Results:** In this research, the amount of the sample in platinum patients resistant is 36 patients and 30 patients in Platinum-Sensitive. By the end of second-line of chemotherapy using Chi-Square, it is obtained results with no significant difference based on the size of the tumor ( $p:0.117$ ), Karnofsky Performance Scale ( $P:0.000$ ) result is significant. However, based on Ca 125 there is no significant difference ( $P:0.511$ ). Furthermore, for the test result before and after the chemotherapy in each group it is found no significant difference is found in Ca 125 groups of Platinum-Resistant ( $p:0.289$ ), a significant difference for Platinum Sensitive ( $p:0.035$ ). Meanwhile, based on the before and after evaluation, there is no significant difference in both groups of Karnofsky Performance Scale ( $p:1.000$ ). There is a significant difference in the size of the tumor in Platinum-Sensitive and Platinum Resisten.

**Conclusion:** The administration of gemcitabine carboplatin as second-line chemotherapy in epithelial ovarian cancer patients does not lead to improvement of the Karnofsky Performance Scale, tumor size as well as Ca-125 in the group <6 months.

**Keywords:** Gemcitabine, Carboplatin, chemotherapy resistance, epithelial ovarian cancer

**Correspondence:** Eccita Rahestyningtyas. Department of Obstetrics and Gynecology Regional Public Hospital (RSUD) Dr. Soetomo, Faculty of Medicine, University of Airlangga. Surabaya. Phone Number: +6281330755662, email: [eccitarahes87@gmail.com](mailto:eccitarahes87@gmail.com)

**Tesis ini diajukan oleh**

Nama : Eccita Rahestyningtyas, dr.

NIM : 011228086302

Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister

Judul : Respon Kemoterapi Lini Kedua Gemcitabine Carboplatin pada  
Kanker Ovarium Epitelial Rekuren di RSUD Dr Soetomo periode  
Januari 2015 – Desember 2017

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER**

Universitas Airlangga

Pada Tanggal 26 Juni 2018

Panitia penguji

1. Ketua : Prof. Dr. Budi Santoso, dr. Sp. OG (K)
2. Penguji 1 : DR. Brahmana Askandar T, dr., SpOG(K)
3. Penguji 2 : Dr. Sulistiawati, dr., M.Kes
4. Penguji 3 : Bambang Trijanto, dr., Sp. OG(K)
5. Penguji 4 : Nadir Abdullah., dr., Sp. OG(K)

## KATA PENGANTAR

Syukur Alhamdulillah saya panjatkan kehadiran **Allah SWT**, yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya, serta shalawat dan salam saya sampaikan kepada **Nabi Muhammad SAW sebagai Rasul-Nya**, atas segala ridha-Nya, kemudahan dan kelancaran yang telah diberikan kepada saya selama ini sehingga saya dapat menyelesaikan tesis dengan judul **“RESPON KEMOTERAPI LINI KEDUA GEMCITABINE CARBOPLATIN PADA KANKER OVARIUM EPITELIAL REKUREN DI RS Dr SOETOMO PERIODE JANUARI 2015 – DESEMBER 2017”** yang merupakan salah satu tugas akhir dalam menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bidang Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Pada kesempatan ini, perkenankan saya menyampaikan ucapan terima kasih serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. **DR. Brahmana Askandar Tjokroprawiro, dr., Sp.OG(K)** sebagai pembimbing penelitian ini, atas segala ketulusan dan kesabarannya dalam menuntun, memberikan masukan selama saya menjalani penelitian serta mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
2. **Dr. Sulistiawati, dr. M. Kes** dari Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat-Kedokteran Pencegahan, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga sebagai pembimbing statistik penelitian ini dengan penuh dedikasi dan kesabaran memberikan bimbingan dalam menyelesaikan laporan penelitian ini.
3. **Prof. Dr. H. Mohammad Nasih, MT., SE., Ak, CMA.** selaku rektor Universitas Airlangga dan **Prof. DR. Fasich, drs., Apt.,** selaku mantan Rektor Universitas Airlangga, atas kesempatan yang diberikan kepada saya

untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.

4. **Prof. Dr. dr. Soetojo, Sp.U.**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya dan **Prof. Dr. Agung Pranoto, dr., MSc, SpPD, KEMD, FINASIM**, selaku mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk menempuh program pendidikan dokter spesialis di Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.
5. **Harsono, dr.**, selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan **Dodo Anondo, dr., MPH** selaku mantan Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk menempuh program pendidikan dokter spesialis di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
6. **Dr. H. Hendy Hendarto, dr., SpOG(K)**, Ketua Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
7. **Prof. R. Prayitno Prabowo, dr. SpOG(K) (Alm)**, guru besar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
8. **Prof. H.R. Hariadi, dr., Sp. OG(K)**, guru besar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr.

Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.

9. **Prof. H. Muh. Dikman Angsar, dr., Sp. OG(K)**, guru besar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
10. **Prof. H. Lila Dewata Azinar, dr., Sp. OG(K)**, guru besar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
11. **Prof. Dr. Samsulhadi, dr., Sp. OG(K)**, guru besar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
12. **Prof. Dr. H. Agus Abadi, dr., Sp. OG(K) (Alm)**, guru besar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
13. **Prof. H. Suhatno, dr., Sp. OG(K)**, guru besar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
14. **Prof. Soehartono DS, dr., Sp. OG(K)**, guru besar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr.

Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.

15. **Prof. H. Heru Santoso, dr., Sp. OG(K), (Alm)** guru besar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
16. **Prof. Dr. Erry Gumilar Dachlan, dr., Sp. OG(K)**, guru besar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
17. **Dr. Poedji Rochjati, dr., Sp. OG(K)**, staf senior Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
18. **Nadir Abdullah, dr., Sp. OG(K)**, staf senior Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
19. **Sunjoto, dr., SpOG(K)**, staf senior Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.

20. **Poedjo Hartono, dr., Sp. OG(K)**, staf senior Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
21. **Hari Paraton, dr., Sp. OG(K)**, staf senior Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
22. **Bangun Trapsila Purwaka, dr., Sp. OG(K)**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
23. **Dr. Hermanto Tri Joewono, dr., SpOG(K)**, Kepala Divisi Fetomaternal-Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan khususnya selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
24. **Bambang Trijanto, dr., SpOG(K)**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
25. **Dr. Adityawarman, dr. SpOG(K)**, Sekretaris Departemen dan staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas

Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis.

26. **Baksono Winardi, dr., SpOG(K)**, Kepala Divisi Obstetri dan Ginekologi Sosial-Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
27. **Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp. OG(K)**., guru besar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis
28. **Relly Yanuari Primariawan, dr., Sp. OG(K)**, Koordinator Pelayananandan Kepala Divisi Fertilitas, Endokrinologi, dan Reproduksi Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
29. **Dr. Agus Sulistyono, dr., SpOG(K)**, Ketua Program Studi Obstetri dan Ginekologi serta staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
30. **Indra Yuliati, dr., Sp. OG(K)**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo

Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.

31. **Dr. Wita Saraswati, dr., Sp. OG(K)**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
32. **Dr. Sri Ratna Dwiningsih, dr., Sp. OG(K)**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
33. **Ashon Sa'adi, dr., Sp. OG(K)**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
34. **Gatut Hardianto, dr., Sp. OG(K)**, Kepala Divisi Uroginekologi Rekonstruksi dan staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
35. **Dr. Budi Prasetyo, dr., Sp. OG(K)**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.

36. **Eighty Mardiyah, dr., Sp. OG(K)**, Sekretaris Program Studi dan staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
37. **Jimmy Yanuar Annas, dr., Sp. OG(K)**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
38. **Primandono Perbowo, dr., Sp. OG (K)**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
39. **M. Ardian Cahya Laksana, dr., Sp. OG, M. Kes**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
40. **Budi Wicaksono, dr., Sp. OG (K)**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
41. **Pungky Mulawardana, dr., Sp. OG (K)**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD

Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.

42. **M. Ilham Aldika Akbar, dr., Sp. OG (K)**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
43. **Hari Nugroho, dr., Sp. OG**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala nasihat ilmu, serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
44. **Azami Denas Azinar, dr., Sp. OG**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
45. **M. Yusuf, dr., Sp. OG**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
46. **M. Yohanes Ardianta, dr., Sp. OG**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
47. **Mangala Pasca Wardhana, dr., Sp. OG**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD

Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.

48. **Khanisyah Erza Gumilar, dr., Sp. OG**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
49. **Hanifah Erlin, dr., Sp. OG**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
50. **Rizki Pranadyan, dr., Sp. OG**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
51. **Arif Tunjungseto, dr., Sp. OG**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
52. **Nareswari Cininta M, dr., Sp. OG**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
53. **Rozi Aditya, dr., Sp. OG**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo

Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.

54. Seluruh rekan-rekan PPDS I Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo, khususnya teman seangkatan kami **dr. M. Arief Adibrata, dr. Mokh Anhar Dani, dr. Tizar Dwi S, dr Yuliaty E. Ponga, dr. Laili Muningar, dr. Puspitasari, dr. M. Reza Z, dr. Ardi Eko M, dr. Dibya Arfianda, dr. Jojor Sihotang, dan dr Dwi Krisna I**, semua kakak kelas dan adik kelas yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu yang telah senantiasa memberikan dukungan, bantuan dan kerjasama yang diberikan selama saya mengikuti pendidikan spesialis ini.
55. Seluruh karyawan dan karyawan khususnya para sekretaris sdr Silvi, Bu Neni, sdr Diah, Bu Titik, sdr Priska yang telah banyak membantu kelancaran dalam setiap tahap penelitian kami.
56. Seluruh penderita dan keluarganya yang pernah dirawat di RSUD Dr. Soetomo khususnya Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi atas kesempatan merawat dan ilmu yang diberikan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
57. Selanjutnya ucapan terima kasih setinggi – tingginya dan doa yang tak pernah putus saya persembahkan kepada kedua orang tua saya tercinta, **Prof. DR. H. Achmad Syahrani., MS., Apt dan Hj. Juidiana Wahyuningtyas** yang dengan penuh kasih sayang selalu membimbing, penuh kesabaran memberikan semangat dan menunjukkan kebaikan dalam hidup saya.



**DAFTAR ISI**

<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>xxi</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>xxiv</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>xxv</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	<b>xxvi</b>
<b>BAB 1. PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar belakang.....	1
1.2 Rumusan masalah .....	7
1.3 Tujuan Penelitian .....	7
1.4 Tujuan Umum .....	7
1.5 Tujuan Khusus .....	7
1.6 Manfaat Penelitian .....	8
1.7 Aspek Keilmuan.....	8
1.8 Aspek Klinis.....	9
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>10</b>
2.1 Kanker Ovarium.....	10
2.1.1. Epidemiologi kanker ovarium.....	11
2.1.2 Faktor risiko kanker ovarium.....	12
2.1.3 Patogenesis.....	16
2.1.4 Manifestasi Klinis .....	19
2.1.5 Klasifikasi dan stadium kanker ovarium.....	20
2.1.6 Diagnosis.....	30
2.1.7 Penatalaksanaan... ..	30
2.1.7.1 Kanker ovarium epitel stadium dini.....	32
2.1.7.2 Kanker epitel ovarium stadium lanjut.....	34
2.1.8 Follow up. ....	36
2.1.8.1 Tumor marker Ca 125. ....	37
2.1.8.2 Penilaian radiologi .....	38
2.1.9 Ketahanan Hidup .....	40
2.2. Kemoterapi.....	42
2.2.1 Pengertian kemoterapi.....	42

2.2.2 Biologi sel .....	43
2.2.3 Karsinogenesis .....	48
2.2.4 Tujuan penggunaan kemoterapi .....	53
2.2.5 Cara pemberian kemoterapi .....	54
2.2.6 Prinsip Kemoterapi .....	55
2.2.7 Mekanisme umum kerja obat kemoterapi terhadap kanker... ..	56
2.2.8 Faktor-faktor yang mempengaruhi pemilihan obat.....	57
2.2.9 Spesifikasi kemoterapi terhadap fase dan siklus sel .....	57
2.2.10 Protokol kemoterapi .....	64
2.2.11 Respons Objektif Penderita.....	65
2.3 Rekurensi pada kanker ovarium epithelial.....	67
<b>BAB 3. KERANGKA KONSEP .....</b>	<b>69</b>
3.1 Kerangka Konsep... ..	69
3.2. Narasi Kerangka Konsep .....	70
3.3 Hipotesis Penelitian.....	71
<b>BAB 4. METODE PENELITIAN.....</b>	<b>72</b>
4.1. Jenis Penelitian.....	72
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian. ....	72
4.3 Populasi dan sampel Penelitian.....	72
4.3.1 Populasi penelitian. ....	72
4.3.2 Sampel penelitian. ....	73
4.3.3 Besar sampel .....	73
4.4. Kriteria Subyek Penelitian. ....	73
4.4.1 Kriteria Inklusi .....	73
4.4.2 Kriteria Eksklusi .....	73
4.5. Definisi operasional .....	73
4.6. Instrumen penelitian.....	74
4.7. Cara pengumpulan data.....	74
4.8. Cara kerja .....	74
4.9. Alur penelitian.....	76
4.10. Analisis Statistik. ....	77
4.11. Kelayakan etik.....	77



**DAFTAR TABEL**

Tabel 2.1 Klasifikasi kanker ovarium berdasarkan World Health Organization (WHO) .....	20
Tabel 2.2 Stadium kanker ovarium berdasarkan FIGO tahun 2014 .....	27
Tabel 2.3 Protocol of Gynecologic Cancer tahun 2015 merekomendasikan pengelolaan lanjutan kanker ovarium.....	31
Tabel 2.4 Pembagian kanker epitel ovarium risiko tinggi dan rendah .....	33
Tabel 2.5 Ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker ovarium berdasarkan stadium .....	42
Tabel 2.6 Protokol kemoterapi berdasarkan evidence base .....	64
Tabel 5.1 Hasil Penelitian dan Analisis Data.....	79
Tabel.5.2 Distribusi frekuensi penderita kanker ovarium epitelial menurut kelompok jenis histologi.....	80
Tabel. 5.3 Distribusi frekuensi penderita kanker ovarium epitelial menurut Kelompok grading .....	80
Tabel 5.4 Distribusi frekuensi variabel penelitian .....	81
Tabel 5.5 Distribusi frekuensi penderita kanker ovarium epitelial menurut Kelompok toksisitas .....	81
Tabel. 5.6 Distribusi frekuensi penderita kanker ovarium epitelial menurut kelompok residu tumor.....	82
Tabel 5.7 Tabulasi silang respon kemoterapi dengan terapi kemoterapi < 6 bulan dan > 6 bulan .....	83

**DAFTAR GAMBAR**

Gambar 2.1 Stadium kanker serviks .....	10
Gambar 2.2 Disfungsi BRCA 1 dan BRCA 2.....	15
Gambar 2.3 Luaran berdasarkan residual tumor .....	41
Gambar 2.4 Siklus sel .....	50
Gambar 2.5 Skema dasar sederhana molekul kanker .....	52

**DAFTAR SINGKATAN**

ACS	<i>American Cancer Society</i>
APC	<i>Anaphase Promoting Complex</i>
AUC	Area Under Curve
ASI	Air Susu Ibu
BRCA	<i>Breast Cancer Susceptibility Gene</i>
BRK	Badan Registrasi Kanker
BSO	Bilateral Salphingo-Oophorectomy
CDK	cyclin dependent kinase
CDKIs	<i>direct inhibitors of cyclin-dependent kinases</i>
CEA	<i>Carcinoembryonic Antigen</i>
CI	Confidence Interval
CKI	cyclin-dependent kinase inhibitor
cm	centimeter
CT scan	Computed Tomography
DMBA	<i>Dimethylbenzanthrene</i>
DNA	Deoxyribonucleic acid
FIGO	<i>Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
GOG	<i>Gynecologic Oncology Group</i>
HDAC	histon deasetilase
HNPCC	<i>Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer</i>
IMT	Indeks Massa Tubuh
IUD	Intra Uterine Devices
mm	millimeter
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
pRb	protein retinoblastoma
RNA	Ribonucleic acid
RR	Respons Rate
TAH	Total Abdominal Hysterectomy
TGF- $\beta$	<i>transforming growth factor</i>
USG	<i>Ultrasoundgraphy</i>



## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Kanker ovarium adalah keganasan ginekologi dengan mortalitas tertinggi. Mayoritas pasien dengan kanker epitelial ovarium terdiagnosis dengan stadium lanjut (FIGO stage III atau IV) yang telah menyebar ke pelvis karena pada tingkat awal penyakit ini tidak memberikan keluhan, sehingga diagnosis sulit ditegakkan. Diperkirakan 75% kanker ovarium telah menyebar di luar ovarium atau telah bermetastasis jauh pada saat diagnosis ditegakkan yang menjadi alasan utama tingginya mortalitas (Papadimitrou, 2003). Terapi utama kanker ovarium epitelial adalah operasi diikuti dengan kemoterapi adjuvant. Kemoterapi standar lini pertama untuk kanker ovarium epitelial adalah kombinasi paclitaxel dan carboplatin (Ozols *et al.*, 2003; Bookman, 2012). Tingkat respons terhadap kombinasi lini pertama ini cukup tinggi berkisar 70% -80%, meskipun didapatkan tingkat respons yang tinggi oleh kemoterapi ini, kekambuhan terjadi pada lebih dari separuh pasien yang memiliki penyakit stadium lanjut dan mengembangkan resistensi terhadap kemoterapi (Ledderman *and* Kristeilet, 2010; Bookman, 2013). Akibatnya, tingkat kelangsungan hidup untuk pasien dengan kanker ovarium belum membaik selama 20 tahun terakhir (Kigawa, 2013). Pasien yang kambuh setelah kemoterapi lini pertama biasanya menerima terapi lini kedua. Banyak agen lain yang telah diteliti dalam penanganan kanker ovarium epitelial yang kambuh atau resisten termasuk topotecan, docetaxel, ifosfamide, oral etoposide, anthracyclines, vinorelbine, dan gemcitabine. Sayangnya, kemoterapi lini kedua

jarang menghasilkan kelangsungan hidup yang lama (Papadimitrou, 2004). Gemcitabine adalah salah satu yang paling umum digunakan agen kemoterapi dalam kanker ovarium epitelial. Banyak penelitian yang meneliti aktivitas gemcitabine, baik sendiri atau dalam kombinasi dengan obat lain, dengan profil toksisitas yang dapat diterima di pasien kanker ovarium epitelial yang dirawat sebelumnya (Chanpanitkitchot *et al*, 2014). Ketahanan terhadap kemoterapi menghadirkan hambatan besar untuk mencoba meningkatkan prognosis pasien dengan kanker ovarium. Strategi baru diperlukan untuk meningkatkan prognosis pasien dengan kanker ovarium, salah satunya dengan penggunaan kemoterapi lini kedua sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai aktivitas, toksisitas dan luaran dari kemoterapi lini kedua salah satunya Gemcitabine. Sampai saat ini belum ada data publikasi mengenai respon kemoterapi lini kedua Gemcitabine pada pasien kanker ovarium epitelial di RSUD Dr. Soetomo.

Kanker ovarium epitelial cukup sering di seluruh daratan Asia Tenggara. Data Insiden Kanker berdasarkan Populasi berdasarkan Usia untuk wanita di Thailand berkisar antara 5,4% hingga 6,2% per 100.000 wanita (Moore *et al.*, 2010). Insiden kanker ovarium epitel bervariasi di seluruh dunia, dengan frekuensi yang lebih besar di Eropa, Amerika Utara, dan Australia, dibandingkan dengan sebagian besar Asia, Amerika Tengah, Amerika Selatan, dan Afrika Utara (Chanpanitkitchot *et al*, 2014). Berdasarkan laporan terakhir dari Badan Registrasi Kanker (BRK) Departemen Kesehatan Republik Indonesia tahun 2003 yang diperoleh dari 13 Laboratorium Pusat Patologi Anatomi di seluruh Indonesia menunjukkan bahwa frekuensi relatif kanker ovarium menempati urutan ke-6 diantara 10 tumor tersering menurut tumor primer yang terjadi pada pria dan

wanita (841 kasus), dan juga menempati urutan ke-3 dari 10 tumor tersering menurut tumor primer yang terjadi pada wanita di Indonesia (840 kasus) (Anonym,2013).

Penanganan pasien dengan kanker ovarium stadium lanjut terdiri dari kombinasi operasi sitoreduksi yang diikuti dengan kemoterapi kombinasi. Tujuan penggunaan obat kemoterapi terhadap kanker ovarium adalah mencegah dan menghambat multiplikasi sel kanker, serta menghambat invasi dan metastasis. Dari semua tumor padat, kanker ovarium merupakan satu yang paling sensitif terhadap kemoterapi, dengan respon berkisar antara 60-80% pada pasien dengan penyakit stadium lanjut. Pemilihan kemoterapi untuk kanker ovarium epitelial berulang tergantung pada banyak faktor yaitu toksisitas dari pengobatan sebelumnya, ketersediaan obat, kemudahan administrasi, biaya atau kebijakan jaminan kesehatan dapat mempengaruhi pilihan kemoterapi. Kombinasi taxane dan platinum (paclitaxel dengan carboplatin) adalah salah satu kombinasi kemoterapi lini pertama yang digunakan dalam pengobatan kanker ovarium dibandingkan paclitaxel dengan cisplatin oleh karena tidak didapatkan perbedaan dalam hal *progression free survival* (PFS) atau *overall survival* (OS) dan memiliki efek samping yang lebih bisa ditoleransi atau lebih ringan (Busmar,2006; NCCN,2013; Ozols,2005). Penelitian GOG pada kemoterapi lini pertama paclitaxel carboplatin memiliki *median* PFS 20,7 bulan dengan OS 57,4 bulan, penelitian lain dilaporkan Gore bahwa PFS sedikitnya 18 bulan dibandingkan kurang dari 18 bulan (53% banding 17%) oleh sebab itu respon kemoterapi lini kedua berhubungan baik dengan PFS, dimana pasien yang terjadi kekambuhan kurang dari 6 bulan setelah kemoterapi terakhir disebut platinum resisten, dan lebih dari 6 bulan disebut

platinum sensitif (Ushijima,2009). Lebih dari 80% pasien akan terjadi kekambuhan dan kemudian akan diterapi dengan kemoterapi lini kedua dengan respon objektif sekitar 20% dan bahkan mempunyai persentase yang lebih rendah terhadap respon kompli. Status kepekaan atau respon terhadap platinum tampaknya menjadi yang paling penting dan berfungsi sebagai indikator utama untuk jenis kemoterapi. Kanker yang berespon terhadap platinum biasanya dikemoterapi dengan terapi kombinasi platinum yang dapat menghasilkan kelangsungan hidup yang lebih panjang dibandingkan obat tunggal (Chanpanitkitchot *et al*, 2014). Berbeda dengan kanker ovarium epitel yang resisten-platinum memiliki hasil yang lebih buruk ketika tujuan kemoterapi menekankan pada perawatan paliatif untuk mempertahankan kualitas hidup, kemoterapi non-platinum tunggal lebih disukai. Inilah sebabnya tujuan utama kemoterapi lini kedua adalah hanya perawatan paliatif dengan tujuan untuk memperpanjang waktu untuk terjadinya progresifitas dan untuk memperbaiki kualitas hidup. Kemoterapi lini kedua adalah kemoterapi yang diberikan apabila tidak ada respon atau kambuh lagi setelah kemoterapi lini pertama dan obat-obatan lini kedua ini pengobatan menjadi efektif. Kekambuhan pada pemberian paclitaxel carboplatin belum dapat diketahui secara pasti, namun ada beberapa kemungkinan penyebabnya sama dengan resistensi kemoterapi lain yaitu kinetika, biokimia dan farmakologi (Prawirohardjo,2006). Berbagai agen sitotoksik yang dipelajari misalnya topotecan, PLD, gemcitabine, docetaxel, etoposid, paclitaxel dan lain-lain dapat mencapai *responses rate* (RR) 27% sampai 65% dengan kelangsungan hidup rata-rata 12-24 bulan pada kanker ovarium epitelial berulang yang sensitive dengan platinum dan beberapa penelitian menunjukkan 10%-30% RR dengan ketahanan hidup rata-rata hanya 4-9 bulan pada penyakit yang

tahan terhadap platinum. (Karaoglu *et al*, 2009;. Kucukoner *et al*, 2012;. Khemapech *et al*, 2013;. Pitakkarnkul *et al*, 2013;. Su *et al*, 2013;. Yuan *et al*, 2013;.. Suprasert *et al*, 2014; Berek *et al*, 2010). Berdasarkan protokol di RSUD dr. Soetomo Surabaya pemilihan lini kedua dengan gemcitabine carboplatin oleh karena ditanggung oleh Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS). Gemcitabine adalah salah satu agen kemoterapi yang paling umum digunakan, banyak penelitian melaporkan aktivitas gemcitabine, baik sendiri atau dalam kombinasi dengan obat lain, dengan profil toksisitas yang dapat diterima pada pasien kanker ovarium epitelial yang diobati sebelumnya. Sebagai agen tunggal, secara keseluruhan RR dapat mencapai 6% sampai 29% (Suprasert *et al.*, 2012; Yoshino *et al.*, 2012). Gemcitabine juga diteliti dengan obat lain sebagai terapi kombinasi seperti cisplatin (Bozas *et al.*, 2007) atau carboplatin (Papadimitriou *et al.*, 2004; Pfisterer *et al.*, 2006), PLD (Ferrandina *et al.*, 2005), paclitaxel (Garcia *et al.*, 2004; Poole *et al.*, 2006), topotecan (Greggi *et al.*, 2001; Sehouli *et al.*, 2002), menghasilkan RR yang tinggi 13-70% (Garcia *et al.*, 2004; Papadimitriou *et al.*, 2004; Ferrandina *et al.*, 2005; Brewer *et al.*, 2006; Pfisterer *et al.*, 2006; Poole *et al.*, 2006; Bozas *et al.*, 2007)., dan di beberapa penelitian kemoterapi ini memiliki *response rate* sekitar 62,5% dengan PFS 10 bulan dan OS 18 bulan yang tidak jauh berbeda dengan kemoterapi lini kedua lainnya namun dengan toksisitas yang teratasi (Papadimitriou,2003; Ushijima,2009).

