



Artikel Penelitian

## Hubungan Vaskularisasi Doppler Dengan Respon Kemoterapi Neoadjuvan Kanker Serviks Stadium IB<sub>2</sub> Dan IIA<sub>2</sub>

Nindya Rahmadita<sup>1</sup>, Syamel Muhammad<sup>2</sup>, Ardian Riza<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Profesi Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang

<sup>2</sup> Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang

<sup>3</sup> Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang

### ABSTRACT

#### Abstrak

Kanker serviks merupakan pertumbuhan abnormal atau perubahan sel di dinding serviks, yang menduduki urutan ke-4 kanker paling umum terjadi di kalangan wanita dan urutan ke-2 kanker paling umum terjadi pada wanita usia 15–44 tahun di seluruh dunia. Neovaskularisasi merupakan langkah penting dalam penentuan onset dan progresifitas kanker. Kemoterapi neoadjuvan telah dievaluasi sebagai strategi pengobatan pada tahap IB<sub>2</sub> dan IIA<sub>2</sub>. Penggunaan obat kemoterapi lebih efektif pada vaskularisasi yang berdekatan dan teratur sehingga memungkinkan aliran darah ke organ tersebut lebih cepat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan vaskularisasi tumor menggunakan *Spectral Pulse Wave Doppler* dengan respon kemoterapi neoadjuvan pada kanker serviks stadium IB<sub>2</sub> dan IIA<sub>2</sub>. Penelitian ini merupakan studi analitik *cohort* yang dilakukan pada 36 orang pasien kanker serviks stadium IB<sub>2</sub> dan IIA<sub>2</sub>. Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *consecutive sampling*. Data meliputi hasil pemeriksaan ultrasonografi (vaskularisasi dan volume tumor). Data dianalisis menggunakan uji *Chi-square*. Hasil penelitian pada vaskularisasi tumor yang baik dan buruk memiliki respon baik terhadap pemberian kemoterapi neoadjuvan sebanyak 30 orang (83,3%). Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara vaskularisasi tumor menggunakan *Spectral Pulse Wave Doppler* dengan respon kemoterapi neoadjuvan pada kanker serviks stadium IB<sub>2</sub> dan IIA<sub>2</sub>.

**Kata kunci:** vaskularisasi tumor menggunakan *Spectral Pulse Wave Doppler*, respon kemoterapi neoadjuvan, kanker serviks stadium IB<sub>2</sub> dan IIA<sub>2</sub>.

#### Abstract

*Cervical cancer is an abnormal growth or cell changes in the cervical wall, which is the 4<sup>th</sup> rank in the most common cancer among female and the 2<sup>nd</sup> most common cancer in female aged fifteen until forty four years old worldwide. Neovascularization becomes an important step in determining the onset and progressive cancer. Neoadjuvant chemotherapy has been evaluated as a treatment strategy in the stages IB<sub>2</sub> and IIA<sub>2</sub>. The use of chemotherapy drug becomes more effective in adjacent and regular vascularization, and it allows the blood flow to the organs*

*more quickly. This study aims to determine the correlation of tumor vascularization by using Spectral Pulse Wave Doppler with neoadjuvant chemotherapy response to the stages IB<sub>2</sub> and IIA<sub>2</sub> in cervical cancer. This research is a cohort analytic study which involves thirty six of patient with the stages IB<sub>2</sub> and IIA<sub>2</sub>. The sampling is selected by using consecutive sampling technique. The data includes the result of ultrasound examination and were analyzed by using the Chi-square test. The results of the research on good and poor tumor vascularization had a good response to thirty of patient (83.3%) who were given neoadjuvant chemotherapy. There was no significant effect between tumor vascularization using Spectral Pulse Wave Doppler on the response of neoadjuvant chemotherapy to the stages IB<sub>2</sub> and IIA<sub>2</sub> in cervical cancer.*

**Keywords:** tumor vascularisation using Spectral Pulse Wave Doppler, response to neoadjuvant chemotherapy, stage IB<sub>2</sub> and IIA<sub>2</sub> cervical cancer.

#### Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?

Tatalaksana pasien kanker serviks dibedakan berdasarkan klasifikasi *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO).