Evaluasi keadaan klinis penderita, dapat dinilai dari perubahan objektivitas dari keadaan klinik pasien. Peningkatan Ca 125 berguna dalam memprediksi adanya penyakit, tetapi nilainya yang normal kurang sensitif dalam menentukan ada tidaknya penyakit. Pada sebuah penelitian prospektif menunjukkan nilai prediksi

positif sebesar 100% jika nilai Ca 125 yang digunakan  $>35$  U/dl maka penyakit tetap terdeteksi pada penderita yang menjalani operasi *second look* laparotomi. Nilai prediksi negatif yang hanya 56% jika menggunakan nilai Ca 125  $< 35$  U/dL, dan hanya dapat mendeteksi 44% penderita (Berek,2010; Rustin *et al.*,1993). Kadar Ca 125 dapat digunakan sebagai *follow up* pada penderita yang sedang menjalani kemoterapi. Perubahan secara umum berkaitan dengan respon, namun penggunaan tumor marker secara tunggal juga tidak dapat digunakan dalam menilai respon penilaian karena keterbatasannya pada kadar yang dapat berubah-ubah seperti pada laparotomi atau peritonitis (Eisenheuera,2009; Gordon,2004). Tumor marker dapat dikombinasikan dengan kriteria lain yang digunakan dalam menilai respon terapi yaitu ukuran tumor sebelum dan sesudah kemoterapi serta ukuran respons penyakit terhadap pengobatan berdasarkan *Karnofsky Performance Scale* (KPS). *The Karnofsky Performance Scale Index* adalah alat penilaian untuk gangguan fungsional untuk membandingkan efektivitas terapi yang berbeda dan untuk menilai prognosis pada masing-masing pasien diperkenalkan oleh David A. Karnofsky dan Joseph H. Burchenal pada tahun 1949 dalam sebuah artikel yang awalnya diterbitkan sebagai bab buku Evaluasi Kemoterapi Agen, diedit oleh Colin M. MacLeod (Peus *et al.*,2013). Sampai saat ini, masih belum ada data publikasi mengenai respon kemoterapi lini kedua gemcitabine carboplatin pada pasien kanker ovarium epitelial di RSUD dr. Soetomo. Melalui penelitian ini, peneliti ingin mengetahui respons pasien terhadap kemoterapi lini kedua pada pasien kanker ovarium epitelial. Hal yang didapatkan dapat dijadikan acuan dalam menentukan prognosis dan evaluasi efikasi terapi kemoterapi lini kedua gemcitabine carboplatin pada pasien kanker ovarium epitelial rekuren.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah ada perbedaan respon kemoterapi lini kedua gemcitabine carboplatin pada pasien kanker ovarium epitelial rekuren yang terjadi kekambuhan < 6 bulan (*Platinum Resisten*) dan yang terjadi kekambuhan > 6 bulan (*Platinum Sensitive*) di RSUD Dr. Soetomo Surabaya selama periode Januari 2015 sampai dengan Desember 2017 berdasarkan Ukuran Tumor?

2. Apakah ada perbedaan respon kemoterapi lini kedua gemcitabine carboplatin pada pasien kanker ovarium epitelial rekuren yang terjadi kekambuhan < 6 bulan (*Platinum Resisten*) dan yang terjadi kekambuhan > 6 bulan (*Platinum Sensitive*) di RSUD Dr. Soetomo Surabaya selama periode Januari 2015 sampai dengan Desember 2017 berdasarkan *Karnofsky Performance Scale (KPS)*?

3. Apakah ada perbedaan respon kemoterapi lini kedua gemcitabine carboplatin pada pasien kanker ovarium epitelial rekuren yang terjadi kekambuhan < 6 bulan (*Platinum Resisten*) dan yang terjadi kekambuhan > 6 bulan (*Platinum Sensitive*) di RSUD Dr. Soetomo Surabaya selama periode Januari 2015 sampai dengan Desember 2017 berdasarkan Ca 125?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis perbedaan respon kemoterapi lini kedua gemcitabine carboplatin memiliki respon pada pasien kanker ovarium epitelial rekuren (progresiv) yang terjadi kekambuhan < 6 bulan (*Platinum Resisten*) dan yang terjadi kekambuhan > 6 bulan (*Platinum Sensitive*) di RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode Januari 2015 sampai dengan Desember 2017

### 1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Menganalisis perbedaan respon kemoterapi lini kedua gemcitabine carboplatin pada kanker ovarium epitelial rekuren (progresiv) yang terjadi kekambuhan < 6 bulan (*Platinum Resisten*) dan yang terjadi kekambuhan > 6 bulan (*Platinum Sensitive*) menggunakan Ukuran Tumor.
- b. Menganalisis perbedaan respon kemoterapi lini kedua gemcitabine carboplatin pada kanker ovarium epitelial rekuren yang terjadi kekambuhan < 6 bulan (*Platinum Resisten*) dan yang terjadi kekambuhan > 6 bulan (*Platinum Sensitive*) menggunakan *Karnofsky Perfomance Scale (KPS)*.
- c. Menganalisis perbedaan respon kemoterapi lini kedua gemcitabine carboplatin pada kanker ovarium epitelial rekuren yang terjadi kekambuhan < 6 bulan (*Platinum Resisten*) dan yang terjadi kekambuhan > 6 bulan (*Platinum Sensitive*) menggunakan Ca 125.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Aspek Keilmuan**

1. Mengetahui respon kemoterapi respon kemoterapi lini kedua gemcitabine carboplatin memiliki respon pada pasien kanker ovarium epitelial rekuren yang terjadi kekambuhan < 6 bulan (*Platinum Resisten*) dan yang terjadi kekambuhan > 6 bulan (*Platinum Sensitive*) di RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode Januari 2015 sampai dengan Desember 2017
2. Sebagai dasar untuk penelitian selanjutnya.

### **1.4.2 Aspek Klinis**

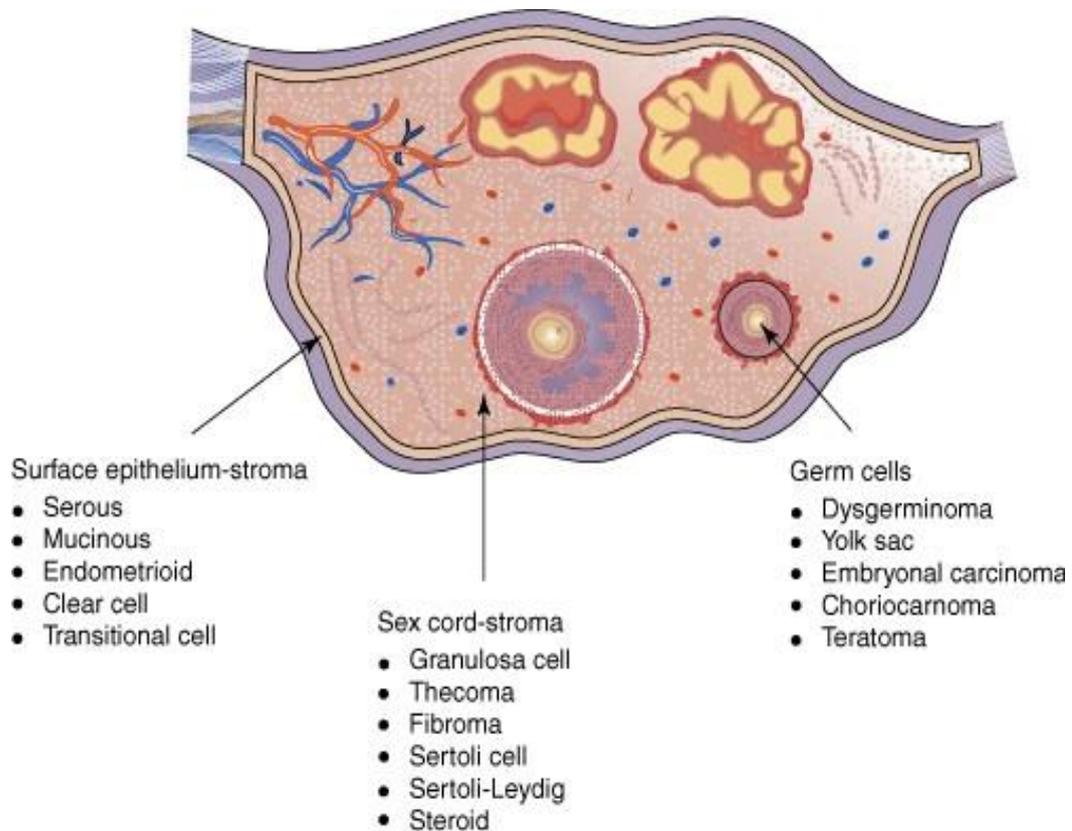
Diharapkan dapat untuk evaluasi tatalaksana pasien dengan kanker ovarium epitelial apabila didapatkan respon positif pada kemoterapi gemcitabine-carboplatine sebagai kemoterapi lini kedua pada pasien kanker ovarium rekuren. Dapat menjadi pertimbangan kemoterapi gemcitabine-carboplatine sebagai lini terapi pertama kemoterapi pada kanker ovarium epitelial rekuren.

**BAB 2**

**TINJAUAN PUSTAKA**

**2.1. Kanker Ovarium**

Kanker ovarium merupakan keganasan ginekologi yang sering dijumpai pada wanita, dan penderita kanker ini cenderung untuk datang pada stadium lanjut, yang pada akhirnya penderita dengan keadaan ini memiliki keterbatasan pemilihan penanganan dan umumnya memiliki ketahanan hidup yang buruk. Berdasarkan jenis histologi kanker ovarium dibagi menjadi jenis epitel, sex cord stromal dan sel germinal. Dimana hampir 90% kanker ovarium ini berasal dari jenis epitel ovarium (Havrilesky,2001; Schorge *et al.*,2008).



Gambar 2.1 Jenis histologi kanker ovarium (Schorge *et al.*,2008)

Secara umum penanganan kanker ovarium adalah tindakan pembedahan dan kombinasi antara pembedahan yang dikombinasikan dengan kemoterapi yang berbasis platinum. Pada penderita dengan stadium awal yaitu IA, IB dengan grade diferensiasi 1 dan 2 penanganan utamanya adalah melalui pembedahan tanpa diikuti dengan tindakan kemoterapi. Sedangkan pada penderita dengan stadium lanjut yaitu III-IV diperlukan terapi multimodal yang bertujuan untuk mendapatkan luaran yang baik. Idealnya tindakan pembedahan sitoreduksi dilakukan untuk mengangkat seluruh massa yang disebut dengan *optimal tumor debulking* yang kemudian diikuti dengan enam siklus kemoterapi berbasis platinum. Tetapi pada penderita dengan stadium lanjut ini memiliki risiko untuk berkembang menjadi kekambuhan, baik dengan platinum sensitif maupun platinum resisten. Yang pada akhirnya mempengaruhi ketahanan hidup 5 tahun penderita dengan kanker ovarium (Schorge *et al.*, 2008)

### **2.1.1 Epidemiologi Kanker Ovarium**

Kanker ovarium merupakan keganasan ketiga terbanyak pada saluran genitalia wanita. Kanker ovarium sangat sukar terdiagnosa pada stadium awal, sehingga sebagian besar kasus baru ditemukan pada stadium yang telah lanjut (Ari, 2008). Kanker ovarium jarang terjadi pada wanita dengan usia di bawah 40 tahun, sebagian besar terjadi pada wanita umur 40 sampai 65 tahun. Angka kejadian kanker ovarium lebih dari 16 kasus per 100.000 wanita umur 40 sampai 44 tahun meningkat menjadi 57 kasus per 100.000 wanita umur 70 sampai 74 tahun. *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2002 melaporkan bahwa kanker ovarium di Indonesia menempati urutan ke empat terbanyak dengan angka

insiden mencapai 15 kasus per 100.000 wanita setelah kanker payudara, korpus uteri, dan kolorektal (Fauzan,2009).

Di Amerika Serikat, sekitar 1 dari 70 wanita terkena kanker ovarium, dimana kanker ovarium merupakan 4% dari semua kanker pada wanita dengan jumlah kasus baru dan angka mortalitas kanker ovarium meningkat setiap tahunnya, dimana pada tahun 2002 diperoleh sebanyak 23.300 kasus, dengan angka kematian sebesar 56,29% dari kasus tersebut, tahun 2003 meningkat menjadi 25.400 kasus, dengan angka kematian sebesar 59,66% dari kasus, dan tahun 2007 menjadi 22.430 kasus baru dengan angka kematian meningkat mencapai 68,12% (*American Cancer Society*,2010).

Sedangkan di RSUD dr. Soetomo, pada tahun 2015 diperoleh angka kejadian kanker ovarium sebesar 45% dari seluruh kanker ginekologis di RSUD dr. Soetomo dengan jumlah penderita baru sekitar 3,6%.

### **2.1.2 Faktor Risiko Kanker Ovarium**

#### **Paritas**

Pada sebuah penelitian *case control* yang dilakukan oleh John F, dkk menunjukkan bahwa kejadian angka kanker ovarium terjadi pada kelompok nuliparitas sebanyak 44% dibandingkan dengan kelompok kontrol yang hanya 30%, dengan angka risiko relatif 1,8. Hal ini juga diperlihatkan oleh penelitian yang dilakukan oleh Susan E, dkk yang menunjukkan bahwa wanita yang pernah melahirkan memiliki penurunan risiko kanker epitel ovarium sebanyak 45% dibandingkan dengan wanita yang nuliparitas [RR] = 0.55; 95% *confidence interval* [CI] = 0.38-0.80. Dan mereka juga menunjukkan terjadinya penurunan risiko

sebanyak 16% untuk setiap bertambahnya jumlah paritas. Hal ini juga konsisten dengan penelitian oleh Tomas R, dkk yang menemukan bahwa risiko kanker epitel ovarium lebih rendah pada wanita yang telah melahirkan dibandingkan pada wanita nulipara, dan level proteksinya meningkat seiring dengan bertambahnya jumlah kelahiran. Beberapa penelitian juga menunjukkan hal yang sama pada populasi di Amerika Utara, Eropa dan Asia. Dari keseluruhan menunjukkan bahwa terjadi penurunan 40% risiko kanker ovarium. Dimana terjadi kecenderungan penurunan rata-rata 10-15% pada setiap kelahiran aterm (Annegers *et al.*,1979; Riman *et al.*, Hankinson *et al.*,1995; Risch *et al.*,1994; Whittemore *et al.*,1992; Salehi *et al.*,2008)

### **Riwayat Keluarga**

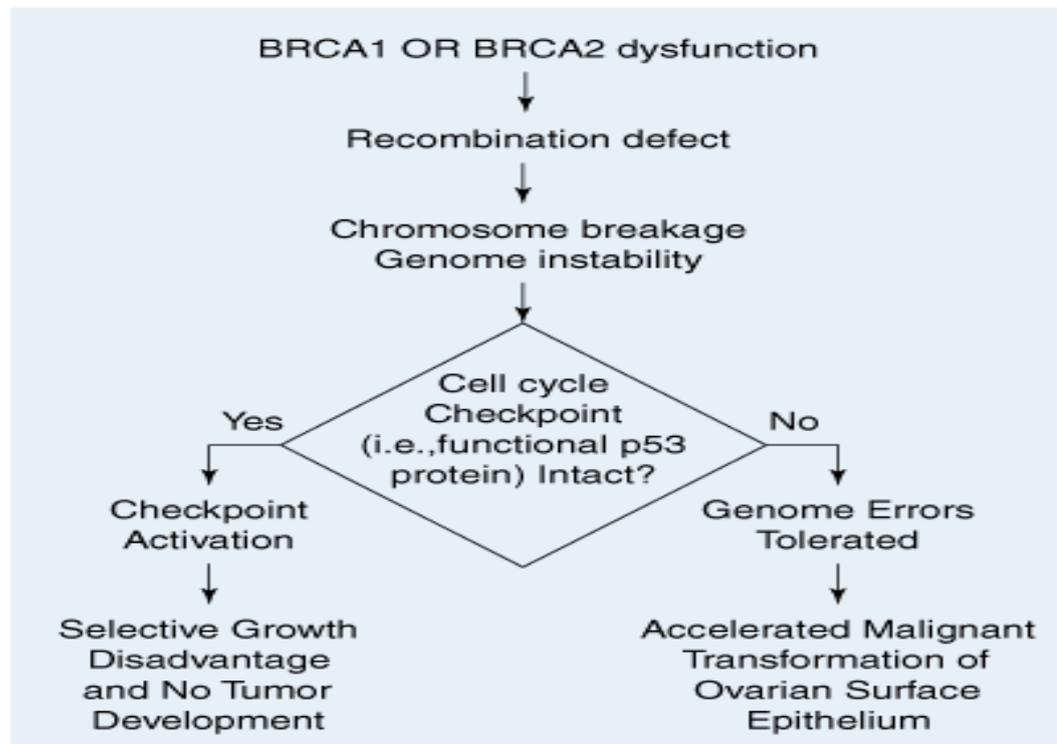
Riwayat keluarga merupakan faktor penting dalam memasukkan apakah seorang wanita memiliki risiko terkena kanker ovarium. Pada umumnya kanker ovarium epitel bersifat sporadis, 5-10% adalah pola herediter atau familial. Risiko seorang wanita untuk mengidap kanker ovarium adalah sebesar 1,6%. Angka risiko pada penderita yang memiliki satu saudara sebesar 5% dan akan meningkat menjadi 7% bila memiliki dua saudara yang menderita kanker ovarium.

Menurut *American Cancer Society* (ACS), sekitar 10 % penderita kanker ovarium ternyata memiliki anggota keluarga yang terkena penyakit yang sama. Kanker ovarium mempengaruhi 1% wanita yang memiliki riwayat keluarga satu atau lebih dengan riwayat kanker ovarium atau dengan riwayat kanker lainnya. Sekitar 15% penderita kanker ovarium melaporkan memiliki riwayat keluarga yang menderita kanker ovarium (Hennessy *et al.*, 2009)

Riwayat keluarga derajat pertama seperti ibu, saudara perempuan, anak perempuan, saudara perempuan menyebabkan *life time risk* menderita kanker ovarium menjadi 3 kali lipat. Dan risiko ini meningkat dua kali atau lebih keluarga pada derajat pertama yang menderita kanker ovarium. Identifikasi penderita berisiko tinggi yang memiliki riwayat keluarga dengan kanker ovarium, kanker payudara dan kanker colon telah menjadi salah satu strategi pencegahan. Jika riwayat keluarga ada yang menderita kanker colon maka para klinisi harus waspada dengan kemungkinan timbulnya *Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer* (HNPCC) yang juga dikenal dengan *Lynch Syndrome*. Penderita dengan sindroma ini memiliki *life time risk* sebesar 10-12 persen menderita kanker ovarium (Schorge *et al.*,2008). Umumnya, penderita yang memiliki sejarah keluarga yang menderita kanker akibat gen mutasi BRCA1 dan BRCA2 memiliki risiko sangat tinggi menderita kanker ovarium dan diperkirakan mencapai 50-70% penderita kanker ovarium. Risiko kejadian kanker ovarium meningkat sesuai dengan penambahan usia.

Gen BRCA1 dan BRCA2 yang merupakan protein gen supresor tumor yang berinteraksi dengan rekombinan DNA perbaikan protein, untuk menjaga keutuhan struktur kromosom. Mutasi pada BRCA1 dan BRCA2 menyebabkan ketidakstabilan genetik sehingga sel berisiko untuk mengalami perkembangan malignant. Gen BRCA1 ini berada pada kromosom 17q21. Penderita yang terbukti menderita mutasi pada gen ini memiliki risiko tinggi menderita kanker payudara sebesar 45% sampai 85% dan ovarium 20% sampai 45%. BRCA2 berada pada kromosom 13q12 dan secara umum menurut Chen dan Risch dkk pada tahun 2006 mengarah pada kanker payudara sebesar 30% sampai 50% dan kanker ovarium

sebesar 10% sampai 20% (Schorge *et al.*,2008).



**Gambar 2.2** Disfungsi BRCA1 dan BRCA2 (Schorge *et al.*,2008).

## Ras

Perempuan ras putih memiliki insidensi kanker ovarium tertinggi di antara semua kelompok ras dan etnis. Dibandingkan dengan perempuan kulit hitam dan Hispanik, risiko meningkat 30% hingga 40%. Walaupun alasan yang tepat tidak diketahui, perbedaan rasial dalam paritas dan tingkat pembedahan ginekologi dapat menjelaskan beberapa perbedaan (Schorge *et al.*,2008; Quirk,1999; Goodman *et al.*,2003).

## Usia

Kejadian keseluruhan kanker ovarium meningkat dengan bertambahnya usia ke pertengahan 70 dan menurun sedikit di antara perempuan yang usia 80 tahun. Secara umum, penuaan memungkinkan perpanjangan waktu untuk menyebabkan

perubahan genetik secara acak dalam epitel permukaan ovarium. Perempuan yang tinggal di Amerika Utara, Eropa Utara, atau negara industri Barat, memiliki risiko lebih tinggi terkena kanker ovarium. Secara global angka kejadian sangat bervariasi, namun negara-negara berkembang dan Jepang memiliki tingkat terendah. Kebiasaan diet di daerah tertentu kemungkinan berpengaruh, konsumsi makanan rendah lemak tetapi tinggi serat, karoten, vitamin dapat sebagai pelindung sel epitel ovarium (WHO, 2008).

### **Indek Massa Tubuh (IMT)**

Beberapa penelitian membuktikan bahwa peningkatan IMT dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker ovarium. Penelitian yang dilakukan oleh *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* tahun 2006 memperoleh hasil bahwa pada wanita dengan IMT di atas 30 atau obesitas memiliki risiko relatif sebesar 1,59 untuk terjadinya kanker ovarium dibandingkan dengan wanita dengan IMT normal (Lahmann, 2009).

#### **2.1.3 Patogenesis**

Walaupun penyebab pasti kanker ovarium masih belum ditemukan, beberapa teori telah dikemukakan oleh para ahli dalam rangka mengungkap patogenesis terjadinya kanker ovarium, antara lain:

##### **a. Teori *Incessant Ovulation***

Teori *incessant ovulation* dikemukakan oleh Fatala (1972) yang mengatakan bahwa mekanisme terjadinya kanker ovarium adalah akibat dari ovulasi yang terus menerus serta adanya trauma berulang pada ovarium selama

proses ovulasi, mengakibatkan epitel ovarium mudah terpajan atau terpapar oleh berbagai faktor risiko sehingga dapat mengakibatkan terjadinya kelainan atau abnormalitas genetik. Kerusakan sel epitel ovarium pada waktu terjadinya ovulasi membutuhkan waktu untuk pemulihan, bila waktu istirahat berkurang maka proses pemulihan ini akan terganggu sehingga dapat terjadi perubahan ke arah keganasan (Rasjidi,2010)

Berdasarkan teori tersebut dapat disimpulkan bahwa semakin dini usia seorang wanita mengalami menstruasi, akan makin lambat mencapai menopause, dan tidak pernah hamil atau memiliki keturunan merupakan berbagai kondisi yang dapat meningkatkan frekuensi ovulasi akan meningkatkan risiko terjadinya kanker ovarium. Sedangkan berbagai kondisi yang menekan frekuensi ovulasi, seperti kehamilan dan menyusui justru menurunkan risiko terjadinya kanker ovarium (Busman,2008).

Terjadinya ovulasi dan bertambahnya umur seorang wanita meyebabkan terperangkapnya fragmen epitel permukaan ovarium pada *cleft* (invaginasi pada permukaan) dan badan inklusi pada kortek ovarium. Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa terdapat hubungan antara frekuensi metaplasia dan neoplasma pada daerah-daerah ovarium yang mengalami invaginasi dan terbentuknya badan inklusi (Busman,2008).

#### **b. Teori Inflamasi**

Teori ini berdasarkan pada penelitian bahwa angka insiden kanker ovarium meningkat pada wanita yang mengalami infeksi atau radang pada panggul. Menurut teori ini, berbagai karsinogen dapat mencapai ovarium melalui saluran genitalia. Walaupun adanya proteksi terhadap risiko kanker ovarium melalui ligasi tuba dan

histerektomi mendukung teori ini, namun peranan signifikan faktor reproduksi lainnya tidak dapat dijelaskan dengan teori ini (Busman,2008).

### **c. Teori Gonadotropin**

Teori ini berdasarkan data epidemiologis dan data dari hewan percobaan. Pada rodentia ditemukan adanya penurunan estrogen dan peningkatan sekresi gonadotropin hipofisis dapat mengakibatkan perkembangan tumor ovarium. Pada hewan tersebut, adanya penurunan estrogen dan peningkatan sekresi gonadotropin hipofisis dapat mengakibatkan perkembangan tumor ovarium. Ovarium yang terpapar bahan karsinogen, seperti *Dimethylbenzanthrene* (DMBA) akan berkembang menjadi tumor setelah ditransplantasikan pada tikus yang telah menjalani ooforektomi, namun hal tersebut tidak ditemukan pada tikus yang sebelumnya dilakukan pengangkatan kelenjar pituitary (Choi,2007).

### **d. Teori Androgen**

Berdasarkan penelitian Risch (1988) pada hewan percobaan ditemukan bahwa adanya reseptor androgen pada sel epitel ovarium babi dapat memacu pertumbuhan sel ovarium menjadi kista, papiloma ataupun adenoma. Pada kanker ovarium ditemukan adanya kadar androgen yang meningkat (Rasjidi,2010).

Teori androgen didasarkan pada bukti bahwa epitel ovarium mengandung reseptor androgen. Epitel ovarium terpapar oleh androgen yang berasal dari ovarium itu sendiri. Kista inklusi yang berada di dekat folikel yang sedang berkembang dipicu pertumbuhannya oleh androgen dengan kadar tinggi. Dalam beberapa penelitian ditemukan bahwa kadar androgen pada dalam darah penderita

kanker ovarium cukup tinggi. Jadi, berdasarkan hipotesis ini menurunnya risiko terjadinya kanker ovarium pada wanita yang memakai pil kontrasepsi dapat dijelaskan yaitu dengan terjadinya penekanan kadar androgen (Busman,2008).

#### **e. Teori Progesteron**

Percobaan pada hewan didapatkan penurunan angka insiden kanker ovarium setelah diberikan makanan yang mengandung pil kontrasepsi, penurunan insiden ini lebih banyak dengan pemberian makanan yang mengandung progesteron saja. Pemberian pil yang hanya berisikan estrogen pada wanita pasca menopause akan meningkatkan resiko terjadinya kanker ovarium, sedangkan pemberian pil kombinasi dengan progesteron akan menurunkan resikonya, sama halnya dengan pil yang hanya mengandung progesteron yang dapat menekan ovulasi sehingga menurunkan resiko kanker ovarium (Busman,2008).

#### **2.1.4 Manifestasi Klinis**

Umumnya gejala kanker ovarium pada stadium awal tidak khas sehingga lebih dari 70% penderita kanker terdiagnosa pada stadium lanjut. Pada penderita dalam usia perimenopause didapatkan keluhan haid yang tidak teratur, bila massa tumor telah membesar hingga menekan kandung kemih atau rectum akan muncul keluhan sering berkemih atau konstipasi. Kadang dijumpai gejala distensi perut bagian bawah, rasa tertekan hingga nyeri pelvis dalam derajat yang bervariasi. Pada stadium lanjut, gejala yang ditemukan berkaitan dengan adanya asites, metastasis ke omentum ataupun metastasis ke usus (Busman,2008; Rasjidi ,2010).

### 2.1.5 Klasifikasi dan Stadium Kanker Ovarium

Kanker ovarium 90% berasal dari epitel koelomik atau mesotelium (epitelial ovarian tumor) dan 10% adalah kanker ovarian non epitelial.

Kanker epitelial berasal dari epitel koelomik yang dalam kondisi normal melapisi permukaan ovarium. Lapisan ini bersifat multipotensial dan dapat berdiferensiasi menjadi epitel mullerian, epitel endometrium, endoservikal dan lainnya. Oleh karena itu tumor epitelial diklasifikasikan sesuai dengan tipe sel dan digolongkan sebagai jinak, borderline dan ganas berdasarkan proliferasi seluler, nucleus atipikal dan invasi stroma.

#### a. Jenis Histopatologi Kanker Ovarium

Tabel 2.1 Klasifikasi kanker ovarium berdasarkan World Health Organization (WHO) (Berek,2010)

---

Adenocarcinoma serous
Tumor mucin (AdenoCarcinoma musinus)
Adenocarcinoma
Small cell Carcinoma
Tumor endometrioid
Malignant mixed mullerian tumor
Clear cell AdenoCarcinoma
Tumor sel transisional
Malignant Brenner tumor
Kanker sel transisional
Kanker sel skuamosa
Mixed Carcinoma
Undifferentiated Carcinoma

---

Pada sebuah penelitian yang dilakukan oleh William E. Winter III dkk, yang mencoba mengidentifikasi faktor-faktor sebagai prediktor buruknya prognosis pada penderita dengan kanker epitel ovarium stadium lanjut dimana salah satunya adalah jenis histopatologi, mereka menemukan bahwa pada penderita dengan stadium IV kanker epitel ovarium dengan gambaran histopatologi musinus dan *clear cell*

memiliki overall survival yang lebih buruk dibandingkan dengan jenis serous. Pada penelitian lainnya oleh Hess V, A'Hern, yang membandingkan kelompok histopatologi musinus yang dibandingkan dengan kelompok lainnya menemukan penurunan progression free survival dan overall survival pada kelompok musinus (Winter *et al.*,2007; Hess *et al.*,2004).

Pada penelitian terbaru menunjukkan bahwa jenis kanker epitel ovarium dengan jenis musinus dan *clear cell* berkaitan dengan *progression free survival* yang lebih buruk dibandingkan dengan jenis serous. Dan secara umum dikatakan bahwa jenis histologi *clear cell* merupakan jenis histologi yang memiliki prognostik yang lebih buruk. Berikut ini adalah pembagian kanker epitel ovarium berdasarkan jenis histologinya (Zorn *et al.*,2003).

### **Serous Adenokarsinoma**

Setengah dari seluruh kanker ovarium epitel memiliki histologi serosa. Mikroskopik, sel-sel mungkin menyerupai epitel tuba falopii pada tumor diferensiasi baik atau sel anaplastik dengan nukleus atipik pada tumor diferensiasi buruk. Pada tumor diferensiasi baik, struktur papiler nampak pada daerah kistik, dan sering diidentifikasi *psammoma bodies*. Selama evaluasi *frozen section*, *psammoma bodies* pada dasarnya pathognomonis dari suatu kanker ovarium tipe serosa. Seringkali tumor ini mengandung berbagai jenis sel lain sebagai komponen minor (<10 persen) yang dapat menyebabkan masalah diagnostik tapi tidak mempengaruhi hasil (Schorge *et al.*,2008; Lee,2000).

### **Endometrioid Adenokarsinoma**

Sekitar 15 sampai 20 persen dari kanker ovarium epitel adalah adenokarsinoma endometrioid, jenis histologis kedua yang paling umum. Namun, hasil frekuensinya lebih rendah karena tumor endometrioid diferensiasi buruk dan tumor serosa tidak dapat dibedakan dengan mudah, dan kasus tersebut biasanya diklasifikasikan sebagai tumor serosa. Akibatnya, tumor endometrioid diferensiasi baik yang lebih umum ditemukan, yang juga menjelaskan prognosis tumor ini relatif baik. Variasi tipe sel endometrioid berdiferensiasi baik menyerupai adenocarcinoma dari endometrium, sering menunjukkan gambaran yang sama (diferensiasi skuamosa). Psammoma bodies kadang-kadang dapat muncul. Adenokarsinoma endometrioid berdiferensiasi buruk memiliki bentuk utama padat. Area dengan gambaran residu mikroglanduler membedakan tumor ini dari serosa atau tipe histologi *undifferentiated* (Berek,2010).

### **Musinus Adenokarsinoma**

Sekitar 5-10% kanker epitel ovarium adalah adenokarsinoma musinus. Frekuensi ini biasanya berlebihan karena ada tumor primer dari apendiks dan kolon yang tidak terdeteksi. Tumor ovarium musinus berdiferensiasi baik mirip adenokarsinoma yang mensekresi musin yang berasal dari usus atau endoservikal. Secara histologi, perbedaan mungkin sulit tanpa korelasi klinis. *Pseudomyxoma peritonei* adalah istilah klinis yang digunakan untuk menggambarkan temuan bahan mukoid atau gelatin di rongga pelvis dan abdomen yang dikelilingi oleh kapsul berserat tipis. Kanker ovarium musinus dengan asites jarang menyebabkan kondisi ini, dan ada bukti yang meyakinkan bahwa tumor ovarium musinus terkait dengan

pseudomyxoma peritonei hampir semua metastasis dan bukan tumor primer. Akibatnya, appendiks dan daerah usus lainnya lainnya asal harus dieksklusi. Tumor appendiks primer mungkin relatif kecil dibanding tumor ovarium dan mungkin tidak diperhatikan secara makroskopik. Dengan demikian pengangkatan dan pemeriksaan histologis menyeluruh apendiks ditunjukkan dalam semua kasus pseudomyxoma peritonei. Jika sel epitel peritoneal menunjukkan jinak atau borderline, kondisi ini disebut sebagai *disseminated peritoneal adenomucinosis*. Penderita dengan diagnosis ini memiliki perjalanan klinis jinak atau lamban. Ketika sel epitel peritoneal muncul ganas, perjalanan klinis selalu fatal (Lee,2000).

#### **Clear Cell Adenokarsinoma**

Terdiri dari 5 sampai 10 persen dari kanker epitel ovarium, *clear cell adenocarcinoma* adalah yang paling sering dikaitkan dengan endometriosis pelvis. Munculnya tumor ini sama dengan *clear cell carcinoma* yang berkembang secara sporadis dalam uterus, vagina, dan serviks. Secara mikroskopis, baik *clear cell* dan "hobnail" merupakan karakteristik. Pada *clear cell*, hasil sitoplasma terlihat jelas dari pelarutan glikogen sebagai spesimen jaringan secara histologis. *Hobnail cell* memiliki inti sel bulat yang menonjol jauh ke dalam lumen kistik di luar batas sitoplasma dari sel. Foto mikto spesimen histologi dari clear cell adenocarcinoma (Schorge *et al.*,2008; Lee,2000).

#### ***Malignant Mixed Mullerian Tumor***

Tumor ini jarang terjadi, mewakili kurang dari 1 persen dari kanker ovarium dan secara histologis mirip dengan tumor primer uterus. Menurut definisi, tumor

mengandung unsur ganas epitel dan mesenkim (Schorge *et al.*,2008).

### **Tumor Sel Transisional/Tumor Brenner**

Ini merupakan kanker ovarium yang jarang, dicirikan dengan koeksistensi kanker sel transisional diferensiasi buruk dan fokus yang diselingi tumor jinak atau tumor Brenner borderline. Mikroskopik, komponen sel transisional menyerupai kanker yang timbul dari saluran kemih, sering berupa diferensiasi skuamosa. Tumor Brenner ditandai dengan bagian padat yang mendominasi, stroma fibrosa dengan sarang sel epitel transisional (Schorge *et al.*,2008).

### **Kanker Sel Transisional**

Sejumlah kurang dari 5 persen kanker ovarium, ditandai secara histologi oleh adanya komponen Brenner. Penderita dengan kanker sel transisional memiliki prognosis lebih buruk dibandingkan dengan tumor ganas Brenner tapi lebih baik dibandingkan dengan jenis histologis lain kanker ovarium epitel. Mikroskopis, menyerupai kanker kandung kemih utama namun memiliki pola *immunoreactive* konsisten dengan asal dari ovarium (Schorge *et al.*,2008; Lee,2000; Levine *et al.*,2010).

### **Kanker Sel Skuamosa**

Jarang sekali tumor dapat diklasifikasikan sebagai kanker sel skuamosa primer. Pada kenyataannya, ini adalah kategori terbaru yang diakui. Lebih umum, kanker sel skuamosa berasal dari teratoma kistik mature (kista dermoid) dan diklasifikasikan sebagai tumor ganas sel benih ovarium. Dalam kasus lain, varian

endometrioid ovarium mungkin memiliki diferensiasi skuamosa yang luas, atau sebagai alternatif, metastasis primer dari servik (Schorge *et al.*,2008).

### **Karsinoma Campuran**

Jenis sel tumor Campuran merupakan kombinasi umum yang meliputi Campuran clear cell-endometrioid atau serous-endometrioid adenocarcinoma (Schorge *et al.*,2008).

### ***Undifferentiated Carcinoma***

Jarang sekali tumor ovarium epitel berdiferensiasi buruk diklasifikasikan sebelumnya ke dalam salah satu jenis mullerian. Mikroskopik, sel-sel tersebut diatur dalam kelompok padat atau lembaran dengan banyak aktivitas mitosis dan ditandai dengan sitologi yang atipik. Biasanya, fokus kanker mullerian di dalam tumor berupa serosa. Secara keseluruhan, *undifferentiated carcinoma* ovarium memiliki prognosis yang sangat buruk dibandingkan dengan jenis histologis lain (Schorge *et al.*,2008).

### ***Small Cell Carcinoma***

Jenis ini jarang terjadi, sangat ganas, dan terdiri dari dua sub kelompok. Kebanyakan penderita memiliki tipe hiperkalemia, yang biasanya berkembang pada wanita muda pada usia 20 tahunan. Hampir semua tumor ini adalah unilateral, dan dua pertiga berhubungan dengan kadar kalsium serum yang meningkat pasca operasi. Tipe pulmoner menyerupai kanker *oat cell* paru-paru dan berkembang pada wanita yang lebih tua, dan setengah dari kasus memiliki penyakit ovarium bilateral.

Secara umum, penderita dengan *small cell* kanker sel kecil meninggal dalam waktu 2 tahun dari perkembangan penyakit (Schorge *et al.*,2008).

### **Karsinoma Primer Peritoneal**

Sampai dengan 15 persen dari kanker ovarium epitel adalah karsinoma primer peritoneal yang timbul *de novo* dari lapisan pelvis dan abdomen. Dalam beberapa kasus, terutama di kalangan *carrier* mutasi BRCA1, transformasi maligna independen terjadi pada daerah peritoneal secara bersamaan. Secara klinis dan histologi, tumor ini hampir tidak bisa dibedakan dari kanker ovarium epitel. Namun, kanker peritoneal primer dapat berkembang pada wanita beberapa tahun setelah menjalani bilateral salphingooforektomi. Jika ovarium masih ada, beberapa kriteria yang diperlukan untuk membuat diagnosis. Sejauh ini, varian yang paling umum adalah papiler serous, tapi beberapa jenis histologis lain yang masih memungkinkan. Secara umum pengklasifikasian, pengobatan, dan prognosis dari kanker peritoneal primer adalah sama seperti untuk kanker ovarium epitel. Diagnosis diferensial meliputi mesothelioma ganas (Schorge *et al.*,2008).

### **Karsinoma Tuba Falopii**

Kasus ini jauh lebih jarang daripada tumor ovarium epitel, kanker tuba falopii memiliki kesamaan klinis yang mirip. Untuk sebagian besar, faktor risiko, jenis histologis, pengklasifikasian bedah, pola penyebaran, pengobatan, dan prognosis sebanding. Dianggap sebagai kanker utama dari tuba falopii, tumor harus berada secara makroskopik dalam tuba atau akhir dari fimbriae. Selain itu, uterus dan ovarium tidak boleh mengandung kanker, atau jika ada, maka jelas berbeda dari lesi

tuba falopi (Schorge *et al.*,2008).

### **Tumor Sekunder**

Tumor ganas yang bermetastasis ke ovarium hampir selalu bilateral. Tumor Krukenberg merujuk pada suatu metastasis adenocarcinoma *musinus-signet ring cell* dari ovarium yang biasanya tumor primer berasal dari saluran intestinal. Metastasis ovarium sering merupakan tahap akhir penyebaran penyakit di mana metastase secara hematogen juga ditemukan (Schorge *et al.*,2008).

### **b. Stadium Tumor Ovarium Epitelial**

Tabel 2.2 Stadium Kanker Ovarium berdasarkan FIGO tahun 2016 (Protocol of Gyneology Cancer, 2016)

---

#### **Stadium I**

Stadium I (T1-N0-M0) mengandung tumor yang terbatas pada ovarium atau tuba falopi.

Stadium IA (T1a-N0-M0) mencakup berikut ini:

- Tumor terbatas pada satu ovarium (kapsul utuh) atau tuba falopi
- Tidak ada tumor pada permukaan eksternal ovarium atau tuba falopi
- Tidak ada sel-sel ganas pada asites atau *peritoneal washing*

Stadium IB (T1b-N0-M0) mencakup berikut ini:

- Tumor terbatas pada kedua ovarium (kapsul utuh) atau tuba falopi
  - Tidak ada tumor pada permukaan eksternal ovarium atau tuba falopi
  - Tidak ada sel-sel ganas pada asites atau *peritoneal washing*
-

---

Stadium IC Mencakup tumor yang terbatas pada satu atau kedua ovarium atau tuba falopi dengan berikut ini:

- Stadium IC1: (T1C1-N0-M0) Tumpahan pembedahan (*Surgical spill*)
- Stadium IC2: (T1C2-N0-M0) kapsul pecah sebelum pembedahan, atau tumor pada permukaan ovarium atau tuba falopi
- Stadium IC3: (T1C3-N0-M0) Sel-sel ganas pada asites atau *peritoneal washing*

### **Stadium II**

Pada stadium II (T2-N0-M0) tumor mencakup satu atau kedua ovarium atau tuba falopi, dengan ekstensi pelvis (sebelum *pelvic brim*) atau kanker peritoneal primer.

- Stadium IIA: (T2a-N0-M0) Ekstensi dan/atau implant pada uterus dan/atau ovarium dan/atau tuba falopi
- Stadium IIB: (T2b-N0-M0) Ekstensi pada jaringan intraperitoneal pelvis lainnya.

### **Stadium III**

Pada stadium III, tumor mencakup satu atau kedua ovarium atau tuba falopi, atau kanker peritoneum primer, dengan penyebaran yang dikonfirmasi secara sitologi dan histologi ke peritoneum di luar pelvis dan/atau bermetastasis ke kelenjar getah bening *retroperitoneal* (T1/T2-N1-M0).

Stadium IIIA mencakup beberapa hal berikut ini:

- Stadium IIIA1: (T1/2-N1-M0) Positif (terbukti secara sitologi atau histologi) hanya kelenjar getah bening *retroperitoneal*.
- Stadium IIIA1(i) Metastasis hingga 10 mm pada dimensi terbesar

- 
- Stadium IIIA1(ii) Metastasis lebih dari 10 mm pada dimensi terbesar
  - Stadium IIIA2: (T3a2-No/N1-M0) *Microscopic extrapelvic* (di atas *pelvic brim*) keterlibatan peritoneal dengan atau tanpa kelenjar getah bening *retroperitoneal*

Stadium IIIB (T3b-N0/N1-M0) melibatkan metastasis peritoneum makroskopik di luar pelvis sampai 2 cm pada dimensi terbesar, dengan atau tanpa metastasis pada kelenjar getah bening *retroperitoneal*

Stadium IIIC (T3c-N0-N1-M0) melibatkan metastasis peritoneum makroskopik di luar pelvis sampai 2 cm pada dimensi terbesar, dengan atau tanpa metastasis pada kelenjar getah bening *retroperitoneal*. Stadium IIIC meliputi ekstensi tumor pada Kapsul hati dan limpa tanpa keterlibatan parenkim kedua organ tersebut.

#### **Stadium IV**

Stadium IV (setiap T-berapapun N-M1) terdiri dari metastasis jauh, kecuali metastasis peritoneal, dan mencakup beberapa hal berikut:

- Stadium IVA: Efusi pleura dengan sitologi positif
- Stadium IVB: Metastasis parenkim dan metastasis ke organ ekstra-abdomen (termasuk kelenjar getah bening inguinalis dan kelenjar getah bening di luar rongga abdomen).

---

Kanker ovarium jenis epitel dibagi sesuai grading / differensiasinya (Tvasolli,2003):

- GX : Grading tidak dapat ditentukan
- G1 : Berdifferensiasi baik
- G2 : Berdifferensiasi sedang

- G3 : Berdifferensiasi buruk.

### 2.1.6 Diagnosis

Anamnesis : berat badan menurun, keluhan dispepsia, cepat lelah

Klinis : pemeriksaan fisik umum ditemukan massa di abdomen/pelvik, dan ascites

Penunjang :

- USG abdominal dan vagina (dianjurkan pemeriksaan dengan *color doppler*)
- CT scan atau MRI

Laboratorium :

- Penanda tumor Ca 125, CEA

Diagnosis pasti dengan histopatologis ; penentuan stadium dilakukan dengan *surgical staging*

### 2.1.7 Penatalaksanaan

Pengobatan primer pada kecurigaan adanya kanker ovarium (*National Comprehensive Cancer Network,2002*):

- Laparotomi/TAH/BSO dengan staging lengkap atau USO bila penderita menginginkan fertilitas.
- Operasi sitoreduktif pada stadium klinis II, III atau IV
- Pertimbangkan kemoterapi neoajuvan atau interval cytoreduction pada penderita dengan bulky stadium III/ IV di mana operasi bukan pilihan utama (diagnosis dengan aspirasi jarum halus atau parasintesis)

Setelah dilakukan tindakan operasi, pengelolaan selanjutnya tergantung *pathologic staging*. Sebagian besar penderita kanker ovarium epitelial akan

menerima kemoterapi sistemik postoperatif. Observasi direkomendasikan pada stadium Ia, grade 1 karena tingginya angka kesembuhan. Beberapa kontroversi didapatkan pada stadium I, grade 2, beberapa ahli merekomendasikan untuk observasi saja atau kemoterapi. Pada penderita dengan grade/stadium yang lebih tinggi, direkomendasikan pemberian kemoterapi sistemik (*National Comprehensive Cancer Network, 2002*).

Tabel 2.3 Protocol of Gynecologic Cancer tahun 2015 merekomendasikan pengelolaan lanjutan kanker ovarium sebagai berikut :

Stadium	Grade	Terapi
Stadium IA atau IB	Grade 1	Observasi
	Grade 2	Observasi
Stadium IC	Grade 1,2	Observasi
Stadium IC	Grade 3	Paclitaxel/Carboplatin 3-6 siklus
Stadium II		Paclitaxel/Carboplatin 3-6 siklus
Stadium III, IV		Paclitaxel/Carboplatin 3-6 siklus
		Paclitaxel/Carboplatin 3-6 siklus
		Paclitaxel/Carboplatin atau paclitaxel/cisplatin 6 siklus atau whole abdominal RT untuk kelainan mikroskopis
		pada penderita tertentu stadium III atau kemoterapi intraperitoneal dapat dipertimbangkan pada penderita stadium III dengan <i>low-volume optimally debulked</i>

---

Penatalaksanaan kanker epitel ovarium telah mengalami perubahan dalam

beberapa dekade belakangan ini. Cisplatin yang pertama sekali diperkenalkan di Amerika Serikat pada tahun 1970, kini telah menjadi kemoterapi lini pertama dalam penanganan kanker epitel ovarium. Sebelumnya pada akhir tahun 1960an dan 1970an konsep operasi sitoreduksi pertama sekali diperkenalkan, sebuah metaanalisa oleh Bristow menunjukkan dengan peningkatan ketahanan hidup setelah dilakukannya sitoreduktif yang maksimal. Pada dekade belakangan ini tercapainya debulking yang lengkap merupakan tujuan utama dalam penanganan kanker epitel ovarium (Van *et al.*,2012; Bristow *et al.*,2002).

Pada sebuah penelitian yang dilakukan oleh Anne M. van Altena di Belanda yang mencoba menjelaskan kecenderungan ketahanan hidup dan terapi pada kanker epitel ovarium, dan menentukan apakah perubahan pada terapi ikut menentukan ketahanan hidup penderita. Hasilnya, dari 23.399 orang yang terdiagnosis kanker epitel ovarium, sebanyak 15.892 orang berada pada stadium lanjut (stadium IIB). Pada penderita yang mendapatkan kemoterapi *neoadjuvant* dan *optimal debulking* (residu tumor < 1 cm) mengalami peningkatan ketahanan hidup. Ketahanan hidup 5 tahun pada penderita yang didagnosa pada stadium lanjut meningkat mulai dari 18% pada periode tahun 1989-1993, menjadi 28% pada periode tahun 2004-2009. Berikut ini adalah beberapa jenis penatalaksanaan kanker epitel ovarium (Van *et al.*,2012).

#### **2.1.7.1 Kanker Ovarium Epitel Stadium Dini**

Walaupun manfaat kemoterapi pada kanker stadium lanjut telah dibuktikan, tetapi hasilnya pada kanker ovarium stadium dini belum terlalu jelas. Perawatan baku pada kasus kanker ovarium stadium dini adalah pembedahan yaitu total abdominal histerektomi, bilateral salphingooforektomy serta surgical staging. Pada

kasus tertentu seperti pada kasus kanker ovarium stadium dini yang ingin mempertahankan fertilitas oophorectomy unilateral merupakan suatu pilihan, berdasarkan beberapa variable prognostik dibawah ini (Berek,2010; Levine *et al.*,2010).

Tabel 2.4 Pembagian kanker epitel ovarium risiko tinggi dan rendah

Risiko rendah	Risiko tinggi
Low grade	High grade
Jenis histologi non clear cell	Jenis histologi non clear cell
Kapsul utuh	Kapsul tidak utuh
No surface excrescences	Surface excrescences
Tidak ada ascites	Ada ascites
Sitologi peritoneal negatif	Sitologi peritoneal positif
Tidak pecah atau pecah intraoperative	Pecah sebelum operasi
Perlekatan yang tebal negatif	Perlekatan yang tebal positif
Tumor diploid	Tumor aneuploidy

### Kanker Ovarium Risiko Rendah

Pada penelitian yang dilakukan oleh Guthrie *et al* memperlihatkan luaran 656 penderita dengan kanker epitel ovarium stadium dini, tidak diberikan kemoterapi dan radioterapi pada seluruh penderita dengan stadium IA grade I yang meninggal akibat penyakitnya sehingga pemberian adjuvan radioterapi dan kemoterapi tidak dibutuhkan. Kemudian pada penelitian prospektif yang dilakukan the Gynecologic Oncology Group, penelitian yang terandomisasi observasi dibandingkan dengan melphalan pada penderita stadium IA dan IB grade 1 dan 2, memperlihatkan angka ketahanan hidup 5 tahun masing-masing 94% dan 96%. Hal ini mengkonfirmasi

bahwa pemberian terapi adjuvan tidak dibutuhkan pada penderita-penderita ini (Berek,2010; Winter *et al.*,2007).

### **Kanker Ovarium Risiko Tinggi**

Pada penderita dengan risiko tinggi contohnya dengan derajat diferensiasi yang *poor* atau pada penderita dengan sitologi asites yang positif atau bilasan peritoneum yang positif, diperlukan terapi tambahan. Pilihan terapi berupa kemoterapi adjuvan dengan jenis kemoterapi bergantung pada tingkat kesehatan penderita secara keseluruhan dan adanya komorbid. Pemberian kemoterapi carboplatin dan paclitaxel selama 3 sampai 6 siklus digunakan pada kebanyakan kasus, pemberian carboplatin sebagai kemoterapi tunggal lebih dianjurkan pada beberapa kasus (Berek,2010).

#### **2.1.7.2 Kanker Epitel Ovarium Stadium Lanjut**

##### **Sitoreduktif**

Pada kebanyakan kasus, kanker ovarium terdeteksi pada stadium lanjut dimana telah terjadi penyebaran diluar ovarium. Umumnya penderita datang dengan keluhan perut membesar disertai dengan asites dan terkadang massa di cavum abdomen telah membesar hingga ke bagian atas abdomen. Pengangkatan massa tumor pada penderita kanker ovarium stadium lanjut dapat memperbaiki kualitas hidup penderita, mengurangi efek samping metabolik yang disebabkan tumor, meningkatkan kemampuan penderita untuk mencukupi asupan nutrisi. Pengangkatan massa tumor juga dapat meningkatkan respon terhadap kemoterapi (Berek,2010).

Tumor yang berukuran besar yang memiliki asupan pembuluh darah yang jelek dapat memberikan perlindungan pada sel tumor untuk dapat lolos dari paparan kemoterapi. Dan juga massa dengan aliran darah yang jelek memiliki fraksi pertumbuhan yang rendah sehingga sel tersebut menjadi kurang sensitif terhadap obat-obatan kemoterapi. Prinsip utama dari pembedahan sitoreduksi adalah menghilangkan semua massa primer dan jika memungkinkan seluruh metastasis. Jika reseksi seluruh metastasis tidak memungkinkan maka tujuannya adalah untuk mengurangi massa tumor dengan reseksi hingga mencapai status optimal. Hacker dan Berek menunjukkan bahwa penderita dengan residu massa  $\leq 5$  mm memiliki ketahanan hidup yang lebih tinggi. Data ini kemudian disokong oleh penelitian yang dilakukan oleh Hoskins dkk yang menunjukkan median ketahanan hidup selama 40 bulan dibandingkan penderita dengan residu massa  $> 1.5$  cm. Pada penderita dengan massa yang telah direseksi secara lengkap memiliki prognosis yang paling baik dengan ketahanan hidup 5 tahun sekitar 60% (Berek,2010).

Resektabilitas tumor metastasis ditentukan oleh lokasi penyakit. Sitoreduktif optimal sulit untuk dicapai jika penyakit telah meluas hingga diafragma, parenkim hepar dan disepanjang usus halus mesenterium, omentum minor dan porta hepatis. *Interval debulking* merupakan istilah yang digunakan untuk menjelaskan pembedahan yang dilakukan diantara pemberian kemoterapi pada penderita yang sebelumnya telah menjalani pembedahan debulking yang tidak berhasil sebelumnya (Berek,2010; Levine *et al.*,2002).

### **Kemoterapi Paclitaxel**

Dikatakan bahwa paclitaxel merupakan obat aktif dalam pengobatan kanker

ovarium. Secara keseluruhan *respons rate* paclitaxel pada fase II sebesar 36%. Mcguire dkk melaporkan bahwa kombinasi cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> dan paclitaxel 135 g/m<sup>2</sup> lebih unggul dibandingkan dengan penggunaan cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> dan cyclophosphamid 600 mg/m<sup>2</sup> yang diberikan selama 6 siklus. Pada penderita dengan massa yang direseksi suboptimal paclitaxel menunjukkan pengurangan mortalitas sebesar 36%. Data ini juga diverifikasi oleh *The European Organization for the Research and Treatment of Cancer*, *The Nordic Ovarian Cancer Study Group* (NOCOVA), dan *The National Cancer Institute of Canada* (NCIC) (Berek,2010).