#### Apa yang ditambahkan pada studi ini?

Pada penelitian ini diberikan kemoterapi neoadjuvan sebagai tatalaksana awal dan melihat hubungan vaskularisasi tumor menggunakan *Spectral Pulse Wave Doppler* dengan respon kemoterapi neoadjuvan pada kanker serviks stadium IB<sub>2</sub> dan IIA<sub>2</sub>.

#### CORRESPONDING AUTHOR

Phone: +6281381742768

E-mail: [nindyarahmadita16@gmail.com](mailto:nindyarahmadita16@gmail.com)

#### ARTICLE INFORMATION

Received: August, 12<sup>th</sup> 2020

Revised: April 2<sup>nd</sup>, 2021

Available online: May 18<sup>th</sup>, 2022

## Pendahuluan

Kanker serviks atau yang dikenal dengan istilah kanker mulut rahim merupakan pertumbuhan abnormal atau perubahan sel di dinding serviks. Kanker serviks menempati urutan ke-4 kanker paling umum terjadi di kalangan wanita dan urutan ke-2 kanker paling umum terjadi pada wanita usia 15–44 tahun di seluruh dunia. Terdapat kisaran 527.624 kasus baru dan 265.672 kematian di seluruh dunia pada tahun 2012. Data insidensi mengenai kanker serviks tahun 2012 menunjukkan benua Asia tercatat sekitar 284.823 kasus baru dan Asia Tenggara menempati posisi ketiga di benua Asia dengan 50.566 kasus, serta Indonesia menempati posisi ke 10 dalam insidensi terjadinya kanker serviks di benua Asia sebesar 17,3% per 100.000 wanita per tahun.<sup>1</sup>

Populasi terjadinya kasus kanker serviks di Sumatra Barat pada tahun 2013 tercatat sebanyak 2.285 kasus dan kasus ini tercatat di posisi ke-8 se-Indonesia.<sup>2</sup> Berdasarkan penelitian mengenai gambaran faktor risiko kejadian kanker serviks di RSUP Dr. M. Djamil Padang menunjukkan peningkatan dari kejadian kanker serviks, dengan 37 kasus pada tahun 2009, 58 kasus pada tahun 2010 dan 2011, 42 kasus pada tahun 2012, 251 kasus pada tahun 2014, 214 kasus pada tahun 2015, 151 kasus pada tahun 2016, serta 287 kasus pada bulan Januari sampai September 2017.<sup>3</sup>

Tatalaksana pasien kanker serviks dibedakan berdasarkan klasifikasi *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO). Pasien kanker serviks stadium IB1 dan IIA dengan besar tumor kecil dari 4 cm diberikan terapi histerektomi radikal dengan limfadenektomi pelvis atau terapi radiasi, adapun untuk pasien dengan stadium IB2 dan IIA dengan besar tumor lebih dari 4 cm dilakukan terapi radiasi dan cisplatin sebagai kemoterapi, histerektomi yang diikuti terapi radiasi adjuvan atau kemoterapi cisplatin yang diberikan setelah histerektomi.<sup>4</sup> Terapi pilihan untuk stadium IIB – IIIB adalah kemoradioterapi dengan tambahan kemoterapi neoadjuvan diikuti dengan tindakan pembedahan atau terapi radiasi. Pasien stadium IVA dapat dilakukan kemoterapi dan eksenterasi pelvis.<sup>5</sup> Penggunaan kemoterapi neoadjuvan dipercaya dapat mengecilkan ukuran tumor, meningkatkan vaskularisasi tumor, mengurangi jumlah sel yang hipoksia, meningkatkan radiosensitifitas terhadap tumor, dan menekan perjalanan metastasis dengan mengeliminasi lesi metastasis.<sup>6</sup> Di sisi lain,

penggunaan kemoterapi neoadjuvan mendapat perhatian karena pada pasien yang tidak respon dengan kemoterapi dapat membuat pengobatan kuratif menjadi tertunda, sehingga penting untuk menemukan penanda yang dapat menentukan pasien mana yang tidak respon terhadap kemoterapi.<sup>7</sup>