### **Kemoterapi Carboplatin**

Carboplatin merupakan platinum analog generasi kedua yang memiliki toksisitas yang lebih rendah dibandingkan dengan cisplatin. Carboplatin memiliki efek samping gastrointestinal yang lebih rendah terutama mual dan muntah dan toksisitas pada ginjal, saraf dan ototoksik yang lebih rendah. Sehingga carboplatin menjadi kemoterapi lini pertama pada kanker epitel ovarium di Amerika Serikat. Tetapi carboplatin ini memiliki efek myelosupresi yang lebih besar dibandingkan dengan cisplatin (Berek,2010; Levine *et al.*,2002). Penggunaan carboplatin yang standar sebagai obat tunggal adalah dengan dosis 400 mg/m<sup>2</sup> pada penelitian fase II. Cara pemberian yang optimal adalah dengan menggunakan Area Under Curve (AUC) dan kecepatan filtrasi glomerulus dengan menggunakan formula Calvert. Target AUC yang digunakan adalah 5-7 pada penderita yang belum pernah mendapat kemoterapi (Berek,2010; Levine *et al.*,2002).

#### **2.1.8 Follow up**

### 2.1.8.1 Tumor Marker Ca 125

Ca 125 merupakan molekul yang disusun oleh rantai sitoplasmik pendek dengan domain transmembran dan domain ekstrasel yang mengalami glikosilasi berukuran besar yang lebih dari 60, dan terdiri dari 150 unit asam amino yang berulang yang berikatan pada antibodi OC125 dan M11. Kadar molekul musin yang terglykosilasi ini terdapat pada jaringan ovarium yang normal, epitel endometrium, endoserviks dan tuba falopi (Berek,2010; Rustin *et al.*,1993).

Peningkatan Ca 125 berguna dalam memprediksi adanya penyakit, tetapi nilainya yang normal kurang sensitif dalam menentukan ada tidaknya penyakit. Pada sebuah penelitian prospektif menunjukkan nilai prediksi positif sebesar 100% jika nilai Ca 125 yang digunakan  $>35$  U/dl maka penyakit tetap terdeteksi pada penderita yang menjalani operasi *second look* laparotomi. Nilai prediksi negatif yang hanya 56% jika menggunakan nilai Ca 125  $< 35$  U/dL, dan hanya dapat mendeteksi 44% penderita (Berek,2010; Rustin *et al.*,1993).

Kadar Ca 125 dapat digunakan sebagai *follow up* pada penderita yang sedang menjalani kemoterapi. Perubahan secara umum berkaitan dengan respon. Pada penderita yang memiliki kadar Ca 125 yang meningkat setelah pemberian kemoterapi selama 3 siklus cenderung mengalami resistensi. *The Gynecologic Cancer Intergroup* (GCIG) telah mengembangkan definisi standar progresif Ca 125 yaitu penderita yang mengalami peningkatan Ca 125 sebelum pengobatan yang telah mengalami kadar Ca 125 yang normal, harus menunjukkan peningkatan kadar Ca 125 lebih besar atau sama dengan dua kali batas atas nilai normal pada dua kali pemeriksaan dengan jarak 1 minggu (Berek,2010). Pada penelitian Roan (grup  $< 35$  U/ml dan  $\geq 35$  U/ml), pasien dengan Ca 125 dibawah 35 U/ml setelah 2 siklus

secara signifikan memiliki *median disease free* yang lebih panjang, dan pada penelitian Rustin dikatakan bahwa didapatkan hubungan erat antara PFS dan perubahan Ca 125 (Gupta,2009).

### **2.1.8.2 Penilaian Radiologi**

Pada penderita dengan kanker epitel ovarium stadium I-III, pemeriksaan radiologi memiliki keterbatasan. Asites dapat mudah terdeteksi tetapi metastase omental yang besar dapat tidak terlihat pada pemeriksaan CT scan. Nilai *false negatif* pemeriksaan CT scan sebesar 45%. Pada sebuah penelitian yang menyatakan bahwa PET scan memiliki sensitifitas 90% dan spesifisitas 85% dalam mendeteksi kanker ovarium recurrent, dan sepertinya dapat berguna dalam mendiagnosis kanker ovarium recurrent jika hasil Ca 125 mengalami peningkatan (Berek,2010; Makhija *et al.*,2002; Kurokawa *et al.*,2002; Jung,2002).

Kriteria yang digunakan dalam menilai respon terapi adalah berdasarkan kriteria *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) yang pertama kali dipublikasi pada tahun 2000. Kunci penting dari kriteria RECIST ini adalah definisi ukuran maksimum massa yang dapat terukur, instruksi berapa banyak lesi yang diikuti, penggunaan pengukuran unidimensi dan langkah evaluasi seluruh massa tumor (Eisenhauer *et al.*,2009).

Pengukuran menurut kriteria RECIST melalui seluruh pengukuran harus dicatat dalam notasi metrik, jika dinilai berdasarkan klinis maka digunakan kaliper. Seluruh pengukuran awal dilakukan sedekat mungkin dengan dimulainya terapi dan dengan jarak tidak lebih 4 minggu dengan dimulainya terapi. Harus digunakan metode penilaian dan teknik yang sama dalam mengidentifikasi dan melaporkan lesi pada penilaian awal dan *follow up*. Evaluasi berbasis imaging harus dilakukan dibandingkan

dengan pemeriksaan klinis, kecuali pada lesi yang pada imaging tidak dapat dinilai tetapi dapat dinilai dengan pemeriksaan klinis (Busmar,2006).

Pemeriksaan dengan menggunakan ultrasound tidak dapat digunakan sebagai metode penilaian, hal ini disebabkan hasil pemeriksaan ultrasonografi ini sangat bergantung pada kemampuan operator sehingga kesamaan teknik pengukuran tidak mungkin menggambarkan hasil yang sama jika diambil dari operator yang berbeda (Eisenhauera,2009).

Penggunaan tumor marker secara tunggal juga tidak dapat digunakan dalam menilai respon penilaian. Jika tumor marker pada awal terapi diatas normal, maka pada penderita dengan complete respon harus menunjukkan kadar tumor marker yang normal. Ca 125 tidak dapat digunakan secara tunggal dalam memonitor kanker ovarium karena keterbatasannya pada kadar yang dapat berubah-ubah seperti pada laparotomi atau peritonitis. Serta adanya kemungkinan variasi hasil pemeriksaan diantara beberapa laboratorium yang berbeda-beda (Eisenheuera,2009; Gordon,2004).

Berikut adalah kriteria respon menurut RECIST. *Complete response* (CR) adalah hilangnya seluruh target lesi dan keadaan ini menetap lebih dari 4 minggu. *Partial response* (PR) adalah berkurangnya jumlah diameter target lesi > 50% tetapi < 100%. *Progressive disease* (PD) terjadinya penambahan ukuran tumor > 25% atau timbul lesi baru di paru atau ditempat lain. *Stable disease* (SD) bila ukuran tumor tidak berubah atau mengecil > 25% tetapi < 50%. (Park *et al*,2003).

Definisi lesi (tumor) sebagai *baseline* pada RECIST dikelompokkan pada lesi yang *measurable*, *nonmeasurable* dan *truly nonmeasurable*

- Lesi *measurable* jika diameter lesi secara akurat dapat diukur setidaknya pada satu dimensi  $\geq 20$  mm pada tehnik yang CT konvensional atau  $\geq 10$  mm pada

spiral CT scan.

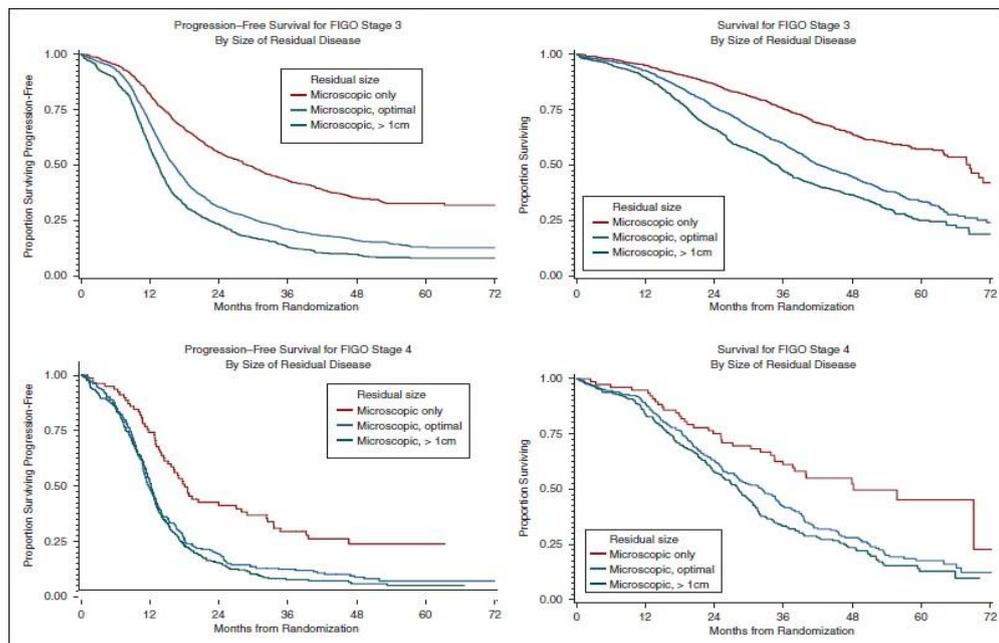
- Lesi *nonmeasurable* jika diameter lesi < 20 mm pada teknik konvensional atau < 10 mm pada spiral CT scan.
- Lesi *truly nonmeasurable* antara lain metastasis di tulang, efusi pleura, efusi perikard, ascites, dll (Park *et al*,2003)

### 2.1.9 Ketahanan Hidup

Pada sebuah penelitian pada penderita kanker epitel ovarium di Amerika Utara antara tahun 1994-1996 yang dilakukan oleh Cynthia D. O'Malley, dkk. Menunjukkan angka ketahanan hidup 5 tahun sangat dipengaruhi oleh stadium dimana angka ketahanan hidup 5 tahun pada penderita kanker epitel ovarium stadium Ic sebesar 82%, stadium II sebesar 57%, stadium III sebesar 28% dan stadium IV sebesar 10%. Angka ketahanan yang buruk dijumpai pada stadium III dan IV dengan *hazard ratio* mulai dari 8 sampai 11.8 jika dibandingkan dengan stadium Ic. Hubungan lain yang menunjukkan ketahanan hidup yang lebih buruk adalah usia penderita diatas 45 tahun (O'Malley,2003).

Anne Marszalek *et al*, melakukan penelitian retrospektif pada kanker epitel ovarium stadium lanjut, sebanyak 340 orang penderita kanker epitel ovarium stadium III dan IV mulai dari tahun 1985-2005 dimasukkan sebagai subjek penelitian. Dimana seluruh subjek penelitian mendapatkan pembedahan sitoreduktif primer tanpa adanya reseksi luas dari usus, peritoneum dan limfadenektomi sistematis serta tidak ada keterlambatan dalam mendapatkan kemoterapi. Hasilnya dengan durasi follow up selama 101 bulan (range: 5 – 203), sebanyak 280 mengalami kekambuhan atau kematian dan 245 orang pasien meninggal. Dimana yang menjadi faktor prognostik

utama untuk *free disease survival* adalah jenis histologi tumor ( $P < .0007$ ). Dengan menggunakan analisa multivariat mereka dapat mengidentifikasi 3 faktor yang memberikan hubungan yang signifikan yaitu pembedahan yang optimal (RR= 2.2 dibandingkan pembedahan sub optimal), status menopause (RR=1.47 dibandingkan dengan wanita post menopause) dan terdapatnya golongan taxane pada terapi kombinasi (RR=0.72) (Marszalek,2010). Penelitian lain oleh GOG menunjukkan pada kanker ovarium stadium lanjut (stadium 3 dan 4) residu massa mempengaruhi *progression free survival* (PFS) (Gambar 2.5). Pasien dengan stadium FIGO II dan IV yang tidak didapatkan residu tumor, residu yang minimal (<1cm), dan yang didapatkan > 1cm memiliki *median* PFS masing-masing 29, 16, dan 13 bulan, *median* Overall survival (OS) adalah 68, 44, 30 bulan (Barakat,2013).



Gambar 2.3 Luaran berdasarkan residual tumor (Barakat,2013).

Tabel 2.5 Ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker ovarium berdasarkan stadium (Berek,2010)

Stadium	Ketahanan hidup 5 tahun
IA	89,6%
IB	86,1%
IC	83,4%
IIA	70,7%
IIB	65,5%
IIC	71,4%
IIIA	46,7%
IIIB	41,5%
IIIC	32,5%
IV	18,6%

## 2.2 Kemoterapi

### 2.2.1 Pengertian Kemoterapi

Kemoterapi adalah pengobatan kanker dengan menggunakan obat-obatan atau hormon. Kemoterapi dapat digunakan dengan efektif pada penyakit-penyakit baik yang diseminata maupun yang masih terlokalisasi.

Kemoterapi adalah pemberian obat untuk membunuh sel kanker. Tidak seperti radiasi atau operasi yang bersifat lokal, kemoterapi merupakan terapi sistemik, yang berarti obat menyebar ke seluruh tubuh dan dapat mencapai sel kanker yang telah menyebar jauh atau metastase ke tempat lain (Rasjidi,2007).

### 2.2.2 Biologi Sel

Pada tiga dekade terakhir ditemui kemajuan dalam penemuan senyawa-senyawa baru yang efektif. Pada awal penemuannya, kemoterapi dianggap sebagai prosedur paliatif, tetapi akhir-akhir ini dapat diketahui bahwa beberapa jenis kanker dapat disembuhkan dengan kemoterapi. Penggunaan kemoterapi kombinasi telah menunjukkan keberhasilan yang substansial, terutama kombinasi obat-obat yang mempunyai mekanisme kerja yang berbeda. Kemajuan pengobatan pada beberapa jenis kanker tertentu dengan menggunakan beberapa jenis obat secara simultan, ataupun dengan pemberian kemoterapi secara sekuensial. Hal ini membuktikan adanya toksisitas yang selektif dari kemoterapi (Prawirahardjo,2006).

Usaha-usaha harus dikembangkan dalam penatalaksanaan intoksikasi obat, reaksi host, tumor dan agen onkogen serta mekanisme pertahanan host. Hal penting lainnya adalah penentuan kemoterapi yang sesuai untuk diberikan pada kanker tertentu, serta kombinasi obat apa yang digunakan dan juga saat pemberian obat dalam perjalanan penyakitnya apakah sebelum tindakan pembedahan atau sesudah pembedahan; penggunaan bersamaan dengan radioterapi (Prawirahardjo,2006).

Konsep bahwa pemberian kemoterapi hanya untuk penyakit-penyakit yang sudah mengalami metatase, radioterapi dan pembedahan untuk penyakit-penyakit yang masih terlokalisasi pada saat ini sudah banyak ditinggalkan. Penggunaan kemoterapi adjuvant setelah tindakan pembedahan sudah banyak dikembangkan terutama pada pengobatan kanker ovarium atau kanker serviks (Prawirahardjo,2006).

Pemberian kemoterapi pada penyakit yang sudah sistemik/metastase tidak selalu berarti pemberian baru dimulai pada penderita-penderita yang sudah

mengalami kakeksia atau morbid. Pemberian harus segera dimulai begitu didapatkan tanda-tanda yang diakibatkan oleh proses penyakit kanker seperti nyeri akibat penekanan syaraf atau sesak akibat metastase paru-paru. Pada penderita yang tidak simtomatis pun kemoterapi harus segera diberikan (Prawirahardjo,2006).

Rasionalitas pemberian kemoterapi sebagai pengobatan kanker adalah untuk kemampuan membunuh sel kanker secara selektif.

Hipotesis dasar sel killer sebagai berikut:

1. Ketahanan penderita kanker berbanding terbalik dengan jumlah sel yang ada.
2. Satu sel kanker mampu memperbanyak diri sehingga pada saatnya dapat menyebabkan kematian host. Pada kebanyakan obat terdapat hubungan antara dosis yang diberikan dan kemampuan eradiikasi sel-sel kanker.
3. Dosis tertentu dari kemoterapi hanya membunuh sel-sel kanker dalam fraksi yang konstan tidak bergantung pada berapa jumlah populasi sel.

Prinsip keempat yang berimplikasi terhadap destruksi sel kanker oleh sitostasik mengikuti kinetik sel yang awal. Sebagai contoh pengobatan yang mengurangi populasi sel dari satu juta menjadi 103 sel, selanjutnya akan mengurangi populasi dari 1000 menjadi 1.

Berdasarkan hal tersebut pengobatan pertama adalah yang paling efektif dalam menurunkan populasi sel. Oleh karena itu, dosis yang diberikan sebesar mungkin sampai mencapai batas toleransi host atau mulailah terapi pada saat populasi sel sekecil sel mungkin (Rasjidi,2007).

### **Pertumbuhan sel kanker/Gompertz**

Pada model percobaan diketahui pertumbuhan sel kanker mengikuti suatu

pola yang disebut sebagai pertumbuhan gompertz. Disebutkan bila masa tumor makin membesar, waktu gandanya akan semakin panjang.

Pola ini tampaknya hanya berlaku pada tumor yang secara klinis dapat dipalpsi. Pada masa pertumbuhan tumor subklinis pertumbuhan sel terjadi secara eksponensial.

Implikasi dari konsep Gompertz adalah bila massa tumor mengecil, waktu ganda tumor akan semakin pendek. Hal ini disebabkan oleh makin banyak sel yang memasuki siklus, yang selanjutnya akan meningkatkan sel dengan metabolisme aktif sel hingga sel tersebut menjadi sensitif terhadap kemoterapi.

Berdasarkan konsep ini dikembangkan penggunaan kemoterapi sekuensial yaitu penggunaan kemoterapi nonspesifik untuk mengurangi massa tumor yang diikuti dengan obat yang fase spesifik.

Implikasi lain dari konsep gompertz adalah sel-sel tumor metastasik dapat lebih sensitif terhadap kemoterapi daripada sel-sel tumor induknya. Makin kecil tumor metastasik, maka akan makin sensitif terhadap kemoterapi. Berdasarkan konsep ini dikembangkan pemberian kemoterapi adjuvant (Kozusko *et al*,2001).

### **Waktu Ganda (*Doubling Time*)**

Waktu ganda dari tumor manusia adalah waktu yang diperlukan dari suatu massa tumor untuk mencapai ukuran dua kali lipat. Waktu ganda masing-masing tumor bervariasi. Pada tumor embrional dan limfositik, waktu ganda yaitu 20-40 hari. Pada adenokarsinoma dan squamous cell carcinoma 50-150 hari. Sel tumor metastase waktu gandanya lebih pendek dari sel-sel induknya.

Berdasarkan hipotesis pertumbuhan sel pada stadium dini adalah

eksponensial, maka pertumbuhan tumor dari satu sel menjadi 1 mm induk mengalami 20 kali waktu penggandaan. Tumor dengan ukuran 5 mm (ukuran terkecil yang terdeteksi dengan sinar X) sudah mengalami 27 kali waktu penggandaan tumor dengan ukuran 1 cm sudah mengalami 30 kali waktu ganda, sehingga tumor ukuran 1 cm yang secara klinis digolongkan sebagai lesi dini sebenarnya sudah mengalami 30 kali penggandaan. Dalam hal ini mungkin sudah banyak terjadi perubahan DNA secara bermakna.

Implikasi lain dari hal ini adalah pada pertumbuhan lanjut tumor, dimana dari 1 ukuran cm hanya memerlukan 3 atau lebih penggandaan tumor, sudah dapat mencapai ukuran yang sangat besar  $\pm 8$  cm.

Dua faktor yang berhubungan dengan perkembangan tumor yaitu fraksi pertumbuhan (*growth fraction*) dan kematian sel. Fraksi pertumbuhan (*growth fraction*) adalah jumlah sel dalam massa tumor yang secara aktif terlibat dalam proses pertumbuhan, angka ini bervariasi 25-95%.

Dahulu diperkirakan pada satu massa tumor terdapat jutaan sel yang tumbuh secara lambat, tetapi sebenarnya pada saat massa tumor hanya sebagian fraksi kecil dari sel tumor yang berproliferasi cepat, sedangkan sebagian besar sel-sel tumor berada dalam fase istirahat (diluar dari siklus sel) (Roberts *et al.*,2005).

### **Kinetika Sel**

Skipper dkk, meyakini bahwa pemberian kemoterapi dengan dosis tinggi dan intermitten secara substansial lebih efektif dari pada pemberian dengan dosis rendah. Obat-obat kemoterapi bekerja berdasarkan kinetik sel. Obat tersebut membunuh sel berdasarkan fraksi sel yang konstan bukan jumlah sel yang konstan.

Pemberian kemoterapi pertama dapat membunuh 2 sampai dengan 4 log sel. Bila pada satu populasi sel kanker sebanyak  $10^2$  (1 kg tumor) diberikan dosis tunggal kemoterapi, sebagian besar sel kanker hilang, tetapi tidak dapat menghilangkan tumor tersebut secara tuntas. Oleh karena itu diperlukan pemberian kemoterapi ulangan secara intermitten. Konsep bahwa kemoterapi membunuh sel secara logistik (*log kill hypothesis*) juga merupakan dasar dari pemberian kemoterapi kombinasi dan kemoterapi adjuvant.

Kemoterapi adjuvant bertujuan meradikasi masa tumor yang sub klinis  $10^4$  sel yang tidak mungkin terdeteksi pasca pembedahan. Dengan jumlah sel kanker yang relatif sedikit kemoterapi akan bekerja secara efektif.

Sifat alamiah serta penggunaan kemoterapi harus benar-benar dimengerti sehingga dapat dibuat keputusan yang tepat dan rasional. Untuk memahami rasional dari pengobatan kanker harus dimengerti kinetika sel dalam siklus pembelahan. Setiap sel yang membelah diri akan mengikuti pola replikasi sel yang disebut waktu generasi yang terdiri dari lima fase berikut ini.

1. Fase G1 : Pada saat ini diproduksi enzim untuk sintesis DNA dan RNA berlangsung kira-kira 4-24 jam.
2. Fase S : pada fase ini mulai terjadi sintesis DNA kira-kira 10-20 jam
3. Fase G 2 (premitosis) >: pada fase ini terjadi sintesis RNA dan protein seluler (2-10 jam) setelah fase ini selanjutnya sel akan masuk fase M.
4. Fase M : terjadi mitosis sel, terjadi pembelahan sel dari satu sel akan terbentuk 2 sel anak ( 0,5-1jam) yang selanjutnya akan masuk ke G2.
5. G 0 : sel-sel yang tidak aktif akan masuk ke fase G 0 dimana proses makro molekuler relatif tidak aktif sehingga sel tersebut tidak sensitif

terhadap kemoterapi.

Kanker tidak berkembang lebih cepat daripada jaringan normal. Pada jaringan tumor lebih banyak sel yang berada fase aktif dari siklus sel jika dibandingkan pada jaringan normal. Pada jaringan normal sebagian besar populasi sel berada dalam fase G<sub>0</sub> (Andrijono,2006; Gondhowiardjo,2005).

### **2.2.3 Karsinogenesis**

Siklus sel merupakan proses vital dari kehidupan organisme. Secara normal siklus sel menghasilkan pembelahan sel dimana pembelahan sel terdiri dari 2 proses utama yaitu replikasi DNA dan pembelahan kromosom yang telah digandakan ke 2 sel anak. Secara umum pembelahan sel terbagi 2 tahap yaitu mitosis (M) dimana terjadi pembelahan 1 sel menjadi 2 sel dan Interfase (proses di antara 2 mitosis) yang terdiri dari fase gap 1 (G<sub>1</sub>), sintesis DNA (S) dan gap 2 (G<sub>2</sub>) setiap tahapan dalam siklus sel ini diatur secara ketat oleh regulator siklus sel seperti cyclin, cyclin dependent kinase (cdk) dan cyclin-dependent kinase inhibitor (CKI) (Robbins, dkk, 2010).

Siklus sel dimulai dari masuknya sel dari fase G<sub>0</sub> (quiescent) ke fase G<sub>1</sub> akibat adanya stimulus dari growth faktor. Pada awal fase G<sub>1</sub>, Cdk4/6 diaktifkan oleh cyclin D. Kompleks dari Cdk4/6 dengan cycD akan menginisiasi proses fosforilasi dari keluarga protein retinoblastoma (pRb), efek dari fosforilasi ini maka fungsi histon deasetilase (HDAC) yang seharusnya menjaga kekompakan struktur kromatin menjadi terganggu. Dampaknya adalah struktur DNA menjadi longgar dan faktor transkripsi yang semula diikat pRB menjadi lepas dan transkripsi dari E2F responsive gen yang dibutuhkan menuju siklus sel fase S menjadi aktif. Pada

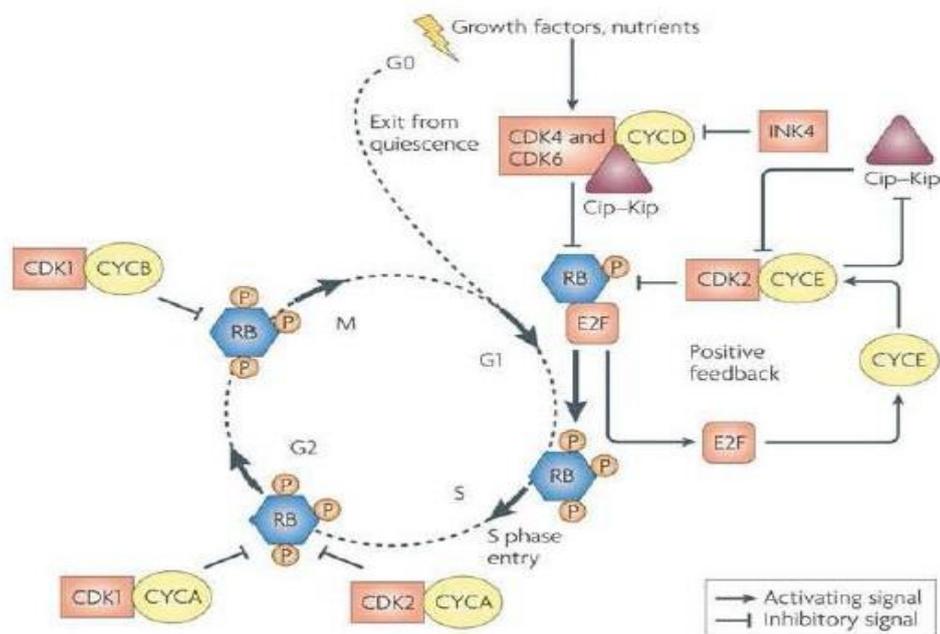
transisi fase G1 ke fase S, Cdk2 aktif dengan mengikat cycE, dimana kompleks tersebut akan melanjutkan proses fosforilasi pRb agar proses transkripsi yang dipacu oleh E2F tetap aktif dan restriktif poin R yang berada di batas fase G1/S dapat terlewati. Ketika siklus sel akan memasuki fase S maka cycE akan didegradasi dan cdk2 yang dibebaskan akan mengikat cyca. Kompleks cdk2-cyca dibutuhkan sel untuk mereplikasi DNA selama fase S. Pada akhir fase S, cyca akan melepas cdk2 dan mengikat cdk1 yang mengatur transisi sel dari S ke G2. Kompleks cyca-cdk1 akan memfasilitasi kondensasi kromatin yang dibutuhkan untuk penggandaan sel. Pada fase G2 juga sel memiliki kesempatan untuk melakukan mekanisme repair apabila terjadi kesalahan sintesis DNA (Robbins, dkk, 2010).

Memasuki fase mitosis, cyca akan didegradasi dan terjadi peningkatan ekspresi cycB yang akan mengikat cdk1. Kompleks cdk1-cycB secara aktif memacu mitosis, pada fase akhir dari mitosis cycB akan didegradasi oleh *anaphase promoting complex (APC)* melalui proses proteolitik, APC juga berfungsi untuk memacu kromatid agar berpisah ke kutub masing-masing untuk menyelesaikan mitosis /anaphase (Larasati, 2013).

Untuk menjamin DNA berduplikasi secara akurat dan separasi kromosom terjadi dengan benar maka siklus sel melakukan mekanisme *checkpoint* yang bertugas mendeteksi kerusakan DNA sehingga apabila terjadi kerusakan DNA maka *checkpoint* akan memacu *cell cycle arrest* sementara untuk perbaikan DNA atau *cell cycle arrest* permanen sehingga sel memasuki fase *senescent*.

Bilamana mekanisme *cell cycle arrest* tidak cukup menjamin DNA yang rusak diduplikasi maka sel akan dieliminasi secara apoptosis. Mekanisme

*checkpoint* pada sel dikenal dengan *restriction point (R)* yang muncul menjelang akhir G1, pada *checkpoint* ini DNA sel induk akan diperiksa apakah terjadi kerusakan atau tidak. Bila terjadi kerusakan maka siklus sel akan dihentikan hingga mekanisme repair DNA rusak telah selesai. Setelah melewati titik R sel berkomitmen untuk menyelesaikan seluruh siklus (no return point) dan sel selanjutnya sel harus mampu melakukan replikasi DNA. Bila tidak melewati titik R, sel dapat kembali ke fase G0 (Larasati, 2013).



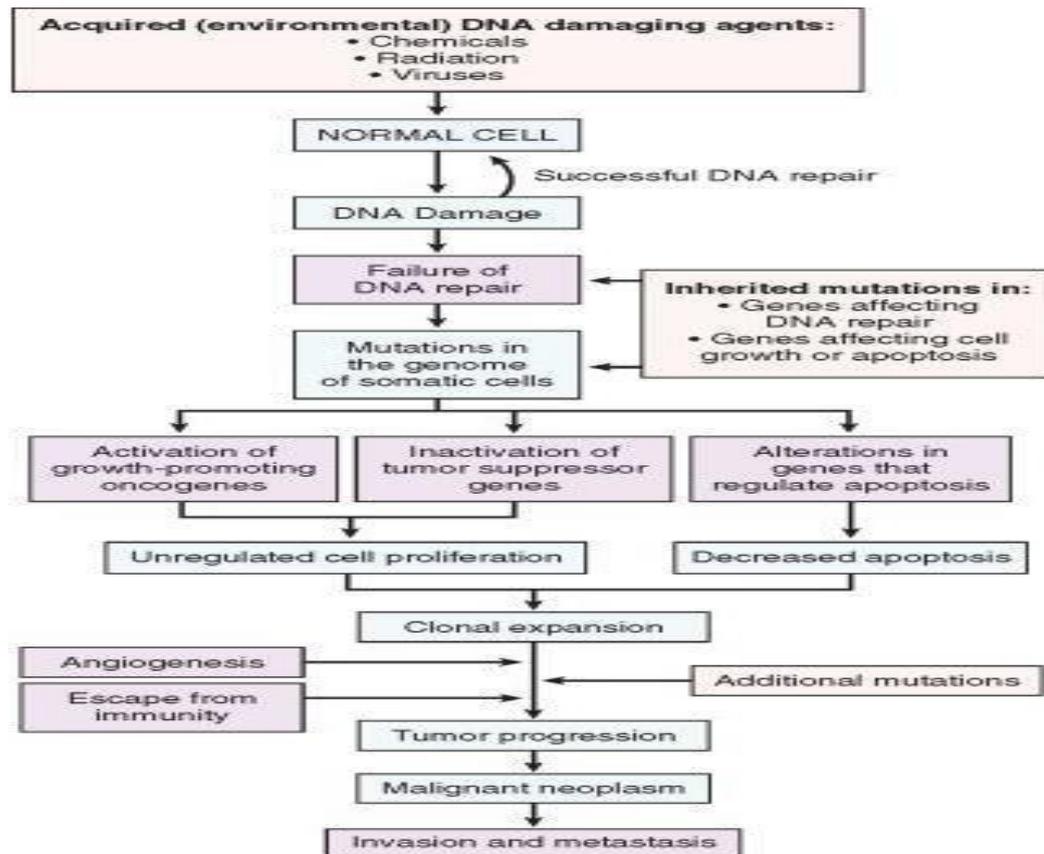
Gambar 2.4 Siklus sel (Larasati, 2013).

Karsinogenesis merupakan suatu proses berkesinambungan yang terjadi pada tahapan fenotip dan genetik. Kanker ganas memiliki beberapa macam fenotip seperti pertumbuhan yang berlebihan, invasi lokal dan kemampuan untuk bermetastasis hingga ke organ yang jauh. Ke semua karakteristik ini merupakan fenomena yang disebut progresifitas tumor. Gen terkait kanker berperan pada tujuh perubahan dasar dari fisiologi sel yang secara bersama – sama menentukan fenotip

keganasan tujuh perubahan dasar tersebut meliputi:

1. Persediaan sinyal pertumbuhan sel yang adekuat sehingga tumor memiliki kemampuan proliferasi tanpa rangsangan eksternal, umumnya akibat dari aktivasi onkogen.
2. Ketidakpekaan terhadap sinyal inhibisi pertumbuhan yang menyebabkan tumor mungkin tidak merespon molekul yang menghambat proliferasi sel normal seperti *transforming growth faktor* (TGF- $\beta$ ) dan *direct inhibitors of cyclin-dependent kinases* (CDKIs).
3. Tidak terjadinya apoptosis sehingga tumor mungkin resisten terhadap program kematian sel, sebagai konsekuensi dari inaktivasi dari p53 atau aktivasi dari gen anti apoptosis.
4. Potensi replikasi yang tidak terbatas yang mengakibatkan tumor mempunyai kemampuan untuk berproliferasi dan menghindari proses penuaan selular.
5. Proses angiogenesis yang berkelanjutan, Sel tumor, seperti halnya sel normal, tidak dapat tumbuh tanpa adanya pasokan pembuluh darah untuk membawa nutrisi dan oksigen serta membuang produk yg tidak diperlukan. Oleh karena itu tumor harus menginduksi angiogenesis agar dapat memperoleh pasokan nutrisi dan oksigen.
6. Kemampuan untuk menginvasi dan metastasis. Tumor metastasis adalah penyebab sebagian besar kematian akibat kanker dan tergantung pada proses yang intrinsik dengan sel atau di inisiasi oleh sinyal dari jaringan.
7. Kerusakan pada *DNA repair* sehingga tumor mungkin gagal untuk memperbaiki kerusakan DNA yang disebabkan oleh karsinogen atau selama proliferasi seluler, hal ini menyebabkan ketidakstabilan genom dan terjadinya mutasi pada

*proto-onkogen* dan *tumor suppressor gen* (Robbins *et al.*,2010).



Gambar 2.5 Skema dasar sederhana molekuler kanker (Robbins, dkk, 2010).

Siklus sel diatur oleh berbagai macam gen dan protein yang mana dalam keadaan normal saling berhubungan. Kelainan pada gen dan ekspresi protein gen tersebut dapat dibagi menjadi tiga, yaitu : yang pertama *Protooncogene*, gen yang termasuk dalam kelompok ini diantaranya adalah gen Her2-neu, RAS, MYC, dan CDK1. *Protooncogene* merupakan suatu gen yang berfungsi untuk meningkatkan proliferasi sel dalam keadaan normal, sehingga akan mengarah pada pertumbuhan sel yang tidak terkendali. Yang kedua adalah gen *supresor tumor* yang mengalami inaktivasi, gen-gen yang termasuk dalam kelompok ini adalah BRCA1, BRCA2, dan p53.

Terjadinya inaktivasi pada BRCA1 dan BRCA2 menyebabkan timbulnya

gangguan penyembuhan kerusakan sel atau DNA (*repair DNA*). Sedangkan inaktivasi pada p53, misalnya pada sel yang mengalami mutasi atau kehilangan gen p53, maka ekspresi protein p53 tidak terjadi atau ekspresi protein p53 terjadi namun tidak dapat berfungsi sebagai pengaktivasi proses transkripsi pada beberapa gen target seperti gen *inhibitor kinase dependent-cyclin* CDKN1A (p21) dan GADD45.

Karena protein p21 yang tidak teraktivasi sehingga menyebabkan siklus sel tidak dapat berhenti pada akhir fase G1 dan GADD45 yang tidak mengalami aktivasi, sehingga menyebabkan perbaikan DNA pun tidak dapat terjadi. Juga dengan terjadinya efek proapoptosis oleh p53 yang diperantarai melalui peningkatan sintesis BAX, sehingga pada sel yang mengalami mutasi atau kehilangan gen p53 tidak mengalami aktivasi pada gen apoptosis BAX. Terjadinya inaktivasi pada BAX menyebabkan sel tidak mengalami apoptosis, yang terakhir adalah gen pengatur apoptosis yang mengalami perubahan, seperti pada gen BAX dan BCL2. Terjadinya inaktivasi pada BAX, menyebabkan sel tidak mengalami apoptosis. Selain itu perubahan fungsi inhibisi apoptosis gen BCL2, malah akan menimbulkan terjadinya peningkatan ekspresi gen atau overekspresi gen tersebut, mengakibatkan sel semakin tidak mengalami apoptosis (Robbins *et al.*,2010; Bai,2006).

#### **2.2.4 Tujuan Penggunaan Kemoterapi**

- a. Terapi *adjuvant* : kemoterapi yang diberikan sesudah operasi dapat sendiri atau bersamaan dengan radiasi, dan bertujuan untuk membunuh sel yang telah bermetastase.
- b. Terapi *neoadjuvant* : kemoterapi yang diberikan sebelum operasi untuk

mengecilkan massa tumor, biasanya dikombinasi dengan radioterapi.

- c. Kemoterapi primer : digunakan sendiri dalam penatalaksanaan tumor yang kemungkinan kecil untuk diobati dan kemoterapi digunakan hanya untuk mengontrol gejalanya.
- d. Kemoterapi induksi : digunakan sebagai terapi pertama dari beberapa terapi berikutnya.
- e. Kemoterapi kombinasi : menggunakan 2 atau lebih agen kemoterapi (Sarwono,2006; Rasjidi,2007).

### **2.2.5 Cara Pemberian Kemoterapi**

- a. Pemberian per oral

Beberapa jenis kemoterapi telah dikemas untuk pemberian peroral, diantaranya adalah chlorambucil dan etoposide (VP-16).

- b. Pemberian secara intra-muskulus

Pemberian dengan cara ini relatif lebih mudah dan sebaiknya suntikan tidak diberikan pada lokasi yang sama dengan pemberian dua-tiga kali berturut-turut. Yang dapat diberikan secara intra-muskulus antara lain bleomicin dan methotrexate.

- c. Pemberian secara intravena

Pemberian secara intravena dapat dengan bolus perlahan-lahan atau diberikan secara infus (drip). Cara ini merupakan cara pemberian kemoterapi yang paling umum dan banyak digunakan.

- d. Pemberian secara intra-arteri

Pemberian intra-arteri jarang dilakukan karena membutuhkan sarana yang cukup

banyak, antara lain alat radiologi diagnostik, mesin, atau alat filter, serta memerlukan keterampilan tersendiri.

e. Pemberian secara intraperitoneal

Cara ini jarang dilakukan karena membutuhkan alat khusus (kateter intraperitoneal) serta kelengkapan kamar operasi karena pemasangan perlu narkose. Pemberian kemoterapi intraperitoneal diindikasikan dan diisyaratkan pada minimal tumor residu pada kanker ovarium (Rasjidi,2007).

### 2.2.6 Prinsip Kemoterapi

Obat kemoterapeutik dipilih berdasarkan pengalaman yang sebelumnya dengan obat khusus untuk setiap tumor tertentu, meskipun sekarang sedang dilakukan penelitian untuk mengembangkan suatu asai yang efektif untuk pengujian sensitivitas kemoterapi in vitro. Beberapa obat biasanya diberikan secara sistemik sehingga tumor dapat diterapi tak peduli akan lokasi anatomiknya.

Untuk meningkatkan konsentrasi lokal, obat tertentu kadang-kadang dapat diberikan secara topikal, dengan infus intra-arteri, atau dengan penetasan intratekal atau intrakavitari (misalnya terapi intraperitoneal untuk kanker ovarium).

Kemoterapi biasanya tidak diberikan kalau hitung sel darah putih kurang dari  $3000/\text{mm}^3$  atau hitung trombosit kurang dari  $100.000/\text{mm}^3$ . hitung darah terendah diperoleh 7 sampai 14 hari setelah terapi, dan dosis berikutnya mungkin perlu dikurangi, tergantung pada tingkat mielosupresi. Penurunan dosis mungkin juga diperlukan karena toksisitasnya terhadap organ yang lain, misalnya saluran cerna, hati dan ginjal.

Resistensi terhadap obat kemoterapeutik dapat sementara atau permanen.

Resistensi sementara terutama berkaitan dengan buruknya vaskularitas pada tumor yang besar sekali, yang mengakibatkan buruknya konsentrasi obat pada jaringan dan meningkatnya proporsi sel dalam fase G<sub>0</sub> yang relatif resisten dari siklus sel itu. Resistensi permanen terutama akibat mutasi spontan karena resistensi fenotipe dan paling sering terjadi pada tumor yang besar sekali. Resistensi permanen juga dapat terjadi akibat seringnya terpapar dengan obat kemoterapeutik. Semakin kecil beban tumor, semakin sedikit jumlah siklus yang dibutuhkan untuk menyingkirkan penyakit, sehingga menurunkan kemungkinan resistensi kemoterapeutik (Rasjidi,2007).

### **2.2.7 Mekanisme Umum Kerja Obat Kemoterapi Terhadap Kanker**

Tujuan penggunaan obat kemoterapi terhadap kanker adalah (1) mencegah atau menghambat multipikasi sel kanker, (2) menghambat invasi dan metastase. Karena proliferasi juga merupakan proses yang terjadi pada beberapa sel organ normal, kemoterapi juga berefek toksik terhadap sel-sel normal terutama pada jaringan-jaringan yang mempunyai siklus sel yang cepat antara lain sumsum tulang, epitel mukosa, folikel rambut.

Oleh karena itu, kemoterapi yang ideal harus mempunyai efek penghambat yang maksimal terhadap pertumbuhan sel kanjer, tetapi mempunyai efek yang minimal terhadap sel-sel jaringan tubuh yang normal.

Proses inhibisi proliferasi sel dan pertumbuhan kanker dapat terjadi pada beberapa tingkat proses dalam sel (1) sintesis makro molekuler (2) organ sitoplasma (3) fungsi sintesis membrane sel.

Kebanyakan obat sitotoksik mempunyai efek yang utama pada proses sintesis

dan fungsi molekul makroseluler, yaitu pada proses sintesis DNA, RNA atau protein atau mempengaruhi kerja molekul tersebut. Proses ini cukup menimbulkan kematian sel. Karena sel yang mati pada setiap pemberian kemoterapi hanya proporsional, kemoterapi harus diberikan berulang kali secara terus menerus (Rasjidi,2007).

### **2.2.8 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Pemilihan Obat**

- a. Penderita yang memenuhi syarat untuk mendapat kemoterapi (diagnosa tepat; sumsum tulang, nutrisi, status hepar, dan ginjal; harapan hidup; riwayat kemoterapi dan radiasi)
- b. Tipe sel kanker (contohnya sel skuamosa, adenokarsinoma)
- c. Kecepatan absorbs obat (contohnya interval terapi dan cara pemberian oral, intravena, intraperitoneal)
- d. Lokasi tumor (banyak obat yang tidak dapat melewati sawar darah otak)
- e. Beban tumor (tumor besar biasanya kurang responsif terhadap kemoterapi)
- f. Resistensi tumor terhadap kemoterapi (sel tumor dapat mengalami mutasi dan menghasilkan sel varian yang berbeda dari asalnya) (Rasjidi,2007).

### **2.2.9 Spesifikasi Kemoterapi Terhadap Fase dan Siklus Sel**

Kemoterapi dapat digolongkan berdasarkan mekanisme kerja obat pada siklus sel atau pada fase tertentu dari siklus sel

1. Obat kemoterapi fase spesifik (*phase specific drug*)

Obat golongan ini sangat aktif membunuh sel yang berasal dari fase tertentu

dari siklus sel. Sifat-sifatnya : Terdapat limitasi daya bunuh obat pada satu kali

pemberian. Karena obat harus bekerja pada salah satu fase siklus sel saja, peningkatan dosis meningkatkan proporsi sel yang terbunuh. Sel-sel yang terbunuh akan meningkat bila pemberian obat dalam waktu panjang atau diberikan berulang untuk meningkatkan populasi sel masuk ke fase tertentu tempat obat-obat tersebut aktif bekerja.

2. Obat kemoterapi spesifik siklus sel (*cell cycle specific drug*)

Obat-obat golongan ini aktif bekerja pada sel yang aktif dalam siklus sel, tetapi tidak bekerja pada salah satu fase yang spesifik. Golongan ini adalah golongan alkil, antibiotic antitumor.

3. Obat-obat nonspesifik siklus sel (*cell cycle non specific*)

Obat ini bekerja efektif pada setiap sel tidak bergantung pada siklus tempat sel tersebut berada. Bekerja pada sel-sel yang berada pada fase G<sub>0</sub> (Rasjidi,2007).

## **Carboplatin**

1. Kimiawi

a. Carboplatin (Paraplatin) termasuk golongan *alkylating agent*, direkomendasikan pada penderita dengan kanker ovarium lanjut jebis epitelial, kanker serviks dan endometrium yang sudah metastase.

b. Dengan rumus molekul C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Pt dan berat molekul 371,25; nama kimianya adalah platinum, diammine (1,1-cyclobutanodicoarboxylaton(2-O,O<sup>5</sup>)-(SP-4-2). Daya larut dalam air carboplatin (14mg/ml) kira-kira 10 kali lipat dari cisplatin.

2. Mekanisme kerja

a. Mekanisme molekuler antitumor dari platinum tidak diketahui secara pasti,

tetapi yang pasti adalah titik tangkap utamanya adalah pada DNA.

- b. Kerja carboplatin tidak bergantung pada siklus sel, tetapi efeknya terlihat paling maksimal pada fase S dari siklus sel.
3. Dosis dan cara pemberian
    - a. Carboplatin umumnya diberikan secara infus singkat selama 15 menit atau lebih dalam larutan NS 0,9% atau D5%.
    - b. Obat ini diberikan dengan diencerkan dalam 500cc cairan dan diberikan IV selama 30 menit sampai 1 jam. Pemberiannya dapat diulang setiap 3 minggu.
    - c. Carboplatin bersifat nefrotoksik sehingga memerlukan hidrasi pre dan post terapi. Dapat juga diberikan secara intravena bolus pada penderita rawat jalan.
    - d. Sebelum pemberian carboplatin diperlukan penilaian filtrasi glomerulus yang adekuat baik dengan metode kedokteran nuklir maupun penilaian berdasarkan kadar serum kreatinin atau volume urine 24 jam. Dosis carboplatin kemudian dihitung dengan rumus Calvert, yaitu dosis carboplatin (mg) =  $AUC \times (GFR+25)$ ; dimana AUC secara klinik diperoleh dari target area dibawah curva (*Area Under Curve*). Nilai AUC 4-7 dianjurkan, tergantung adanya pemberian obat lain. Laju filtrasi glomerulus diperkirakan dengan nilai creatinin clearance dengan rumus Cockcroft-Gault sebagai berikut:

Dosis yang direkomendasikan untuk terapi kombinasi pada kanker ovarium lanjut adalah paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> secara IV selama 3 jam dilanjutkan carboplatin (pada target AUC 5-6) secara infus selama 30-60 menit setiap 21 hari selama 6 siklus.
4. Efek samping dan toksisitas
    - a. Efek mielosupresif dari carboplatin lebih rendah daripada cisplatin.

- b. Mual dan muntah sering terjadi sehingga diperlukan pemberian antiemetik.
- c. Efek nefrotoksik juga pernah dilaporkan, tetapi kejadiannya lebih ringan daripada cisplatin.
- d. Alopesia jarang terjadi.
- e. Reaksi hipersensitivitas kadang dapat terjadi.

## **Paclitaxel**

### 1. Kimiawi

- a. Paclitaxel (*Paxus, Taxol, Anzatac*) merupakan obat yang sangat penting, yang direkomendasikan oleh FDA untuk terapi utama ataupun terapi tambahan pada kanker ovarium jenis epitelial dan metastase kanker mammae.
- b. Obat ini juga dapat dipakai untuk tumor solid lainnya termasuk kanker serviks dan endometrium
- c. Obat ini merupakan campuran yang diambil dari kulit kayu cemara (*taxus baccata*)
- d. Paclitaxel tidak larut dalam air, dengan rumus molekul  $C_{47}H_{81}NO_{14}$ , dan berat molekul 853,9.

### 2. Mekanisme kerja

- a. Paclitaxel bekerja sebagai racum pada spindel mitosis
- b. Obat ini akan menyebabkan gangguan polimerase dari monomer tubulin dan mencegah tahapan polimerase, yang akhirnya akan menyebabkan sel beristirahat dan mati.

### 3. Dosis dan cara pemberian

- a. Semua penderita yang akan diberi paclitaxel harus dipremedikasi untuk mencegah reaksi hipersensitivitas yang berat. Regimen yang direkomendasikan adalah dexamethasone 20 mg per oral diberikan 12 dan 6 jam sebelum paclitaxel; ditambah diphenhydramine 50 mg iv 30-60 menit sebelum paclitaxel; dan cimetidine 300 mg atau ranitidine 50 mg atau famotidine 20 mg iv 30-60 menit sebelum paclitaxel
- b. Di pasaran obat ini tersedia dalam bentuk cairan injeksi/vial 30 mg (5ml), 100 mg (16,7 ml), dan 300 mg (50ml)
- c. Pemberian obat ini adalah dengan diencerkan dengan NS 0,9%, D5%, RD 5%, sampai mencapai kadar 0,3-1,2 mg/ml. Sediaan ini akan stabil dalam suhu kamar sampai 27 jam. Pemberiannya melalui infus line khusus dengan membran filter yang tidak lebih besar dari 22 $\mu$  untuk menyaring partikel dari campuran paclitaxel. Meskipun partikel itu tidak menurunkan potensi obat ini, cairan yang mengandung banyak partikel tidak boleh digunakan.
- d. Oleh karena bahaya hipersensitivitas dari obat ini, dokter harus menemani selama pemberian paclitaxel. Reaksi bisanya muncul 15 menit setelah pemberian. Reaksi yang utama adalah pelepasan histamin dengan gejala kulit muka kemerahan, urtikaria dan sesak napas.
- e. Apabila terjadi reaksi hipersensitivitas, segera hentikan pemberian paclitaxel, diulang pemberian dexametasone 20 mg iv dan 50 mg diphenhidramin im. Setelah 15-20 menit paclitaxel dapat diberikan kembali dengan infus perlahan dan diawasi ketat.
- f. Apabila terjadi reaksi hipersensitivitas yang berat seperti bronkospasme,

hipotensi dan edema laring, sebaiknya paclitaxel tidak dilanjutkan pemeberiannya.

- g. Dosis umum yang dipakai dalam regimen kombinasi untuk kanker ovarium lanjut adalah: paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> secara infus selama 3 jam ditambah carboplatin (target AUC 6,0-7,5) setiap 21 hari selama 6 siklus.
- h. FDA merekomendasikan obat ini sebagai terapi first line untuk kanker ovarium: paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> dalam infus lebih dari 24 jam ditambah cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> setiap 21 hari selama 6 siklus atau paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> selama 4 jam ditambah cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>
- i. Harus diingat bahwa carboplatin, lebih jarang daripada cisplatin, adalah platinum analog dipilih dalam kombinasi dengan pemberian infus 3 jam paclitaxel sebab cisplatin + paclitaxel infus singkat berhubungan dengan neurotoksisitas.
- j. FDA juga merekomendasikan regimen terapi untuk kanker ovarium yang tidak berhasil dengan platinum saja, dengan dosis paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> atau 175 mg/m<sup>2</sup>, secara iv lebih dari 3 jam setiap 3 minggu.

#### 4. Efek samping dan toksisitas

- a. Selain reaksi hipersensitivitas, ada efek samping lainnya berupa alopesia, mielosupresi (terutama netropenia).
- b. Sindroma mialgia atau atralgia kadang-kadang muncul setelah 3-4 hari pemberian obat, dan dapat diatasi dengan pemberian analgetik
- c. Mual dan muntah jarang terjadi dan antiemetik tidak selalu diperlukan
- d. Efek kardiotoxik jarang terjadi sehingga monitor jantung rutin tidak diperlukan

- e. Aritmia asimtomatik dan bradikardi kadang-kadang muncul selama terapi, tetapi tidak membutuhkan penambahan terapi secara khusus.

## **Gemcitabine**

### 1. Kimiawi

- a. Gemcitabine (*Gemzar*, *2,2-difluorodeoxycitidine*) merupakan suatu kemoterapi yang relatif baru, dan direkomendasikan oleh FDA pada tahun 1995 untuk terapi pankreas lanjut.
- b. Gemcitabine juga dapat dipakai pada kanker ovarium dan serviks atau tumor solid lainnya.
- c. Struktur kimianya  $C_9H_{11}F_2N_3O_4.HCl$ , dengan berat molekul 299,66.
- d. Obat ini merupakan analog deoxycitide yang strukturnya berhubungan dengan cytosine arabinoside.

### 2. Mekanisme kerja

- a. Gemcitabine merupakan suatu prodrug dan akan mengalami multipel fosforilasi oleh deoxycytidine kinase pada tingkat intraseluler menjadi bentuk difosfat yang aktif dan metabolit triphosphate.
- b. Bentuk difosfat akan menghambat ribonucleotide reductase yang akan mengblok perubahan dari ribonucleotide menjadi deoxyribonucleotide yang kemudian akan mengacaukan sintesis DNA.