Penelitian Sardi pada tahun 1997, dengan metode RCT (*Randomized Clinical Trial*) kemoterapi neoadjuvan pada pasien *IB squamous cell carcinoma*, membandingkan hasil antara pasien yang menggunakan kemoterapi neoadjuvan sebelum pembedahan dengan yang hanya menggunakan pembedahan. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tatalaksana dengan menggunakan kemoterapi neoadjuvan sebelum pembedahan memiliki tingkat penyelesaian operasi yang lebih tinggi pada pasien dengan diameter tumor >4 cm. Hal ini memperlihatkan bahwa penggunaan kemoterapi neoadjuvan secara signifikan dapat memperpanjang kelangsungan hidup dengan mengurangi faktor prognosis patologi yang buruk.<sup>8</sup> Hasil serupa juga didapatkan pada penelitian Loizzi *et al.* tahun 2018, dari 23 pasien yang menggunakan kemoterapi neoadjuvan sebanyak 20 pasien (87%) berespon baik dengan kemoterapi, mendapatkan respon komplit sebesar 17% dan respon parsial 70%, serta yang termasuk penyakit progresif sebesar 9% dan penyakit stabil sebesar 4%.<sup>9</sup> Dari hasil penelitian yang ada, perlu rasanya untuk dilakukan penelitian lebih lanjut untuk membuktikan efektifitas penggunaan kemoterapi neoadjuvan dalam terapi kanker serviks.<sup>10</sup>

Pembentukan pembuluh darah baru atau neovaskularisasi merupakan langkah penting dalam penentuan onset dan progresifitas kanker manusia.<sup>11</sup> Vaskularisasi tumor pada kanker serviks dapat dinilai secara *in vivo* dengan *Transvaginal Colour Doppler* (TVCD).<sup>12</sup> Dalam suatu studi, 97 pasien dengan tumor serviks dapat dievaluasi dengan *3D-Power Doppler Ultrasound* dimana *Vascularization Index* (VI), *Flow Index* (FI), dan *Vascularization Flow Index* (VFI) pasien dengan tumor dapat terdeteksi lebih tinggi secara signifikan daripada serviks yang normal atau serviks yang telah mengalami konisasi sebelumnya. Beberapa penelitian telah berfokus pada perubahan dalam indeks ini sebelum dan selama kemoterapi. Suatu studi dengan 30 pasien kanker serviks dibandingkan dengan 35 wanita

normal, menunjukkan bahwa VI dan VFI secara signifikan lebih tinggi ditemukan pada kelompok kanker serviks, dan pasien menunjukkan penurunan yang signifikan setelah diberikan neoadjuvan kemoterapi. Penggunaan VI ini juga dinilai dalam memprediksi dari respon karsinoma serviks terhadap kemoterapi neoadjuvan.<sup>13</sup> Sebuah penelitian menunjukkan penggunaan obat kemoterapi lebih efektif pada pembuluh darah yang berdekatan dan teratur sehingga memungkinkan aliran darah ke organ tersebut lebih cepat.<sup>14</sup>

## Metode

Jenis penelitian ini adalah studi analitik *cohort* yang meneliti tentang hubungan vaskularisasi tumor menggunakan *Spectral Pulse Wave Doppler* dengan respon kemoterapi neoadjuvan pada kanker serviks stadium IB2 dan IIA2. Variabel independen pada penelitian ini adalah vaskularisasi tumor menggunakan *Spectral Pulse Wave Doppler* dan variabel dependen pada penelitian ini adalah respon kemoterapi neoadjuvan.

Penelitian ini dilakukan di bagian Obstetri dan Ginekologi RSUP Dr. M. Djamil Padang dari bulan Mei 2018 – Maret 2019. Populasi sasaran adalah pasien Kanker Serviks stadium IB2 dan IIA2 di RSUP Dr. M. Djamil Padang yang menjalani kemoterapi neoadjuvan. Pemeriksaan USG Transrektal pada penelitian ini dilakukan oleh dr. Syamel Muhammad Sp. OG (K)-Onk. Pemeriksaan pengukuran volume dan vaskularisasi tumor dilakukan pada pemeriksaan awal ketika pasien datang, lalu pasien menjalani terapi regimen kemoterapi neoadjuvan selama 3 siklus dengan jarak 3 minggu, setelah itu akan dilakukan pengukuran volume dan vaskularisasi tumor kembali untuk dibandingkan dengan hasil pemeriksaan awal.<sup>19</sup> Regimen kemoterapi neoadjuvan yang digunakan adalah obat kemoterapi paclitaxel dan carboplatin. Penelitian ini sudah mendapatkan izin kaji etik dengan No: 22/KEPK/2019 yang dikeluarkan oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Sampel adalah pasien kanker serviks yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi: pasien dengan diagnosis kanker serviks stadium IB2 dan IIA2, yang menjalani kemoterapi neoadjuvan, dan bersedia mengikuti penelitian.