### 3. Dosis dan cara pemberian

- a. Gemcitabine harus diencerkan dalam NS 0,9% sampai konsentrasinya tidak melebihi 40 mg/ml
- b. Pemberian obat ini pada umumnya secara iv infus selama 30 menit, sebab

pemberian lebih dari 60 menit berhubungan dengan *flu-like symptoms*.

- c. Dosis obat ini pada kanker ovarium kekambuhan adalah 800-1250 mg/m<sup>2</sup> 1 kali per minggu selama 3 minggu kemudian istirahat seminggu dan dilanjutkan lagi (siklus 4 mingguan)
  - d. Obat ini berinteraksi sinergis dengan cisplatin. Cara pemberian kombinasi dengan cisplatin untuk kanker ovarium adalah sebagai berikut: gemcitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> pada hari 1 dan 8, ditambah cisplatin 75-100 mg/m<sup>2</sup> pada hari 1.
  - e. Suatu penelitian merekomendasikan pemakaian kombinasi obat ini pada kanker ovarium yang relaps dengan dosis gemcitabine 1000mg/m<sup>2</sup> dan cisplatin 30mg/m<sup>2</sup> pada hari 1,8,15; setiap 28 hari.
4. Efek samping dan toksisitas
- a. Efek leukopenia terjadi pada hari ke 10-14 dan akan kembali normal pada hari ke 21. Trombositopenia jarang terjadi dan biasanya tidak begitu berat.
  - b. Obat ini termasuk emetogenik sedang.

### 2.2.10 Protokol Kemoterapi

Tabel 2.6 Protokol Kemoterapi Berdasarkan Evidence Base (Prawirahardjo,2006)

Pernyataan	Rekomendasi
Pada penderita stadium Ic atau grade > 2.	A
Pemberian adjuvant kemoterapi perlu pertimbangkan, sedangkan stadium II harus diberikan kemoterapi adjuvant 3-6 seri	

---

Pada penderita dengan surgical staging	A
dianjurkan untuk dilakukan interval debulking setelah pemberian kemoterapi 3 seri. Demikian juga kalau penderita dengan keadaan umum yang belum memungkinkan.	
Kombinasi terbaik adalah Carboplatin+Paclitaxel atau Doxytaxel	A
Peran kemoterapi intra peritoneal masih controversial dan belum dianjurkan	A
Regimen yang direkomendasikan untuk kanker ovarium :	A
<i>Epitelial</i>	
Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> selama 3 jam atau Carboplatin AUC 6 selama 1 jam Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> selama jam atau Carboplatin AUC 5 selama 1 jam Paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup> selama 24 jam atau Cisplatin 75 g/m <sup>2</sup> selama 6 jam Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> selama 3 jam atau Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> selama 6 jam	

---

### 2.2.11 Respons Objektif Penderita

Pemberian kemoterapi dapat menyebabkan regresi tumor sehingga regresi tumor dapat digunakan sebagai ukuran efektivitas pengobatan dan dapat dievaluasi

dengan kriteria RECIST :

#### 1. Regresi ukuran tumor

1. *Complete response* : bila ada evaluasi tumor hilang 100% dan keadaan ini menetap lebih dari 4 minggu
2. *Partial response* : pengurangan ukuran tumor sebesar  $> 50\%$  tetapi  $< 100\%$
3. *Stable disease* : bila ukuran tumor tidak berubah atau mengecil  $> 25\%$  tetapi  $< 50\%$
4. *Progressive disease* : bila terjadi penambahan ukuran tumor  $> 25\%$  atau timbul lesi baru di paru atau ditempat lain

#### 2. Produk tumor

Pada beberapa kanker ukuran tumor tidak dapat dievaluasi sehingga dapat digunakan pengukuran produksi tumor untuk mengevaluasi respons tumor

#### 3. Evaluasi keadaan klinis penderita

Perubahan objektivitas dari keadaan klinik dapat dijadikan ukuran respons penyakit terhadap pengobatan berdasarkan *Karnofsky Performance Scale (KPS)*:

Mampu berpindah pada aktifitas normal dan mampu bekerja. Tidak ada perawatan spesial yang diperlukan	100	Normal. Tidak ada keluhan. Tidak ada bukti penyakit
	90	Mampu untuk melakukan aktifitas normal. Tanda dan gejala penyakit minor
	80	Aktifitas normal dengan <i>effort</i> . Ada beberapa tanda dan gejala penyakit

Tidak mampu bekerja. Mampu tinggal di rumah dan perawatan sebagian besar kebutuhan diri.	70	Perawatan diri sendiri, tidak mampu untuk berpindah pada aktifitas normal atau untuk aktif bekerja Memerlukan bantuan <i>occasional</i> , tetapi tidak mampu untuk merawat sebagian besar kebutuhan diri
Berbagai jumlah bantuan diperlukan.	60	Memerlukan bantuan <i>considerable</i> dan perawatan medis yang rutin
	50	
Tidak mampu merawat diri sendiri, memerlukan ekuivalen perawatan rumah sakit atau institusi. Penyakit bergerak secara positif dan cepat.	40	Ketidakmampuan. Memerlukan perawatan spesial dan bantuan
	30	Ketidakmampuan berat. Hospitalisasi diindikasikan meskipun kematian tidak <i>imminent</i> .
	20	Sangat sakit. Hospitalisasi dibutuhkan. Terapi suportif aktif dibutuhkan. Hampir mati. Proses fatal dan progresif terjadi secara cepat.
	10	Mati
	0	

4. Perubahan status penampilan penderita (Rasjidi,2000).

### 2.3. Rekurensi pada Kanker Ovarium Epitelial

Sekitar 80% pasien yang telah didiagnosis kanker ovarium epitelial akan kambuh setelah kemoterapi lini pertama berbasis platinum dengan agen yang banyak digunakan adalah paclitaxel carboplatin (Lederman, *et al*, 2013). Terdapat beberapa pilihan terapi mengenai rekurensi kanker ovarium epitelial ini dan terbagi dalam 3 kategori:

- a. Platinum progresif : progresif selama terapi
- b. Platinum resisten : kekambuhan < 6 bulan pasca kemoterapi platinum
- c. Platinum sensitif : kekambuhan > 6 bulan pasca kemoterapi platinum

Terapi lini kedua kemoterapi untuk kanker ovarium epitelial dapat menggunakan kombinasi platinum (carboplatin) dengan paclitaxel, gemcitabine, etoposide, doxorubicin. Semua pilihan lini kedua memiliki efek terapi yang sama, dan pemilihannya tergantung ketersediaan masing-masing regimen tersebut di formularium masing-masing rumah sakit (WHO, 2014).

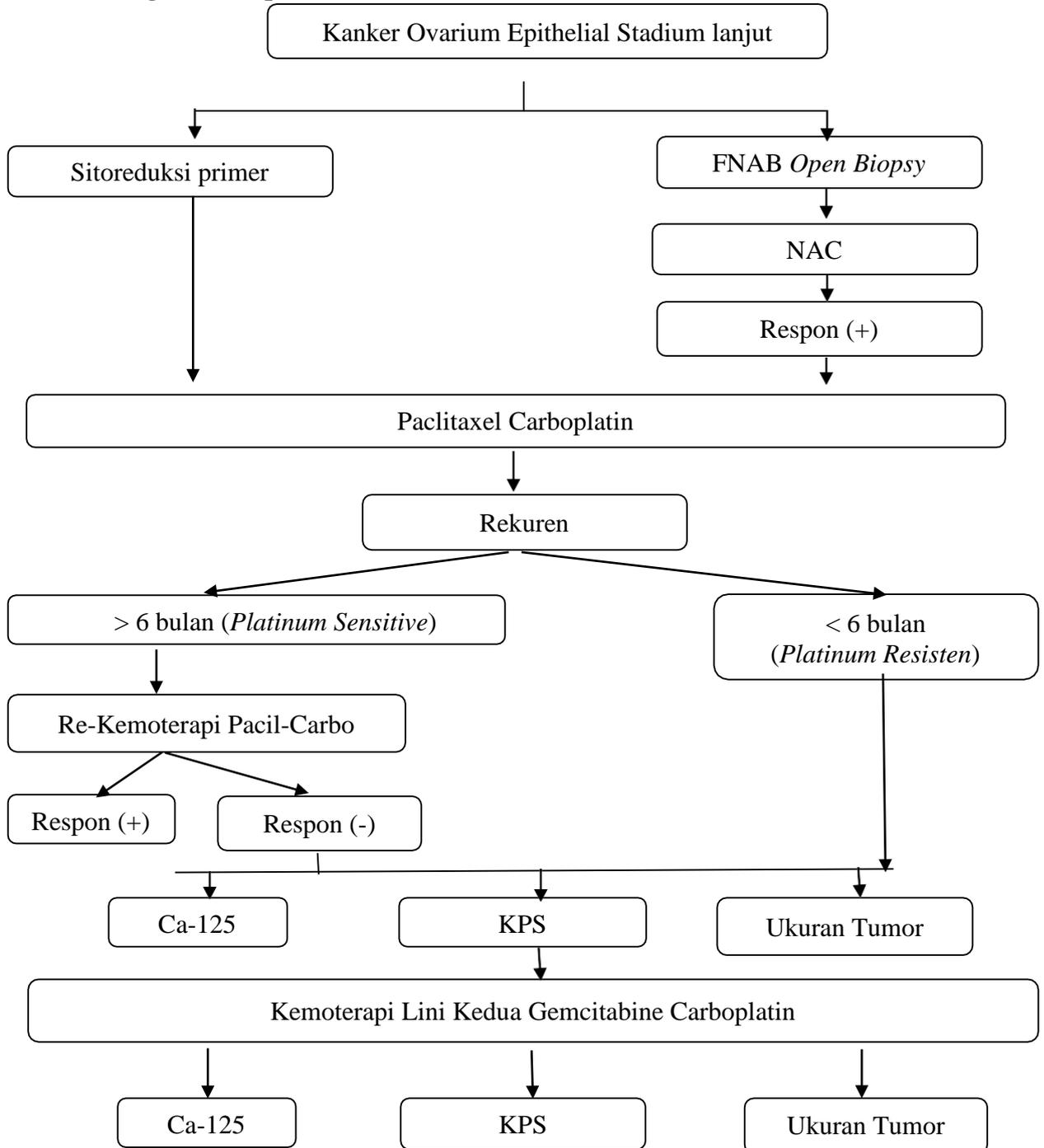
Dari hasil metaanalisis yang dilakukan oleh Soleman *et al* pada tahun 2013, Gemcitabine memiliki response rerata sekitar 15%, dengan *progression-free survival* 4-5 bulan, dengan *Overall Survival* 11,8 – 12,7 bulan (Soleman, *et al*, 2013). Penelitian lain dari Stuart *et al* menyebutkan bahwa kombinasi Gemcitabine Carboplatin memiliki p-value 0,003, dengan hasil yang signifikan dengan *overall survival* 18 bulan (Stuart, *et al*, 2013). Penelitian lain di Singapore Hospital menyebutkan bahwa penggunaan Gemcitabine-Carboplatine menunjukkan *response rate* sebesar 83,3% dibandingkan dengan penggunaan paclitaxel-cisplatin yang memiliki *response rate* sekitar 61% (Tay, *et al*, 2006).

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Tamar Safra *et al* di Israel menyebutkan bahwa pemberian gemcitabine-carboplatine pada pasien dengan platinum-resistant tidak memiliki perbedaan pada pasien dengan platinum-sensitive (Tamar, *et al*, 2014). Pada pasien dengan platinum-sensitif pada kanker ovarium rekuren, penggunaan gemcitabine-carboplatine memiliki peningkatan *progression-free survival* dan *response rate* dibandingkan dengan penggunaan paclitaxel sebagai lini pertama kemoterapi (Jacobus, *et al*, 2006).

BAB 3

KERANGKA KONSEP

a. Kerangka Konsep



Keterangan :

- : Tidak Diteliti
- : Diteliti

### 3.2 Narasi Kerangka Konsep

Pada pasien kanker ovarium epitelial dilakukan sitoreduksi primer (pasien dalam keadaan yang fit, tidak didapatkan efusi pleura yang massif, dan tidak didapatkan metastase) setelahnya pasien mendapat kemoterapi paclitaxel carboplatin 6x, sedangkan pasien dengan kondisi yang tidak optimal dan didapatkan metastase hepar (FNAB, *open biopsy*, laparaskopi) maupun metastase paru (sitologi cairan efusi pleura) dilakukan *neoadjuvant* paclitaxel carboplatin. Pada kedua kelompok pasien ini kemudian dilakukan evaluasi terhadap respon kemoterapi yang dinilai dari kekambuhan tiap kelompok dan waktunya dihitung dari jarak kemoterapi terakhir. Pasien dengan waktu kambuh kurang dari enam bulan setelah dinyatakan *free of disease* dilakukan kemoterapi lini kedua gemcitabine carboplatin namun bila kekambuhan terjadi lebih dari enam bulan dilakukan kemoterapi lini pertama paclitaxel carboplatin. Pada kelompok dengan kekambuhan lebih dari enam bulan apabila tidak respon maka dilakukan pemberian kemoterapi lini kedua gemcitabine carboplatin sedangkan bila terdapat respon kemoterapi dapat dilakukan *surgical staging*, lalu dievaluasi apakah terjadi kekambuhan. Pada kelompok ini apabila terjadi kekambuhan kurang dari enam bulan setelah dinyatakan *free of disease* dilakukan kemoterapi lini kedua gemcitabine carboplatin, apabila kekambuhan lebih dari enam bulan dilakukan kemoterapi lini pertama paclitaxel carboplatin, apabila tidak terdapat respon langsung dilanjutkan dengan kemoterapi lini kedua gemcitabine carboplatin.

Penilaian objektif terhadap respon kemoterapi dilakukan sebelum dan sesudah dilakukan kemoterapi lini kedua dengan mengukur ukuran tumor untuk menilai progresi ukuran tumor, Ca 125 untuk menilai penanda tumor yang

diproduksi oleh tumor yang aktif, dan evaluasi keadaan klinis pasien dengan menilai gangguan fungsional untuk membandingkan efektivitas terapi yang berbeda dan untuk menilai prognosis pada masing-masing pasien sebagai perubahan objektivitas dari keadaan klinik dapat dijadikan ukuran respons penyakit terhadap pengobatan berdasarkan *Karnofsky Performance Scale (KPS)*.

### **3.3 Hipotesis Penelitian.**

Dari latar belakang masalah dan tinjauan pustaka yang ada maka hipotesis penelitian ini adalah:

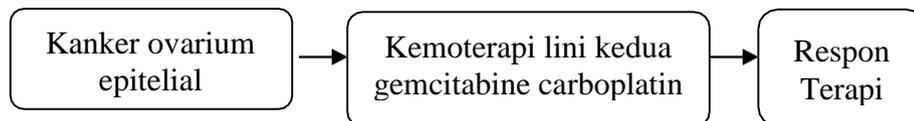
- a. Didapatkan respon kemoterapi lini kedua gemcitabine carboplatin pada kanker ovarium epitelial rekuren yang terjadi kekambuhan < 6 bulan (*Platinum Resisten*) dan yang terjadi kekambuhan > 6 bulan (*Platinum Sensitive*) menggunakan ukuran tumor.
- b. Didapatkan respon kemoterapi lini kedua gemcitabine carboplatin pada kanker ovarium epitelial rekuren yang terjadi kekambuhan < 6 bulan (*Platinum Resisten*) dan yang terjadi kekambuhan > 6 bulan (*Platinum Sensitive*) menggunakan *Karnofsky Performance Scale (KPS)*.
- c. Didapatkan respon kemoterapi lini kedua gemcitabine carboplatin pada kanker ovarium epitelial rekuren yang terjadi kekambuhan < 6 bulan (*Platinum Resisten*) dan yang terjadi kekambuhan > 6 bulan (*Platinum Sensitive*) menggunakan Ca 125.

## BAB 4

### METODE PENELITIAN

#### 4.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian analitik observasional retrospektif. Penelitian ini menggunakan data sekunder dari rekam medik untuk penetapan kasus, bertujuan untuk mengetahui respon kemoterapi pasien kanker ovarium epithelial di RSUD Dr. Soetomo yang telah mendapat kemoterapi lini kedua gemcitabine carboplatin.



#### 4.2 Waktu dan Tempat Penelitian

##### A. Waktu Penelitian

Bulan Januari 2015 sampai dengan bulan Desember 2017

##### B. Tempat Penelitian

Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

#### 4.3 Populasi dan Sampel Penelitian

##### 4.3.1 Populasi Penelitian

Pasien kanker ovarium epitelial yang tercatat baik di ruang rawat inap dan poliklinik onkologi ginekologi RSUD Dr. Soetomo bulan Januari 2015 sampai dengan bulan Desember 2017.

### 4.3.2 Sampel Penelitian

Rekam medis pasien kanker ovarium epitelial yang telah menjalani kemoterapi lini kedua gemcitabine carboplatin pada bulan Januari 2015 sampai dengan bulan Desember 2017 yang memenuhi kriteria inklusi.

### 4.3.3 Besar Sampel

Besar sampel menggunakan *total sampling*.

## 4.4 Kriteria Subyek Penelitian

### 4.4.1 Kriteria Inklusi

Pasien kanker ovarium epitelial rekuren yang telah menjalani kemoterapi lini kedua gemcitabine carboplatin

### 4.4.2 Kriteria Eksklusi

1. Data/status tidak dapat dibaca dan pasien tidak dapat di *follow up*
2. Terdapat keganasan lain pada pasien kanker ovarium

## 4.5 Definisi Operasional

No.	Variabel	Definisi	Satuan	Skala Data
1	Platinum Resisten	Suatu kanker ovarium epitelial rekuren yang terjadi kekambuhan < 6 bulan setelah kemoterapi terakhir	-	-
2	Platinum Sensitif	Suatu kanker ovarium epitelial rekuren yang terjadi kekambuhan > 6 bulan setelah kemoterapi terakhir dan telah diberikan kemoterapi pacli carbo 3 kali namun tidak didapatkan respon	-	-

3	Ca-125	Penanda tumor kanker ovarium epitelial. Dilakukan perbandingan nilai Ca-125 antara sebelum dan sesudah kemoterapi dengan cut off <35 u/ml atau >35 u/ml	Dikategorikan  < 35 U/ml  > 35 U/ml	Nominal
4	KPS <i>Karnofsky Performance Scale</i>	Suatu penilaian kualitas fungsional pasien dalam melakukan aktifitas sehari-hari pre dan post pemberian kemoterapi dengan rentang skala 0-100.	Dikategorikan  < 80  > 80	Nominal
5	Ukuran Tumor	Ukuran residu tumor dengan dimensi terbesar pasca kemoterapi pada CT-scan	Dikategorikan  membesar  mengecil	Nominal

#### 4.6 Instrumen Penelitian

Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah rekam medik pasien kanker ovarium epitelial setelah mendapat kemoterapi lini kedua gemcitabine carboplatin yang menjalani pengobatan di ruang rawat inap kandungan dan poli onkologi kandungan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

#### 4.7 Cara Pengumpulan Data

Data yang dikumpulkan merupakan data sekunder yang diperoleh dari Bagian Rekam Medik Onkologi bulan Januari 2015 sampai dengan bulan Desember 2017.

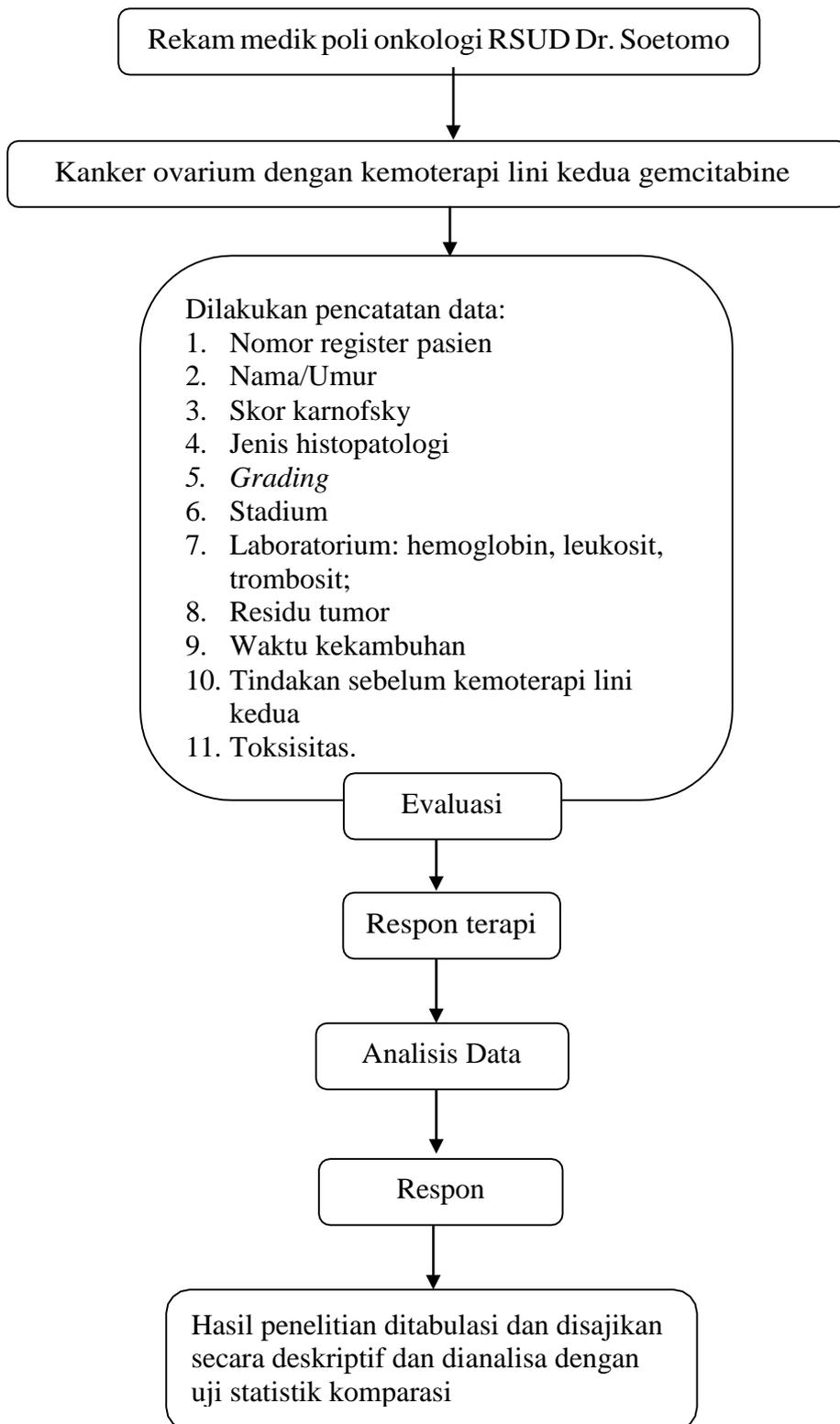
#### 4.8 Cara Kerja

1. Rekam medik pasien yang memenuhi kriteria inklusi dicatat:

Nomor register, nama, umur, skor karnofsky, jenis histopatologi, *grading*, stadium, laboratorium: hemoglobin, leukosit, trombosit; residu tumor, waktu kekambuhan, tindakan sebelum kemoterapi lini kedua, toksisitas.

2. Rekam medik pasien dikelompokkan berdasarkan pasien kanker ovarium epitelial yang mendapat kemoterapi lini kedua gemcitabine carboplatin
3. Seluruh data yang dicatat dikelompokkan, diolah, dan dianalisis secara statistik.
4. Hasil penelitian ditabulasi dan disajikan secara deskriptif dan dianalisa dengan uji statistik komparasi.

#### 4.9 Alur Penelitian



#### **4.10 Analisis Statistik**

Data yang diperoleh dari sampel penelitian (rekam medis) kemudian diseleksi berdasarkan kriteria inklusi, kemudian dilakukan perhitungan statistik deskriptif berupa jumlah dan persentase pasien kanker ovarium epitelial yang mendapat kemoterapi lini kedua gemcitabine carboplatin, selanjutnya dianalisis berdasarkan yang resisten kemoterapi *firstline* dan yang terjadi kekambuhan < 6 bulan (*Platinum Resisten*) dan yang terjadi kekambuhan >6 bulan (*Platinum Sensitive*).

Hasil penelitian ditabulasi dan disajikan secara deskriptif dalam bentuk tabel serta dilakukan analisis secara statistik.

#### **4.11 Kelayakan Etik**

Kelayakan etik didapatkan dari Komisi Etik untuk penelitian ilmu dasar/ klinik di RSUD Dr. Soetomo/ Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.

**BAB 5**

**ANALISIS HASIL PENELITIAN**

**5.1. Karakteristik pasien kanker ovarium epitelial rekuren di RSUD dr. Soetomo**

Penelitian deskriptif analitik retrospektif telah dilakukan dengan menggunakan data bulan Januari tahun 2015 sampai dengan bulan Desember tahun 2017. Penelitian ini menggunakan data sekunder dari rekam medik untuk penetapan kasus, bertujuan untuk mengetahui respon kemoterapi pasien kanker ovarium epithelial rekuren di RSUD Dr. Soetomo yang telah mendapat kemoterapi lini kedua gemcitabine carboplatin. Jumlah pasien total selama 3 tahun adalah 88 pasien dengan pembagian pasien 22 pasien merupakan progresiv, Platinum resisten (< 6 bulan) ada 36 pasien dan Platinum sensitiv (> 6 bulan) ada 30 pasien sehingga total observasi ada 66 pasien. Dengan mayoritas pasien berusia > 50 tahun dan karakteristik demografik pasien dan tumor tergambar dalam tabel 5.1. Selain itu, Penelitian ini akan menggambarkan perubahan ukuran tumor, Ca125 dan *Karnofsky Performance Scale* sebelum dan setelah kemoterapi pada waktu kekambuhan < 6 bulan dan > 6 bulan.

Tabel 5.1 Karakteristik pasien kanker ovarium epitelial rekuren

<b>Stadium penyakit</b>	<b>&lt; 6 Bulan</b>	<b>&gt; 6 Bulan</b>	<b>Total</b>
	Jumlah (%)	Jumlah (%)	
III	15 (41,7%)	21 (70%)	36 (54,5%)
IV	21 (58,3%)	9 (30%)	30 (45,5%)
<b>Karakteristik umur</b>			
< 50 tahun	12 (33,3%)	16 (53,3%)	28 (42,4%)
> 50 tahun	24 (66,7%)	20 (66,7%)	38 (57,6%)
<b>Jenis Histologi Epithelial</b>			
Serous	19 (52,8%)	29 (96,7%)	48 (72,7%)
Musinus	10 (27,8%)	1 (3,3%)	11 (16,7%)
Endometrioid	7 (19,4%)	0	7 (10,6%)
<b>Grading Tumor</b>			
1	7 (19,4%)	2 (6,7%)	9 (13,6%)
2	9 (25%)	3 (10%)	12 (18,2%)
3	20 (55,6%)	25 (83,3%)	45 (68,2%)
<b>Tokisitas Kemoterapi</b>			
Trombositopenia	13 (36,1%)	9 (30%)	22 (33,4%)
Anemia	11 (30,6%)	5 (16,7%)	16 (24,2%)
Neutropenia	12 (33,3%)	16 (53,3%)	28 (42,4%)

Seperti yang tertera dalam tabel tersebut, kanker ovarium epitelial rekuren di RSUD dr. Soetomo Surabaya banyak diderita oleh usia lebih dari 50 tahun. Didapatkan 66 pasien ini mendapatkan kemoterapi Gemcitabin - Carboplatin dengan 36 pasien (54,5%) diantaranya merupakan kanker ovarium stadium III dan 30 pasien (45,5%) merupakan kanker ovarium stadium IV. Mayoritas pasien tersebut adalah kanker ovarium dengan jenis epitelial ovarium yang telah menyebar ke pelvis seperti yang tertera dalam tabel tersebut. Mayoritas histopatologi dari kanker ovarium di RSUD Dr Soetomo adalah berjenis epitelial dengan tipe serous sebanyak 48 pasien (72,7%), musinus sebanyak 11 pasien (16,7%) dan endometrioid sebanyak 7 pasien (10,6%). Epithelial tumor tersebut dapat diklasifikasikan lebih lanjut melalui *grading*. Distribusi frekuensi *grading* terbanyak adalah grade 3 sejumlah 45 pasien (68,2%), grade 2 sebanyak 12 pasien (18,2%) dan grade 1 sebanyak 9 pasien (13,6%). Pada evaluasi toksisitas, temuan efek samping penggunaan kemoterapi lini kedua ini, mayoritas penderita

akan mengalami trombositopenia sebesar 21 pasien (34,4%), anemia sebanyak 13 pasien (21,3%) dan neutropenia sebanyak 27 pasien (44,3%).

## 5.2 Ukuran Tumor pada Platinum Resisten (< 6 bulan) dan Platinum Sensitif (> 6 bulan)

Tabulasi silang ukuran tumor pada kelompok pemberian kekambuhan < 6 bulan dan kekambuhan > 6 bulan serta hasil uji beda statistik dengan menggunakan chi square pada tingkat kemaknaan 5 %.

Tabel 5.2 Tabulasi silang respon kemoterapi dengan kekambuhan < 6 bulan dan > 6 bulan

Respon kemoterapi	Kategori	< 6 bulan	> 6 bulan	P value
Ukuran tumor	Membesar	36 (100 %)	27 (90%)	0,089
	Mengecil	0 (0 %)	3 (10 %)	
Total		36	30	

Hasil tabulasi silang menunjukkan bahwa pada respon kemoterapi ukuran tumor dengan kekambuhan < 6 bulan ada 36 pasien (100 %) yang ukuran tumornya membesar dan tidak ada pasien yang ukuran tumornya mengecil. Sedangkan pada kelompok kemoterapi > 6 bulan, 27 pasien yang ukuran tumornya membesar (90 %), sedangkan yang mengecil ada 3 pasien (10 %). Hasil pengujian chi square yang dilanjutkan dengan *continuity correction* diperoleh p value 0,089 ( $p > 0,05$ ) yang berarti tidak ada beda pada kedua kelompok tersebut.

### 5.2.1 Ukuran tumor pada kelompok platinum resisten (< 6 bulan)

Berikut adalah hubungan sampel sebelum dan sesudah pemberian kemoterapi pada kelompok < 6 bulan.

Tabel. 5.3. Ukuran tumor pada kelompok sensitif (> 6 bulan)

Kelompok	Mean	SD	P value
Ukuran sebelum	9.7583	6.71256	0.000
Ukuran sesudah	9.4778	6.35219	

Hasil pengujian menunjukkan ukuran tumor menurun dari 9,7583 menjadi 9,4778. Ini berarti secara keseluruhan sampel mengalami penurunan ukuran tumor. Hasil pengujian paired t test diperoleh p value 0,000 ( $p < 0,05$ ) yang berarti penurunan ukuran tumor tersebut signifikan

### 5.2.2 Ukuran tumor pada kelompok platinum sensitif (> 6 bulan)

Berikut adalah hubungan sampel sebelum dan sesudah pemberian kemoterapi pada kelompok > 6 bulan.

Tabel. 5.4. Ukuran tumor pada kelompok sensitif (> 6 bulan)

Kelompok	Mean	SD	P value
Ukuran sebelum	14.4467	4.54849	0,000
Ukuran sesudah	9.6533	5.39832	

Hasil pengujian menunjukkan ukuran tumor menurun dari 14,4467 menjadi 9,6533. Ini berarti secara keseluruhan sampel mengalami penurunan ukuran tumor. Hasil pengujian paired t test diperoleh p value 0,000 ( $p < 0,05$ ) yang berarti penurunan ukuran tumor tersebut signifikan

### 5.3 Ca-125 pada Platinum Resisten (< 6 bulan) dan Platinum Sensitif (> 6 bulan)

Berikut perbedaan Ca-125 pada kelompok platinum resisten (< 6 bulan) dan platinum sensitif (> 6 bulan) :

Tabel. 5.5 Ca-125 pada Platinum Resisten (< 6 bulan) dan Platinum Sensitif (> 6 bulan)

Respon kemoterapi	Kategori	Kelompok		P value
		< 6 bulan	> 6 bulan	
Ca-125 sebelum	< 35	10	3	0,898
	$\geq 35$	26	27	
<b>Total</b>		<b>36</b>	<b>30</b>	
Ca-125 sesudah	< 35	14	15	0,511
	$\geq 35$	22	15	
<b>Total</b>		<b>36</b>	<b>30</b>	

Berdasarkan tabel tersebut, pada kelompok Ca-125 sebelum dibandingkan antar kelompok, pada kelompok 10 orang bernilai Ca-125 sebelum kemoterapi  $< 35$  dan 26 lainnya Ca-125  $> 35$ . Untuk kelompok  $> 6$  bulan, 3 orang bernilai Ca 125  $< 35$  dan 27 lainnya memiliki nilai Ca-125  $\geq 35$ , dengan p value 0,898 yang berarti tidak didapatkan perbedaan yang signifikan. Sedangkan pada Ca-125 sesudah, pada kelompok  $< 6$  bulan, 14 orang memiliki nilai Ca-125 sesudah kemoterapi  $< 35$  dan 22 lainnya memiliki nilai Ca-125  $\geq 35$ . Pada kelompok  $> 6$  bulan, 15 orang memiliki Ca-125  $< 35$  dan lainnya Ca-125  $\geq 35$ , dengan p value 0,511 yang berarti tidak ada perbedaan yang signifikan.

### 5.3.1 Ca-125 pada Platinum Resisten ( $< 6$ bulan)

Berikut adalah perbedaan Ca125 sebelum dan setelah kemoterapi  $< 6$  bulan :

Tabel 5.6 Tabulasi silang respon kemoterapi Ca125 sebelum dan sesudah kemoterapi  $< 6$  bulan

Respon kemoterapi	Kategori	Ca125 sesudah		P value
		$< 35$ U/ml	$\geq 35$ U/ml	
Ca125 sebelum	$< 35$ U/ml	8	2	0,289
	$\geq 35$ U/ml	6	20	
Total		14	22	

Untuk kemoterapi  $< 6$  bulan, menunjukkan ada 2 pasien yang mengalami perubahan dari kondisi sebelum yang memiliki ukuran Ca125  $< 35$  U/ml menjadi  $\geq 35$  U/ml. Sedangkan yang tetap ada 8 orang. Kemudian yang berubah dari sebelumnya yang  $\geq 35$  U/ml menjadi  $< 35$  U/ml ada 6 pasien dan yang tetap ada 20 pasien. Pengujian Mc. Nemar menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan dengan diperoleh nilai  $p = 0,289$  ( $p > 0,05$ ).

### 5.3.2 Ca-125 pada Platinum Sensitif ( $> 6$ bulan)

Berikut adalah perbedaan Ca125 sebelum dan setelah kemoterapi  $> 6$  bulan :

Tabel 5.7 Tabulasi silang respon kemoterapi Ca125 sebelum dan sesudah pada kemoterapi &gt; 6 bulan

Respon kemoterapi	Kategori	Ca125 sesudah		P value
		< 35 U/ml	≥ 35 U/ml	
Ca125 sebelum	< 35 U/ml	4	3	0,035
	≥ 35 U/ml	12	11	
Total		16	14	

Untuk kemoterapi > 6 bulan, menunjukkan ada 3 pasien yang mengalami perubahan dari kondisi sebelum yang memiliki ukuran Ca125 < 35 U/ml menjadi ≥ 35 U/ml. Sedangkan yang tetap ada 4 pasien. Kemudian yang berubah dari sebelumnya Ca-125 ≥ 35 U/ml menjadi < 35 U/ml ada 12 pasien dan yang tetap ada 11 pasien. Pengujian Mc. Nemar menunjukkan ada perbedaan signifikan dengan diperoleh nilai  $p = 0,035$  ( $p < 0,05$ ).

#### 5.4 Karnofsky Performance Scale pada Platinum Resisten (< 6 bulan) dan Platinum Sensitif (> 6 Bulan)

Tabulasi silang *Karnofsky Performance Scale* (KPS) pada kelompok pemberian kekambuhan < 6 bulan dan kekambuhan > 6 bulan serta hasil uji beda statistik dengan menggunakan chi square pada tingkat kemaknaan 5 %.

Tabel. 5.8 Peradaan *Karnofsky Performance Scale* pada Platinum Resisten (< 6 bulan) dan Platinum Sensitif (> 6 Bulan)

Respon kemoterapi	Kategori	Kelompok		P value
		< 6 bulan	> 6 bulan	
<i>Karnofsky Performance Scale</i> sebelum	80	29	3	0,000
	100	7	27	
	<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>30</b>	
<i>Karnofsky Performance Scale</i> sesudah	80	26	3	0,000
	100	10	27	
	<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>30</b>	

Berdasarkan tabel tersebut pada kelompok < 6 bulan, didapatkan 29 pasien bernilai KPS sebelum 80 dan 7 orang bernilai 100, dan pada kelompok > 6 bulan, 3 orang bernilai KPS 80 dan 27 orang bernilai KPP 100 dengan p value 0,000 dapat diartikan ada perbedaan yang signifikan. Pada KPS sesudah, kelompok < 6 bulan terdapat 26 bernilai KPS bernilai 80 dan sesudah bernilai 100, dengan p value 0,000, dapat diartikan ada perbedaan yang signifikan.

#### 5.4.1. Perbedaan *Karnofsky Performance Scale* pada Platinum Resisten (< 6 bulan)

Berikut adalah perbedaan *Karnofsky Performance Scale* sebelum dan setelah kemoterapi < 6 bulan :

Tabel 5.9 Tabulasi silang respon kemoterapi *Karnofsky Performance Scale* sebelum dan sesudah pada kemoterapi < 6 bulan

Respon kemoterapi	Kategori	<i>Karnofsky Performance Scale</i> sesudah		P value
		80	100	
<i>Karnofsky Performance Scale</i> sebelum	80	19	10	0,629
	100	7	0	
Total		26	10	

Untuk kemoterapi < 6 bulan, menunjukkan ada 10 pasien yang mengalami perubahan dari kondisi sebelumnya KPS bernilai 80 menjadi 100. Sedangkan yang tetap ada 19 pasien. Kemudian yang berubah dari sebelumnya KPS bernilai 100 menjadi 80 ada 7 pasien dan tidak ada pasien yang tetap *Karnofsky Performance Scale* bernilai 100. Pengujian Mc. Nemar menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan dengan diperoleh nilai  $p = 0,629$  ( $p > 0,05$ ).

#### 5.4.1 *Karnofsky Performance Scale* pada Platinum Sensitif (> 6 Bulan)

Berikut adalah perbedaan *Karnofsky Performance Scale* sebelum dan setelah kemoterapi > 6 bulan :

Tabel 5.10 Tabulasi silang respon kemoterapi *Karnofsky Performance Scale* sebelum dan sesudah pada kemoterapi > 6 bulan

Respon kemoterapi	Kategori	<i>Karnofsky Performance Scale</i> sesudah		P value
		80	100	
<i>Karnofsky</i>	80	0	3	1,000
<i>Performance Scale</i>	100	3	24	
sebelum				
Total		3	27	

Untuk kemoterapi > 6 bulan, menunjukkan ada 3 pasien yang mengalami perubahan dari kondisi sebelum bernilai KPS 80 menjadi 100, dan tidak ada pasien yang tetap bernilai 80. Kemudian yang berubah dari sebelumnya KPS 100 menjadi 80 ada 3 pasien dan pasien yang tetap *Karnofsky Performance Scale* bernilai 100 ada 24 pasien. Pengujian Mc. Nemar menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan dengan diperoleh nilai  $p = 1,000$  ( $p < 0,05$ ).

## BAB 6

### PEMBAHASAN

Kanker ovarium merupakan keganasan ketiga terbanyak pada saluran genitalia wanita (WHO, 2014). Kanker ovarium adalah keganasan ginekologi dengan mortalitas tertinggi. Mayoritas pasien dengan kanker epitelial ovarium terdiagnosis dengan stadium lanjut (FIGO stage III atau IV) yang telah menyebar ke pelvis karena pada tingkat awal penyakit ini tidak memberikan keluhan, sehingga diagnosis sulit ditegakkan. Data Insiden Kanker berdasarkan Populasi berdasarkan Usia untuk wanita di Thailand berkisar antara 5,4% hingga 6,2% per 100.000 wanita (Papadimitrou, 2003). Berdasarkan laporan terakhir dari Badan Registrasi Kanker (BRK) Departemen Kesehatan Republik Indonesia tahun 2003 yang diperoleh dari 13 Laboratorium Pusat Patologi Anatomi di seluruh Indonesia menunjukkan bahwa frekuensi relatif kanker ovarium menempati urutan ke-6 diantara 10 tumor tersering menurut tumor primer yang terjadi pada pria dan wanita (841 kasus), dan juga menempati urutan ke-3 dari 10 tumor tersering menurut tumor primer yang terjadi pada wanita di Indonesia (840 kasus) (Anonym,2013). Sedangkan di RSUD dr. Soetomo, pada tahun 2015 diperoleh angka kejadian kanker ovarium sebesar 45% dari seluruh kanker ginekologi di RSUD dr. Soetomo dengan jumlah penderita baru sekitar 3,6% (RSUD dr. Soetomo, 2017).

Pada penelitian ini, mayoritas kanker ovarium epitelial berusia > 50 tahun. Hal tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan Natalia, dkk dalam jurnal *Association of family risk and lifestyle/comorbidities in ovarian cancer patients*, disebutkan bahwa usia lebih dari 50 tahun mengalami mutasi BRCA 1 atau 2x lipat dibandingkan dengan usia kurang dari 50 tahun (Natalia *et al*, 2015). Mutasi pada BRCA1 dan BRCA 2 menyebabkan ketidakstabilan genetik sehingga sel berisiko untuk mengalami perkembangan malignant. Terjadinya inaktivasi pada BRCA1 dan BRCA2 menyebabkan timbulnya gangguan penyembuhan kerusakan sel atau DNA (*repair DNA*) sehingga menyebabkan epitel pada gen yang mutasi dapat berubah

menjadi keganasan (Schorge *et al.*,2008). Semakin bertambahnya umur seorang wanita meyebabkan terperangkapnya fragmen epitel permukaan ovarium pada *cleft* (invaginasi pada permukaan) dan badan inklusi pada kortek ovarium. Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa terdapat hubungan antara frekuensi metaplasia dan neoplasma pada daerah-daerah ovarium yang mengalami invaginasi dan terbentuknya badan inklusi (Busman,2008).

Usia lebih dari 50 tahun potensial untuk terjadinya kanker ovarium, karena setelah usia 50 tahun, wanita sudah menopause. Dan perubahan fisiologis pada geriatri yaitu berkurangan cadangan homeostatik yaitu berkurangnya kapasitas untuk mengatasi stressor akut dari lingkungan, sehingga individu tersebut cenderung untuk terkena penyakit. Courtney-Brooks dkk menyebutkan bahwa usia lebih dari 50 tahun merupakan fenotipe lemah yang rentan terhadap adanya multimorbiditas penyakit.

Terapi utama kanker ovarium epitelial adalah operasi diikuti dengan kemoterapi adjuvant. Tingkat respons terhadap kombinasi lini pertama ini cukup tinggi berkisar 70% - 80%, meskipun didapatkan tingkat respons yang tinggi oleh kemoterapi ini, kekambuhan terjadi pada lebih dari separuh pasien yang memiliki penyakit stadium lanjut dan mengembangkan resistensi terhadap kemoterapi (Ledderman *and* Kristeilet, 2010; Bookman, 2013). Protokol kemoterapi pada kanker ovarium stadium lanjut di RSUD dr Soetomo, terapi kemoterapi lini pertama dapat menggunakan kemoterapi paclitaxel-carboplatin sedangkan pada lini kedua digunakan kemoterapi gemcitabine carboplatin oleh karena ditanggung oleh Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) (Protokol Kmeoterapi RSDS, 2016). Gemcitabine adalah salah satu agen kemoterapi yang paling umum digunakan, banyak penelitian melaporkan aktivitas gemcitabine, baik sendiri atau dalam kombinasi dengan obat lain, dengan profil toksisitas yang dapat diterima pada pasien kanker ovarium epitelial yang diobati sebelumnya. Sebagai agen tunggal, secara keseluruhan RR dapat mencapai 6% sampai 29% (Suprasert *et al.*, 2012; Yoshino *et al.*, 2012).

Faktor risiko kanker ovarium diantaranya adalah paritas, riwayat keluarga, ras, usia, dan indeks massa tubuh. Penelitian yang dilakukan oleh Jhon F, dkk, menunjukkan bahwa nuliparias 1,8 kali berisiko terjadinya kanker ovarium dibandingkan dengan multiparitas (Jhon, Annegers *et al.*,1979; Riman *et al.*, Hankinson *et al.*,1995; Risch *et al.*,1994; Whittemore *et al.*,1992; Salehi *et al.*,2008). Menurut *American Cancer Society* (ACS), sekitar 10 % penderita kanker ovarium ternyata memiliki anggota keluarga yang terkena penyakit yang sama (Hennessy *et al.*, 2009). Perempuan ras putih memiliki insidensi kanker ovarium tertinggi di antara semua kelompok ras dan etnis (Schorge *et al.*,2008; Quirk,1999; Goodman *et al.*,2003). Data lain dari uptodate.com disebutkan angka kanker ovarium berdasarkan usia, terbanyak pada rentang usia  $\geq 70$  tahun sebanyak 47,6-56,7 per 100.000, kemudian rentang usia 60-69 tahun sebanyak 36,2-41,5 per 100.000, dan rentang usia 50-59 tahun sebanyak 21,8-28,3 per 100.000 (uptodate, 2018). Penelitian yang dilakukan oleh *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* tahun 2006 memperoleh hasil bahwa pada wanita dengan IMT di atas 30 atau obesitas memiliki risiko relatif sebesar 1,59 untuk terjadinya kanker ovarium dibandingkan dengan wanita dengan IMT normal (Lahmann,2009).

### **6.1. Respon Klinis Kemoterapi Gemcitabine-Carboplatine pada Penderita Kanker Ovarium Stadium Lanjut**

Didapatkan beberapa jenis histopatologi dari kanker ovarium ini antara lain epitelial tumor dan non epitelial tumor. Epitelial tumor terdiri dari serous tumor, mucinous tumor, endometrioid tumor, clear cell tumor, transitional cell tumor, epitelial-stromal tumor, sedangkan non epitelial tumor terdiri dari sex-cord stromal tumor, germ cell tumor, dan klasifikasi lainnya adalah malignanti, not otherwise specified tumor. Jenis epitelial tersering di RSDS yakni serous. Kanker ovarium 90% berasal dari epitel koelomik atau mesotelium (epitelial ovarian tumor) dan 10% adalah kanker ovarian non epitelial. Pada sebuah penelitian

yang dilakukan oleh William E. Winter III dkk, yang mencoba mengidentifikasi faktor-faktor sebagai prediktor buruknya prognosis pada penderita dengan kanker epitel ovarium stadium lanjut dimana salah satunya adalah jenis histopatologi, mereka menemukan bahwa pada penderita dengan stadium IV kanker epitel ovarium dengan gambaran histopatologi musinus dan *clear cell* memiliki overall survival yang lebih buruk dibandingkan dengan jenis serous. Pada penelitian lainnya oleh Hess V, A'Hern, yang membandingkan kelompok histopatologi musinus yang dibandingkan dengan kelompok lainnya menemukan penurunan progression free survival dan overall survival pada kelompok musinus (Winter *et al.*,2007; Hess *et al.*,2004).

Mayoritas histopatologi kanker ovarium di RSDS adalah berjenis epitelial. Sesuai dengan embriologi dari urogenitalia wanita bahwa lapisan epitelial pada permukaan merupakan *single layer* yang menutupi ovarium yang berkembang dari epitelial coelomic sekitar gonadal ridge dimana uterus, cervix dan tuba fallopii berkembang dari duktus mullerian (paramesonephrons). Hal ini sesuai dengan literatur, disebutkan 95% tipe histologi dari kanker ovarium adalah jenis epitelial dan 75% sub tipe diantaranya adalah berjenis serous (uptodate, 2018). Tipe epitelial ini sering terjadi karena teori “incessant ovulation” mengenai seringnya terjadi ovulasi sehingga terjadi perlukaan dari epitel ovarium, sehingga epitel ovarium cenderung mengalami *trapping* ke dalam suatu zona yang rentan terhadap keganasan, seperti *transition zone* di cerviks (Ernst, 2010).

Epitelial tumor tersebut dapat diklasifikasikan lebih lanjut melalui *grading*. Grading ini sangat penting karena grading histo PA proporsional dalam menentukan prognosis penyakit kanker ovarium ini. Penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Li Tang dkk, dari Sun Yat-Sen Chinese University dengan judul *Clinical characteristics and prognosis of epitelial ovarian cancer in young women*, disebutkan bahwa subtype grading G1 (*Well Differentiated*) memiliki 0,067x lipat 5-years *survival rate* dibandingkan G2 dan G3. Dari penelitian tersebut disebutkan dari total 42 kasus G1, 73% diantaranya memiliki harapan hidup

selama 5 tahun, sedangkan G2 sejumlah 18 kasus, 50% diantaranya memiliki harapan hidup selama 5 tahun, dan 11 kasus pada G3 hanya 365 diantaranya yang memiliki harapan hidup 5 tahun (Li Tang *et al*, 2008). Di RSDS, umumnya penderita datang dengan grade 3 yang merupakan poorly differentiated. Banyak ditemukan pada kanker ovarium epitelial di RSDS karena penderita umumnya datang dengan stage yang “advanced”. Karena kanker ovarium seringnya asimtomatis. Selain itu, pada kanker ovarium epitelial stadium lanjut umumnya terjadi mutasi gen BRCA sehingga menyebabkan poorly differentiated (Schorge *et al*, 2008).

Pada penderita dengan kanker epitel ovarium stadium I-III, pemeriksaan radiologi memiliki keterbatasan. Asites dapat mudah terdeteksi tetapi metastase omental yang besar dapat tidak terlihat pada pemeriksaan CT scan. Nilai *false negatif* pemeriksaan CT scan sebesar 45%. Pada sebuah penelitian yang menyatakan bahwa PET scan memiliki sensitifitas 90% dan spesifisitas 85% dalam mendeteksi kanker ovarium recurrent, dan sepertinya dapat berguna dalam mendiagnosis kanker ovarium recurrent jika hasil Ca 125 mengalami peningkatan (Berek, 2010; Makhija *et al*, 2002; Kurokawa *et al*, 2002; Jung, 2002). Penelitian lain oleh GOG menunjukkan pada kanker ovarium stadium lanjut (stadium 3 dan 4) residu massa mempengaruhi *progression free survival* (PFS). Pasien dengan stadium FIGO II dan IV yang tidak didapatkan residu tumor, residu yang minimal (<1cm), dan yang didapatkan > 1cm memiliki *median* PFS masing-masing 29, 16, dan 13 bulan, *median* Overall survival (OS) adalah 68, 44, 30 bulan (uptodate, 2018).

Pada penelitian ini menggambarkan bahwa pencapaian perbaikan atau perburukan penggunaan kemoterapi lini kedua pada kanker ovarium stadium lanjut haruslah diukur dengan membandingkan kadar Ca-125, ukuran tumor dan KPS. Parameter respon kemoterapi yang pertama dapat dievaluasi melalui penanda tumor yaitu Ca-125. Ca-125 ini merupakan penanda tumor yang diambil dari darah pasien. Peningkatan Ca-125 berguna dalam memprediksi adanya penyakit, tetapi nilainya yang normal kurang sensitif dalam menentukan ada tidaknya

penyakit. Pada sebuah penelitian prospektif menunjukkan nilai prediksi positif sebesar 100% jika nilai Ca 125 yang digunakan  $>35$  U/dl maka penyakit tetap terdeteksi pada penderita yang menjalani operasi *second look* laparotomi. Nilai prediksi negatif yang hanya 56% jika menggunakan nilai Ca 125  $< 35$  U/dL, dan hanya dapat mendeteksi 44% penderita (Berek,2010; Rustin *et al.*,1993).

Pada penelitian ini, respon penanda tumor Ca-125 pasca pemberian kemoterapi lini kedua, Ca-125  $< 35$  U/ml pre dan post kemoterapi  $< 6$  bulan menunjukkan p value 0,289 sedangkan untuk kemoterapi  $> 6$  bulan dengan p value 0,035 menunjukkan hasil yang signifikan. Hal ini dapat diartikan bahwa pemberian kemoterapi lini kedua pada kelompok  $> 6$  bulan dapat memberikan respon perbaikan dari penanda tumor Ca-125 pada kanker ovarium stadium lanjut. Ini menunjukkan bahwa Ca-125 pada kanker ovarium epitelial akan memberikan respon positif (menurunnya progresifitas kanker) pada penggunaan kemoterapi lini kedua Gemcitabine-Carboplatine pada kelompok  $> 6$  bulan. Pada sebagian kasus, Ca-125 ini cenderung untuk tetap ataupun meningkat pasca pemberian kemoterapi. *The Gynecologic Cancer Intergroup* (GCIIG) telah mengembangkan definisi standar progresif Ca 125 yaitu penderita yang mengalami peningkatan Ca 125 sebelum pengobatan yang telah mengalami kadar Ca 125 yang normal, harus menunjukkan peningkatan kadar Ca 125 lebih besar atau sama dengan dua kali batas atas nilai normal pada dua kali pemeriksaan dengan jarak 1 minggu (Berek,2010). Penelitian lain yang dilakukan oleh Alexandre *et al*, dalam jurnal *CA-125 can be part of the tumour evaluation criteria in ovarian cancer trials: experience of the GCIIG CALYPSO trial* pada tahun 2012 menyebutkan bahwa Ca-125 dapat mengimplikasikan adanya suatu progresivitas dari kanker pasca kemoterapi lini kedua (Alexandre, *et al*, 2012)

Peningkatan Ca 125 berguna dalam memprediksi adanya penyakit, tetapi nilainya yang normal kurang sensitif dalam menentukan ada tidaknya penyakit. Pada sebuah penelitian prospektif menunjukkan nilai prediksi positif sebesar 100% jika nilai Ca 125 yang digunakan

>35 U/ml maka penyakit tetap terdeteksi pada penderita yang menjalani operasi *second look* laparotomi. Nilai prediksi negatif yang hanya 56% jika menggunakan nilai Ca 125 < 35 U/mL, dan hanya dapat mendeteksi 44% penderita. Kadar Ca 125 dapat digunakan sebagai *follow up* pada penderita yang sedang menjalani kemoterapi (Berek,2010; Rustin *et al.*,1993).