Kriteria eksklusi: pasien tidak dapat dilakukan pemeriksaan USG Transrektal karena hemoroid, nyeri perianal dan stenosis anus, serta tidak dapat dilanjutkan sebagai sampel penelitian (*drop out*).

Besar sampel untuk variabel Doppler sebesar 16,81 dengan menambahkan kemungkinan drop out 10% menjadi 18 untuk masing – masing kelompok, sehingga total sampel adalah 36 orang.<sup>15,16</sup> Pemilihan sampel dilakukan dengan teknik *non-probability sampling* yaitu *consecutive sampling* dari populasi pasien kanker serviks stadium IB2 dan IIA2 di RSUP Dr. M. Djamil Padang yang menjalani kemoterapi neoadjuvan.

Data dianalisis secara statistik berdasarkan variabel yang dinilai menggunakan sistem komputerisasi yaitu analisis univariat dan bivariat. Analisis univariat bertujuan untuk menjelaskan karakteristik masing-masing variabel yang diteliti yaitu usia, stadium, histopatologi, kadar haemoglobin, ukuran tumor, dan volume tumor. Analisis bivariat bertujuan untuk melihat pengaruh antara dua variabel pada penelitian yaitu vaskularisasi tumor menggunakan *Spectral Pulse Wave Doppler* dan respon kemoterapi neoadjuvan. Pada penelitian ini analisis bivariat dilakukan dengan uji statistik *Chi-square* dengan program *Statistical Program for Social Science* (SPSS).

## Hasil

Penelitian ini dilakukan di bagian Obstetri dan Ginekologi RSUP Dr. M. Djamil Padang. Populasi sasaran penelitian ini adalah pasien kanker serviks stadium IB2 dan IIA2 di RSUP Dr. M. Djamil Padang yang menjalani kemoterapi neoadjuvan. Subjek penelitian adalah 36 orang yang telah memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi untuk melakukan penelitian. Subjek penelitian diambil dengan cara *consecutive sampling*.

Vaskularisasi tumor ditentukan menggunakan *Spectral Pulse Wave Doppler*, yaitu dengan ultrasonografi transrektal sebelum menjalani kemoterapi neoadjuvan yang dikategorikan menjadi vaskularisasi baik dan vaskularisasi buruk. Respon kemoterapi neoadjuvan diukur berdasarkan kriteria RECIST 1.1 dimana hasil pengukuran respon kemoterapi neoadjuvan dikategorikan menjadi respon baik dan respon buruk. Data hasil penelitian kemudian diolah secara komputerisasi.

## 1. Distribusi Frekuensi Pasien Kanker Serviks Stadium IB2 dan IIA2 Berdasarkan Vaskularisasi Tumor Menggunakan *Spectral Pulse Wave Doppler*

**Tabel 1.** Distribusi Frekuensi Pasien Kanker Serviks Stadium IB2 Dan IIA2 Berdasarkan Vaskularisasi Tumor Menggunakan *Spectral Pulse Wave Doppler*