Selain penanda tumor Ca-125, evaluasi pre dan post pemberian kemoterapi dapat dievaluasi menggunakan *Karnofsky Performance Scale (KPS)*. *The Karnofsky Performance Scale Index* adalah alat penilaian untuk gangguan fungsional untuk membandingkan efektivitas terapi yang berbeda dan untuk menilai prognosis pada masing-masing pasien (Eisenhauera *et al.*,2009). KPS dihitung dengan menggunakan kuesioner yang berisi skala mulai dari nilai 0 (nol) hingga 100. Sebuah nilai yang lebih tinggi berarti pasien lebih mampu melakukan kegiatan sehari-hari (Peus *et al.*,2013). Pada penelitian ini didapatkan bahwa KPS pada kelompok > 6 bulan, didapatkan 3 pasien yang mengalami perbaikan KPS, 3 orang mengalami penurunan KPS dan 24 orang dengan KPS tetap, dengan P value 1,000 yang dapat diartikan tidak signifikan. Begitu pula pada kelompok < 6 bulan, didapatkan 19 pasien dengan KPS tetap, 10 pasien mengalami perbaikan KPS dan 7 lainnya mengalami penurunan KPS. Pada kelompok ini dengan p value 0,629 dapat diartikan tidak signifikan. Dalam hal ini, KPS tidak bermakna pada kedua kelompok. Tidak adanya perubahan skala karnofsky ini, adanya perbaikan maupun penurunan dapat diakibatkan oleh efek samping pemberian kemoterapi yaitu mielosupresif, mual, muntah dan nefrotoksik. Kejadian efek samping inilah yang dapat menyebabkan penurunan dari kualitas hidup pasca kemoterapi sehingga menghasilkan skala karnofsky yang tetap atau cenderung menurun (Rasjidi,2007). Pada evaluasi KPS pada penelitian ini, menunjukkan adanya perubahan yang tidak signifikan antara KPS pre-kemoterapi dan post kemoterapi. Hal ini karena KPS merupakan suatu pengukuran kualitas fungsional yang sangat tergantung pada subyektifitas pasien itu sendiri. Kondisi pasien yang dinamis akibat efek samping pemberian kemoterapi dan faktor lingkungan sehingga dapat

memunculkan penyakit penyerta baru yang dapat menurunkan kualitas hidup seseorang tersebut sangatlah mempengaruhi nilai KPS ini.

Untuk parameter respon kemoterapi selanjutnya adalah ukuran tumor. Ukuran rerata tumor sebelum adalah 14,44 dan rerata ukuran tumor sesudah adalah 9,65 dengan p value 0,000, sehingga dapat diartikan terjadi penurunan ukuran tumor yang signifikan dengan pemberian kemoterapi gemcitabine-carboplatine. Penelitian ini sejalan dengan penelitian sistematik review yang dilakukan oleh Robert dkk, yang menyebutkan bahwa gemcitabine-carboplatine untuk kanker ovarium epitelial rekuren memberikan *complete response* dan memberikan *progression free survival* yang tinggi (Robert, dkk, 2010).

## BAB 7

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1. Kesimpulan

1. Didapatkan tidak ada perbedaan respon yang signifikan pada evaluasi *Karnofsky Performance Score* (KPS) pasca pemberian kemoterapi lini kedua gemcitabine carboplatin terhadap pasien kanker ovarium epitelial yang resisten pemberian kemoterapi lini pertama antara kelompok < 6 bulan dan > 6 bulan.
2. Didapatkan perbedaan respon yang signifikan pada evaluasi ukuran tumor pasien kanker ovarium epitelial yang resisten pemberian kemoterapi lini pertama antar 2 kelompok tersebut.
3. Didapatkan tidak ada perbedaan yang signifikan pada evaluasi Ca-125 pada pemberian kemoterapi Gemcitabine selama < 6 bulan terhadap pasien kanker ovarium epitelial yang resisten pemberian kemoterapi lini pertama. Didapatkan perbedaan yang signifikan pada evaluasi Ca-125 pada pemberian kemoterapi Gemcitabine selama > 6 bulan terhadap pasien kanker ovarium epitelial yang resisten pemberian kemoterapi lini pertama.

#### 7.2. Saran

1. Dalam penelitian ini, respon klinis penggunaan gemcitabin-carboplatin pada kanker ovarium epitelial adalah tinggi. Oleh karena itu terapi standar kanker ovarium epitelial yang resisten terhadap paclitaxel-carboplatin dapat dilanjutkan. Adapun waktu yang signifikan terhadap dosis terapi adalah pemberian terapi selama > 6 bulan
2. Diharapkan evaluasi Ca-125, ukuran tumor dan KPS sebelum dan sesudah pemberian gemcitabin-carboplatin pada kanker ovarium epitelial yang resisten terhadap paclitaxel-carboplatin.

## DAFTAR PUSTAKA

- Alexandre, et al. 2012. *CA-125 can be part of the tumour evaluation criteria in ovarian cancer trials: experience of the GCIG CALYPSO trial*. Elsevier
- Andrijono. 2006. Siklus Sel. In: Aziz, M.F., Andrijono, Saifuddin, A.B., editors. *Onkologi Ginekologi*. 1st Ed. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirodharjdo. p.17-19.
- Annegers SP, Stromm H, David GD, Decker DD, Dockert MB, O'Fallon M. 1979. Incidence and Case-Control Study. *Cancer* 43:723-729.
- Anonym. Ovarian cancer - UK incidence statistics available from [:http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/ovary/incidence/](http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/ovary/incidence/). [Accessed: 10th June 2016].
- American Cancer Society. 2010. *Cancer Facts and Figures 2010*. [Online Available at:<http://documents.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003130-pdf.pdf>] [Accessed: 10th June 2016].
- Bai, L., Zhu, G. 2006. p53: Structure, Function and Therapeutic Applications. *Journal of Cancer Medical Journal*. 2 (4), 141-153.
- Beral, V. 2007. Ovarian Cancer and Hormone Replacement Therapy in The Million Women Study. *Lancet Medical Journal*. 369 (9574), 1703-1710.
- Berek JS, Hacker NF. 2010. Gynecologic Oncology in chapter 11, Epithelial ovarian cancer, 5th edition, Lippincott William&wilkins
- Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. 2002. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advance ovarian carcinoma a during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002: 1248-59.
- Brohet RM, Goldgar DE, Easton DF, et al. 2007. Oral contraceptives and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study: A report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS Collaborating Group. *J Clin Oncol*. 2007;25:3831-3836.
- Busmar, B. 2006. *Kanker Ovarium*; in Aziz, M.F., Andrijono, Saifuddin, A.B., *Buku Acuan Nasional Onkologi*. Edisi pertama. p. 468-527. Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirodihardjo, Jakarta
- Choi, J.H., Wong, A.S.T., Huang, H.F., Leung, P.C. 2007. Gonadotropins and *Ovarian Cancer*, *Endocrine Reviews*, 28 (4), 440-461.
- Colombo, N., Gorp, V.T., Parma, G., et al. (2006). *Ovarian Cancer*. European Institute of Oncology, Division of Gynecology, Italy University Hospitals Leuven, Milan. p.159-179.

- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancev J. 2000. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 45 (2000), 228-247.
- Ernst. 2010. *Ovarian Cancer Development and Metastasis*. American Journal of Pathology: Chicago
- Fauzan, R. 2009. "Gambaran faktor penggunaan kontrasepsi terhadap angka kejadian kanker ovarium di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta berdasarkan pemeriksaan histopatologik tahun 2003-2007" (tesis). Jakarta: Universitas Indonesia.
- Ferlay J.; Shin H.R.; Bray F.; Forman, D., Mathers, C. & Parkin, D.M. 2008. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 21/07/2011.
- Gupta D, Lis CG. 2009. Role of Ca 125 in predicting ovarian cancer survival-a review of the epidemiological literature. *Journal of Ovarian Research*. 2009, 2;13.
- Gondhwiardjo, S. 2005. Disregulasi Proses Proliferasi Sel Kanker. In: The 8<sup>th</sup> Course & Workshop Basic Science in Oncology. Modul A putaran ke-3. Jakarta
- Goodman MT, Howe HL, Tung KH. Incidence of ovarian cancer by race and ethnicity in the United States, 1992-1997. *Cancer* 97: 2676, 2003.
- Gordon J. Rustin S. 2004. Can We Now Agree to Use the Same Definition to Measure Response According to CA-125?. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 22, No 20 (October 15), 2004: pp 4035-4036.
- Hankinson SE, Colditz GA, Hunter D, Willett WC, Stampfer M, Rosner B, Hennekens, Speizer FE. 1995. A prospective Study of Reproductive Factors and Risk of Epithelial Ovarian Cancer. *CANCER* July 15, 1995, volume 76.
- Havrilesky, L.J., Berchuck, A. 2001. *Molecular Alteration in Sporadic Cancer*. In: Havrilesky, L.J., Philadelphia: Lippincott William & Wilkins Publisher.
- Hennesy BT, Coleman RL, Markman M. 2009. Ovarian cancer. *Lancet* 2009; 374: September 29, 2009. 1371-82.
- Hess V, A'Hern R, Nasiri N, et al. 2004. Mucinous epithelial ovarian cancer: A separate entity requiring specific treatment. *J Clin Oncol* 22:1040-1044.
- Jacobus, et al. 2006. *Gemcitabine Plus Carboplatin Compared With Carboplatin in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: An Intergroup Trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG*. *Journal of Clinical Oncology* : Chicago

- Jhon, et al, 1979. *Risk Factor for Ovarian Cancer*. British Journal: Press
- Jung SE, Lee JM, Rha SE, Byun JY, Jung JI, Hahn ST. 2002. CT and MR imaging of ovarian tumors with emphasis on differential diagnosis. *Radiographics* 2002;22:1305-1325
- Karst AM, Drapkin R. 2010. Ovarian Cancer Pathogenesis: A Model in Evolution. Hindawi Publishing Corporation Journal of Oncology Volume 2010, Article ID 932371, 13 pages doi:10.1155/2010/932371
- Kurokawa T, Yoshida Y, Kawahara K, Tsuchida T, Fujibayashi Y, Yonekura Y, et al. 2002. Whole-body PET with FDG is useful for following up an ovarian cancer patient with only rising CA-125 levels within the normal range. *Ann Nucl Med* 2002;16:491-493.
- Lahmann, P.H. 2009. Anthropometric Measures and Epithelial Ovarian Cancer Risk in The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *NCBI Journal*. Vol 19. 1982-1492.
- Larasati, J.K. 2013. Regulasi Siklus Sel . *Cancer Chemoprevention Research Center (CCRC) Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada (UGM)*. Vol 1. 7 – 10
- Lederman JA., Raja FA., Fotopoulou C. et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl.6): 24-32.
- Lee KR, Scully RE. 2000. Mucinous tumours of the ovary: a clinicopathologic study of 196 borderline tumours (of intestinal type) and carcinomas, including with pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg Pathol*. 2000; 24: 1447-1464.
- Levine DA, De Los Santos J, Fleming G, Barakat RR, Markman M, Randal ME. 2010. Ovarian cancer in Handbook for principles and practice of gynecologic oncology .Lipincot williams wilkin.2010; p: 221-235
- Li Tang et al, 2008. Clinical Ovarial Epithelial Cancer. Available from. <http://www.cjcsysu.cn/ENpdf/2008/9/11-TangL-CJC27-9.pdf> diambil pada tanggal 9 Juni 2018
- Makhija S, Howden N, Edwards R, Kelley J, Townsend DW, Meltzer CC. 2002. Positron emission tomography/computed tomography imaging for the detection of recurrent ovarian and fallopian tube carcinoma: a retrospective review. *Gynecol Oncol* 2002;85:53-58.
- Marszalek A, Alran S, Scholl S, Fourchette V, Plancher C, Rosty C, Meyniel JP, VD Margerie, Dorval T, Rocheford`ere A De La, Cottu P, Petrow P, SastreGarrau X, Salmon RJ. 2010. Outcome in Advanced Ovarian Cancer following an Appropriate and Comprehensive Effort at Upfront Cytoreduction: A Twenty-

Year Experience in a Single Cancer Institute. Hindawi Publishing Corporation International Journal of Surgical Oncology.

Natalia, et al. 2015. *Association of family risk and lifestyle/comorbidities in ovarian cancer patients*. British Medical Journal.

National Comprehensive Cancer Network. 2002. *National Comprehensive Cancer Network ovarian cancer*. [Online] Available from: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/ovarian/files/assets/common/downloads/files/ovarian.pdf> [Accessed: 10th June 2016].

O'malley CD, Cress CD, Campleman SL, Leiserowitz GS. 2002. Survival of Californian women with epithelial ovarian cancer, 1994-1996: a population-based study. *Gynecologic Oncology* 91 (2003) 608-615.

*Ovarian Cancer National Alliance: Statistics*. Washington D.C. (Online). Available from: (<http://www.ovariancancer.org/about-ovarian-cancer/statistics>, [Accessed: 10th June 2016])

Ozols, R.F. 2005. *Treatment Goals in Ovarian Cancer*. Division of Medical Science, Fox Chase Cancer Center. Philadelphia, Pennsylvania. p. 5.

Paley PJ. 2001. Ovarian cancer screening: are we making any progress? *Curr Opin Oncol*. 2001;13(5):399-402.

Papadimitriou CA, Fountzilas G, Aravantinos G, Kalofonos C, Mouloupoulos LA, Briassoulis E, Gika D, Dimopoulos MA. 2004. Second-line chemotherapy with gemcitabine and carboplatin in paclitaxel-pretreated, platinum-sensitive ovarian cancer patients. A Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. Jan;92(1):152-9

Prawirahardjo S. 2006. "Buku Acuan Nasional Onkologi". Jakarta

Quirk JT, Natarajan N. 1997. Ovarian cancer incidence in the United States, 1992-1999. *Gyneol Oncol* 97: 519, 2005.

Rasjidi, I. 2010. *Epidemiologi Kanker pada Wanita*. 1st ed. Sagung Seto Jakarta.

Riman T, Dickman PW, Nilsson S, Correia N, Nordlinder N, Magnusson CM, Person IR. 2002. Risk Factors for Invasi Epithelial Ovarian Cancer: Results from a Swedish Case-Control Study. *American Journal of Epidemiology*. Am J Epidemiol Vol. 156, No. 4, 2002. P; 363-373

Risch HA, Marret LD, Howe GR. 2012. Parity, contraception, infertility and the risk of epithelial ovarian cancer. *Amer. J. Epidemiol*. 140, 585-597.

Robin, K.V., Abbas, A., Fausto, N., Aster, J. 2010. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 8th ed, Saunders Elsevier, Philadelphia

RSUD dr. Soetomo. 2017. *Data Pasien Keganasan Ginekologi 2017*. Departemen Obstetri dan Ginekologi. Surabaya

- Salehi F, Dunfield L, Phillips KP, Krewski D, Vanderhyden BC. Risk factors for ovarian cancer : An overview with emphasis on hormonal factors. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 11: 301-321, 2008.
- Schilthuis M, Velden JVD, et al. 2015. Protocol of Gynecologic cancer. Ovarian cancer. 2015; p: 20-31.
- Schorge JO et al. 2008. Epithelial ovarian cancer in *Williams Gynecology*, 1st ed. New York, Mc Graw Hill, 2008,p 716
- Soleman RL Monk BJ, Sood AK, Herzog TJ. Latest research and clinical treatment of advanced-stage epithelial ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013 April; 10(4): 211– 224
- Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, et al. 2010 Gynecologic Cancer Intergroup (GCIIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:750-5.
- Stewart SL Ovarian Cancer Incidence: Current and Comprehensive Statistics. [www.intechopen.com](http://www.intechopen.com)
- Suprasert et al., 2012; Yoshino et al., 2012. *Gemcitabin for second line chemotherapy*. *Cancer Gynecology Journal*.
- Tamar, et al. 2014. *The combination of gemcitabine and carboplatin shows similar efficacy in the treatment of platinum-resistant and platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian cancer patients*. Wolters Kluwer Health : Williams
- Tay, et al. 2006. *First-line gemcitabine and carboplatin in advanced ovarian carcinoma: a phase II study*. *BJOG* : Singapore.
- Triani, et al. 2017. *A retrospective evaluation of activity of gemcitabine/platinum regimens in the treatment of recurrent ovarian cancer*. Houston USA
- Thigpen, Tate. 2006. *The Role of Gemcitabine in First-Line Treatment of Advanced Ovarian Carcinoma*. Elsevier
- Tvassoli, F.A. Devilee, P. 2003. *Tumours of the Ovary and Peritoneum*. Lyon: IARC Press, p.113-202.
- Thomas et al. 2002. *Role of weekly paclitaxel in the treatment of advanced ovarian cancer*. *Journal : Press*
- Uptodate. 2018. *Epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Epidemiology and risk factors*. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- Ushijima K. 2010. Treatment for Recurrent Ovarian Cancer-At First Relapse. *Journal of Oncology*. Volume 2010.
- Van Altena AM , Karim-Kos KE, de Vries E, Kruitwagen RFPM,Massuger LFAG,

- Kiemeney LA. 2012. Trends in therapy and survival of advanced stage epithelial ovarian cancer patients in the Netherlands. *Gynecologic Oncology* 125 (2012) 649–654.
- Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. 2011. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancer in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Amer. J. Epidemiol.* 136, 1184-1203.
- Winter III WE, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozol RFS, Rose PG, Markman M, Armstrong DK, Muggia F, McGuire WP. 2012. Prognostic Factors for Amer. J. *Epidemiol.* 136, 1184-1203.
- WHO, GLOBOCAN, International Agency of Research and Cancer, 2008
- WHO. 2014. Epithelial Ovarian Cancer. Available from [http://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/20/applications/EpithelialOvarian.pdf](http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/applications/EpithelialOvarian.pdf)
- Zhou, B. 2008. Hormone Replacement Therapy and Ovarian Cancer Risk: a Meta-analysis. *Cancer Research United Kingdom.* 108 (3), 641-651.
- Zorn KK, Awtrey CS, Gardner GJ. 2003 Gene expression profiles of serous, endometrioid, and clear cell subtypes of ovarian and endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 88: A90

## Lampiran 1. Etik Penelitian




**KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN  
RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA**

**KETERANGAN KELAIKAN ETIK  
(“ ETHICAL CLEARANCE ”)**

**0193/KEPK/TV/2018**

**KOMITE ETIK RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA TELAH MEMPELAJARI  
SECARA SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, MAKA  
DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN DENGAN JUDUL :**

**“ RESPON KEMOTERAPI LINI KEDUA GEMCITABINE CARBOPLATIN PADA  
PASIE KANKER OVARIUM EPITELIAL YANG RESISTEN TERHADAP  
KEMOTERAPI LINI PERTAMA DI RS Dr SOETOMO PERIODE JANUARI 2015 -  
DESEMBER 2017 ”**

**PENELITI UTAMA : Dr. Brahmana Askandar, dr., Sp. OG(K).**  
**PENELITI LAIN : I. Eccita Rahestyningtyas, dr**  
**UNIT / LEMBAGA / TEMPAT PENELITIAN : RSUD Dr. Soetomo**

**DINYATAKAN LAIK ETIK**

**Berlaku dari : 13/04/2018 s.d 13/04/2019**  
**Surabaya, 13 April 2018**  
**KETUA**



**(Dr. Elfricus Hanindito, dr., Sp.An, KIC,KAP)**  
**NIP. 19511007 197903 1 002**

*\*) Sertifikat ini dinyatakan sah apabila telah mendapatkan stempel asli dari Komite Etik Penelitian Kesehatan*

Lampiran 2. Lembar statistic

**LAMPIRAN OLAH DATA****Frequencies****Frequency Table**

		<b>Kelompok</b>			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	< 6 bulan	36	54.5	54.5	54.5
	> 6 bulan	30	45.5	45.5	100.0
	Total	66	100.0	100.0	

		<b>UKURAN TUMOR</b>			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Membesar	36	54.5	54.5	54.5
	Mengecil	30	45.5	45.5	100.0
	Total	66	100.0	100.0	

**Crosstabs****UKURAN TUMOR \* Kelompok**

			<b>Crosstab</b>		Total
			Kelompok		
			< 6 bulan	> 6 bulan	
UKURAN TUMOR	Membesar	Count	36	27	63
		% within UKURAN TUMOR	57.1%	42.9%	100.0%
	Mengecil	Count	0	3	3
		% within UKURAN TUMOR	.0%	100.0%	100.0%
Total		Count	36	30	66
		% within UKURAN TUMOR	54.5%	45.5%	100.0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	3.771 <sup>a</sup>	1	.052		
Continuity Correction <sup>b</sup>	1.819	1	.177		
Likelihood Ratio	4.903	1	.027		
Fisher's Exact Test				.089	.089
Linear-by-Linear Association	3.714	1	.054		
N of Valid Cases	66				

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.36.

b. Computed only for a 2x2 table

**T-Test****Paired Samples Statistics**

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 Ukuransebelum	14.4467	30	4.54849	.83044
Ukuransesudah	9.6533	30	5.39832	.98559

**Paired Samples Correlations**

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 Ukuransebelum & Ukuransesudah	30	.573	.001

**Paired Samples Test**

	Paired Differences					t	Df
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference			
				Lower	Upper		
Pair 1 Ukuransebelum - Ukuransesudah	4.79333	4.65832	.85049	3.05389	6.53278	5.636	29

Test Statistics<sup>b</sup>

	CA125 SEBELUM (> 6 bulan) & CA125 SESUDAH (> 6 bulan)	CA125 SEBELUM (<= 6 bulan) & CA125 SESUDAH (<= 6 bulan)	KFS SEBELUM (> 6 bulan) & KFS SESUDAH (> 6 bulan)	KFS SEBELUM (<= 6 bulan) & KFS SESUDAH (<= 6 bulan)
N	30	36	30	36
Exact Sig. (2-tailed)	.057 <sup>a</sup>	.289 <sup>a</sup>	1.000 <sup>a</sup>	.629 <sup>a</sup>

a. Binomial distribution used.

b. McNemar Test

CA125 SEBELUM (> 6 bulan) & CA125 SESUDAH (> 6 bulan)

CA125 SEBELUM (> 6 bulan)	CA125 SESUDAH (> 6 bulan)	
	< 35	>= 35
< 35	4	3
>= 35	11	12

CA125 SEBELUM (<= 6 bulan) & CA125 SESUDAH (<= 6 bulan)

CA125 SEBELUM (<= 6 bulan)	CA125 SESUDAH (<= 6 bulan)	
	< 35	>= 35
< 35	8	2
>= 35	6	20

CA125 SEBELUM \* Kelompok

Crosstab

			Kelompok		Total
			< 6 bulan	> 6 bulan	
CA125 SEBELUM	< 35	Count	10	7	17
		% within CA125 SEBELUM	58.8%	41.2%	100.0%
	>= 35	Count	26	23	49
		% within CA125 SEBELUM	53.1%	46.9%	100.0%
Total	Count	36	30	66	
	% within CA125 SEBELUM	54.5%	45.5%	100.0%	

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.169 <sup>a</sup>	1	.681		
Continuity Correction <sup>b</sup>	.017	1	.898		
Likelihood Ratio	.170	1	.680		
Fisher's Exact Test				.781	.451
Linear-by-Linear Association	.166	1	.683		
N of Valid Cases	66				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7.73.

b. Computed only for a 2x2 table

**CA125 SESUDAH \* Kelompok****Crosstab**

			Kelompok		Total
			< 6 bulan	> 6 bulan	
CA125 SESUDAH	< 35	Count	14	15	29
		% within CA125 SESUDAH	48.3%	51.7%	100.0%
	>= 35	Count	22	15	37
		% within CA125 SESUDAH	59.5%	40.5%	100.0%
Total		Count	36	30	66
		% within CA125 SESUDAH	54.5%	45.5%	100.0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.820 <sup>a</sup>	1	.365		
Continuity Correction <sup>b</sup>	.431	1	.511		
Likelihood Ratio	.821	1	.365		
Fisher's Exact Test				.457	.256
Linear-by-Linear Association	.808	1	.369		
N of Valid Cases	66				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 13.18.

b. Computed only for a 2x2 table

**KFS SEBELUM (> 6 bulan) & KFS SESUDAH (> 6**

**bulan)**

KFS SEBELUM (> 6 bulan)	KFS SESUDAH (> 6 bulan)	
	80	100
80	0	3
– 100	3	24

**KFS SEBELUM (<= 6 bulan) & KFS SESUDAH (<= 6**

**bulan)**

KFS SEBELUM (<= 6 bulan)	KFS SESUDAH (<= 6 bulan)	
	80	100
80	19	10
– 100	7	0

**KFS SEBELUM & KFS SESUDAH**

KFS SEBELUM	KFS SESUDAH	
	80	100
80	19	13
– 100	10	24

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	KFS SEBELUM & KFS SESUDAH
N	66
Exact Sig. (2-tailed)	.678 <sup>a</sup>

a. Binomial distribution used.

b. McNemar Test

**KFS SEBELUM \* Kelompok**

Crosstab

			Kelompok		Total
			< 6 bulan	> 6 bulan	
KFS SEBELUM	80	Count	29	3	32
		% within KFS SEBELUM	90.6%	9.4%	100.0%
	100	Count	7	27	34
		% within KFS SEBELUM	20.6%	79.4%	100.0%
Total		Count	36	30	66
		% within KFS SEBELUM	54.5%	45.5%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	32.614 <sup>a</sup>	1	.000		
Continuity Correction <sup>b</sup>	29.850	1	.000		
Likelihood Ratio	36.462	1	.000		
Fisher's Exact Test				.000	.000
Linear-by-Linear Association	32.120	1	.000		
N of Valid Cases	66				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 14.55.

b. Computed only for a 2x2 table

### KFS SESUDAH \* Kelompok

Crosstab

			Kelompok		Total
			< 6 bulan	> 6 bulan	
KFS SESUDAH	80	Count	26	3	29
		% within KFS SESUDAH	89.7%	10.3%	100.0%
	100	Count	10	27	37
		% within KFS SESUDAH	27.0%	73.0%	100.0%
Total		Count	36	30	66
		% within KFS SESUDAH	54.5%	45.5%	100.0%

## Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	25.719 <sup>a</sup>	1	.000		
Continuity Correction <sup>b</sup>	23.255	1	.000		
Likelihood Ratio	28.478	1	.000		
Fisher's Exact Test				.000	.000
Linear-by-Linear Association	25.330	1	.000		
N of Valid Cases	66				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 13.18.

b. Computed only for a 2x2 table