Karakteristik	Vaskularisasi	
	Baik n = 18	Buruk n = 18
Usia f (%)		
20-30	0 (0)	0 (0)
> 30-40	4 (11,1)	1 (2,8)
> 40-50	5 (13,9)	8 (22,2)
> 50	9 (25)	9 (25)
Stadium f (%)		
IB2	8 (22,2)	10 (27,8)
IIA2	10 (27,8)	8 (22,2)
Tipe Histopatologi f (%)		
<i>Squamous cell carcinoma</i>	13 (36,1)	13 (36,1)
<i>Adenocarcinoma</i>	3 (8,3)	4 (11,1)
Lainnya	2 (5,6)	1 (2,8)
Kadar Hemoglobin(gr/dl)f(%)		
10-12	13 (36,1)	14 (38,9)
> 12	5 (13,9)	4 (11,1)
Ukuran Tumor (cm) f (%)		
4-6	11 (30,6)	10 (27,8)
> 6	7 (19,4)	8 (22,2)
Volume Tumor (cm <sup>3</sup> )		
Awal		
Mean,	70,72	48,29
Median,	50,49	35,55
SD,	66,71	35,31
Minimum,	16,72	10,38
Maximum	255,02	134,50
Akhir		
Mean,	10,38	22,92
Median,	6,06	5,88
SD,	10,37	54,03
Minimum,	0,93	0,77
Maximum	37,54	235,65

Berdasarkan tabel 1 terlihat distribusi karakteristik pasien pada vaskularisasi tumor yang baik, paling banyak ditemukan pada usia >50 tahun yaitu sebesar 25%, adapun untuk stadiumnya terbanyak pada stadium IIA2 sebanyak 27,8%, untuk tipe histopatologi banyak ditemukan *squamous cell carcinoma* yaitu 36,1%, dengan kadar hemoglobin dominan 10–12 gr/dl sebesar 36,1% , dan ukuran tumor terbanyak ditemukan dengan ukuran 4 – 6 cm yaitu 30,6%, serta terjadi penurunan rata-rata volume tumor dari 70,72 cm<sup>3</sup> menjadi 10,38 cm<sup>3</sup> atau sekitar 74,40%.

Distribusi karakteristik pasien pada vaskularisasi yang buruk, didapatkan paling banyak pada usia >50 tahun yaitu sebesar 25%, untuk stadium kanker terbanyak pada stadium

IB2 yaitu 27,8%, tipe histopatologi terbanyak yaitu *squamous cell carcinoma* sebanyak 38,9%, dengan kadar hemoglobin dominan 10–12 gr/dl sebesar 38,9%, dan ukuran tumor 4–6 cm sebanyak 27,8%, serta terjadi penurunan rata-rata volume tumor dari 48,29 cm<sup>3</sup> menjadi 22,92 cm<sup>3</sup> atau sekitar 35,62%.

## 2. Analisis Hubungan Vaskularisasi Tumor Menggunakan *Spectral Pulse Wave Doppler* dengan Respon Kemoterapi Neoadjuvan pada Pasien Kanker Serviks Stadium IB2 dan IIA2

**Tabel 2.** Hubungan Vaskularisasi Tumor Menggunakan *Spectral Pulse Wave Doppler* Dengan Respon Kemoterapi Neoadjuvan Pada Pasien Kanker Serviks Stadium IB2 Dan IIA2

<i>Spectral Pulse Wave Doppler</i>	Respon kemoterapi neoadjuvan				Total	p value
	Baik		Buruk			
	f	%	f	%		
Vaskularisasi baik	16	88,9	2	11,1	18 (100%)	0,658
Vaskularisasi buruk	14	77,8	4	22,2	18 (100%)	
<b>Total</b>	30	83,3	6	16,7	36 (100%)	

Berdasarkan tabel 2 memperlihatkan hubungan vaskularisasi tumor menggunakan *Spectral Pulse Wave Doppler* dengan respon kemoterapi neoadjuvan. Hasil penelitian yang didapatkan yaitu pada vaskularisasi tumor yang baik akan menunjukkan hasil respon kemoterapi yang baik sebesar 88,9% dan respon kemoterapi yang buruk sebesar 11,1%. Vaskularisasi tumor yang buruk akan menunjukkan hasil respon kemoterapi yang baik sebesar 77,8% dan respon kemoterapi yang buruk sebesar 22,2%. Hasil uji statistik dengan uji *chi square* didapatkan nilai p=0,658, (p>0,05) sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara vaskularisasi tumor dengan respon kemoterapi neoadjuvan.

## Diskusi

Neovaskularisasi merupakan langkah penting dalam penentuan onset dan progresifitas kanker, yang terlibat dalam pertumbuhan tumor, invasi, metastasis dan resistensi kemoterapi. Penilaian vaskularisasi dari tumor dapat menjadi cara dalam memprediksi agresivitas tumor dan bisa menjadi penanda kerentanan terhadap pengobatan antiangiogenik.<sup>17</sup> Dari sebuah penelitian didapatkan penggunaan obat kemoterapi lebih efektif pada pembuluh darah

yang berdekatan dan teratur sehingga memungkinkan aliran darah ke organ tersebut lebih cepat.<sup>14</sup> Beberapa penelitian didapatkan bahwa angiogenesis merupakan faktor prognostik independen pada kanker serviks dan berfungsi dalam memprediksi kekambuhan.<sup>18</sup> Tumor dengan konsistensi padat dalam berkembang memerlukan vaskular baru untuk menyuplai darahnya. Vaskularisasi ini atau yang dikenal dengan neovaskularisasi berasal dari jaringan pembuluh darah normal yang sudah terbentuk sebelumnya melalui proses angiogenesis, namun neovaskularisasi ini bisa terbentuk lebih lambat jika dibandingkan dengan progresivitas atau pertumbuhan tumor itu sendiri sehingga vaskularisasi yang baru tidak dapat memenuhi kebutuhan oksigenasi dan nutrisi dari sel tersebut dan mengakibatkan terjadinya hipoksia. Oleh karena itu didapatkan bahwa, vaskularisasi yang baik akan memiliki respon yang lebih baik untuk kemoradiasi dibandingkan tumor dengan vaskularisasi yang buruk atau minimal.<sup>19</sup>

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan pada 36 pasien kanker serviks stadium IB2 dan IIA2 yang menjalani kemoterapi neoadjuvan menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara vaskularisasi tumor dengan respon kemoterapi neoadjuvan ( $p = 0,658$ ). Hasil dari penelitian ini didapatkan bahwa pada vaskularisasi tumor yang baik dan buruk sama-sama memberikan respon terapi yang baik setelah diberikan kemoterapi neoadjuvan. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Muhammad *et al.* pada tahun 2017 didapatkan dari 58 pasien dengan kanker serviks, 46 pasien memiliki respon klinis baik setelah diberikannya terapi radiasi dengan pembagian pasien dengan vaskularisasi baik sebanyak 27 pasien (58,7) dan pasien dengan vaskularisasi buruk sebanyak 19 pasien (41,3%).<sup>19</sup> Berdasarkan hasil penelitian Mangla dan Singla (2015), dari 56 pasien kanker serviks, didapatkan 58% pasien memiliki respon komplit, 32% pasien memiliki respon parsial dan 10% pasien tidak memiliki respon. Dari hasil tersebut terlihat bahwa nilai *Resistive Index* (RI) dan *Pulsatility Index* (PI) secara signifikan meningkat pada pasien dengan respon komplit sedangkan pada pasien dengan respon parsial kurang signifikan dan pada pasien yang tidak memiliki respon tidak terdapat perubahan nilai PI dan RI.<sup>12</sup> Pada penelitian Greco

*et al.* dari 14 pasien, terjadi peningkatan RI dan PI pada 10 pasien yang memiliki respon baik terhadap kemoterapi, adapun 4 pasien lainnya yang memiliki respon buruk tidak ditemukan perbedaan nilai RI dan PI setelah pemberian kemoterapi.<sup>20</sup>

Penelitian Zhu *et al.* dalam melihat respon *Pre-operative Radiochemotherapy* (PRCT) pada vaskularisasi tumor menggunakan biomarker VEGF dan HIF-1 $\alpha$  didapatkan nilai VEGF dan HIF-1 $\alpha$  sebelum PRCT secara signifikan lebih tinggi daripada setelah PRCT. Hasil dari penelitian ini juga didapatkan dari 43 pasien kanker serviks stadium IB2 dan IIA2 sebanyak 35 pasien memiliki respon terapi yang baik (81,39%) yang terdiri dari 5 pasien dengan respon komplit ditemukan nilai VEGF dan HIF-1 $\alpha$  negatif dan 30 pasien dengan respon parsial ditemukan nilai VEGF dan HIF-1 $\alpha$  70% dan 63,33% setelah PRCT.<sup>21</sup> Berdasarkan penelitian Chen *et al.* dari 12 pasien yang memiliki respon baik pada kemoterapi neoadjuvan terjadi penurunan ukuran tumor dari  $21,33 \pm 2,8$  cm<sup>2</sup> menjadi  $5,71 \pm 1,57$  cm<sup>2</sup>, dan ditemukan adanya penurunan *Power Doppler Vascularity Index* (PDVI) sebelum pemberian kemoterapi neoadjuvan  $12,28 \pm 7,06\%$  menjadi  $9,3 \pm 5,4\%$  setelah pemberian kemoterapi neoadjuvan dibandingkan dengan pasien yang tidak respon terhadap kemoterapi neoadjuvan didapatkan nilai PDVI yang tinggi.<sup>22</sup>

Pada penelitian ini meskipun tidak terdapat hubungan yang bermakna antara vaskularisasi tumor dengan respon kemoterapi neoadjuvan, tetapi didapatkan penurunan rata – rata volume tumor yang signifikan pada vaskularisasi tumor yang baik dari 70,72 cm<sup>3</sup> menjadi 10,38 cm<sup>3</sup> atau sekitar 74,40%, adapun untuk vaskularisasi yang buruk didapatkan penurunan rata – rata volume tumor dari 48,29 cm<sup>3</sup> menjadi 22,92 cm<sup>3</sup> atau sekitar 35,62%. Berdasarkan penelitian ini juga didapatkan dua pasien dengan vaskularisasi baik namun memiliki respon terapi yang buruk, hal ini bisa disebabkan karena pada satu pasien memiliki tipe histopatologi *adenocarcinoma* yang memiliki prognosis yang lebih buruk dikarenakan memiliki sifat kurang sensitif terhadap terapi serta sering dihubungkan dengan metastasis penyakit sebelumnya.<sup>23</sup> Satu pasien lain tidak dipengaruhi oleh faktor – faktor yang ada, penurunan respon terapi bisa disebabkan karena neovaskularisasi tumor itu sendiri. Neovaskularisasi dapat

mengurangi pengiriman obat ke tumor, hal ini terjadi karena secara struktur dan fungsinya, neovaskularisasi bersifat abnormal dan *immature* serta mudah pecah. Tidak seperti pembuluh darah yang normal, neovaskularisasi memiliki diameter yang lebih kecil, kepadatan vaskuler yang berbeda, permeabilitas terhadap molekul besar yang tinggi serta tekanan mikrovaskuler dan intersisial yang sama, hal ini menyebabkan terjadinya perbedaan tekanan dalam aliran darah tumor yang dapat menyebabkan hipoksia serta gangguan pasokan darah ke sel target. Hal inilah yang dapat mengganggu pengiriman obat terapeutik dan membuat sel – sel tumor resisten terhadap pengobatan.<sup>24</sup>

Penggunaan obat kemoterapi yang sudah baik juga dapat meningkatkan hasil kemoterapi neoadjuvan. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Santoso dan Askandar didapatkan perbedaan yang bermakna terhadap keberhasilan operabilitas pada pasien kanker serviks dengan tipe histopatologi *squamous cell carcinoma* yang diberikan kemoterapi paclitaxel dan carboplatin dengan pemberian kemoterapi cisplatin, vincristine, dan bleomycin. Hasil dari penelitian ini menunjukkan pemberian kemoterapi paclitaxel dan carboplatin memberikan keberhasilan operabilitas sebesar 22,4%, sedangkan pemberian kemoterapi cisplatin, vincristine, dan bleomycin memberikan tingkat keberhasilan sebesar 14,6%. Keberhasilan kombinasi paclitaxel dan carboplatin ini disebabkan karena memiliki aktivitas sitotoksik yang tinggi sebagai agen tunggal.<sup>25</sup> Carboplatin dikenal memiliki efek samping yang lebih ringan daripada cisplatin. Efek samping yang paling umum terjadi dengan pemberian kemoterapi cisplatin adalah ototoksitas (23-50%), neuropati perifer (60%), mielosupresi (<5%), dan nefrotoksitas (20-41%), sedangkan efek samping yang paling umum terjadi dengan pemberian kemoterapi carboplatin adalah mielosupresi (20-90%), neurotoksisitas dengan kasus yang jarang (6%) dan nefrotoksitas (biasanya dilaporkan pada pasien dengan fungsi ginjal yang terganggu).<sup>26</sup>

### Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini didapatkan kesimpulan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara vaskularisasi tumor menggunakan *Spectral Pulse Wave Doppler*

dengan respon kemoterapi neoadjuvan pada kanker serviks stadium IB2 dan IIA2.

### Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih peneliti sampaikan kepada kepada semua pihak atas bimbingan, arahan, serta motivasi yang diberikan pada penelitian ini. Serta ucapan terimakasih kepada pihak RSUP Dr. M. Djamil Padang, tanpa kerjasamanya penelitian ini mungkin tidak akan terlaksana dengan baik.

### Daftar Pustaka

1. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Alberto G, Serrano B, Mena M, Gómez D, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases Report. ICO/IARC HPV Information Centre; 2017.
2. Kementerian Kesehatan RI. Situasi Penyakit Kanker. Riset Kesehatan Dasar. 2015.
3. Yanti YN. Gambaran Faktor Resiko Kejadian Kanker Serviks di RSUP Dr. M. Djamil Padang. Jurnal Kesehatan Andalas. 2018;3(1):1–17.
4. Deverakonda A, Gupta N. Diagnosis and treatment of cervical cancer: a review. J Nurs Heal Sci. 2016;2(3):1–11.
5. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(4):72–83.
6. Lapresa M, Parma G, Portuesi R, Colombo N. Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer: An update. Expert Rev Anticancer Ther. 2015;15(10):1171–81.
7. González-Martín A, González-Cortijo L, Carballo N, García JF, Lapuente F, Rojo A, et al. The current role of neoadjuvant chemotherapy in the management of cervical carcinoma. Gynecol Oncol. 2008;110:36–40.
8. Sardi JE, Giaroli A, Sananes C, Ferreira M, Soderini A, Bermudez A, et al. Long-Term Follow-up of the First Randomized Trial Using Neoadjuvant Chemotherapy in Stage Ib Squamous Carcinoma of the Cervix: The Final Results. Gynecol Oncol. 1997;67:61–9.
9. Loizzi V, Vecchio V Del, Crupano FM, Minicucci V, Fumarulo V V, Resta L, et al. A phase II study: dose-dense carboplatin and paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer A phase II study: dose-dense carboplatin and paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer. J Chemother. 2018;30(4):247–52.
10. Iwata T, Miyauchi A, Suga Y, Nishio H, Nakamura M, Ohno A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer. Chinese J Cancer Res. 2016;28(2):235–40.
11. Alldredge JK, Tewari KS. Clinical Trials of Antiangiogenesis Therapy in Recurrent/Persistent and Metastatic Cervical Cancer. Oncologist. 2016;21(5):576–85.
12. Mangla M, Singla D. Transvaginal colour Doppler ultrasound in predicting response to chemoradiation in patients with carcinoma of the cervix. South African J Gynaecol Oncol. 2015;7(2):68–71.

13. Belitsos P, Papoutsis D, Rodolakis A, Mesogitis S, Antsaklis A. Three-dimensional power Doppler ultrasound for the study of cervical cancer and precancerous lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(5):576–81.
14. Onofrio AD, Gandolfi A. Chemotherapy of vascularised tumours: Role of vessel density and the effect of vascular "pruning". *J Theor Biol.* 2010;264(2):253.
15. Dahlan MS. Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan. Edisi 3. Vol. 3, Salemba Medika. 2010. 46-60 p.
16. Qin J, Cheng X, Chen X, Zhang X, Lu W, Xie X. Value of three-dimensional power Doppler to predict clinical and histological response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical carcinoma. *Ultrasound Obs Gynecol.* 2012;39(1):226–34.
17. Testa AC, Ferrandina G, Distefano M, Fruscella E, Mansueto D, Basso D, et al. Color Doppler velocimetry and three-dimensional color power angiography of cervical carcinoma. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24(4):445–52.
18. Dodampahala SH, Jayakody SN, Gunathilake WCC, Rahubaddha AN, Dodampahala SK. Transvaginal Color Doppler in the Assessment of Cervical Carcinoma and Pre-Cancer : Evidence from a Case Control Study Using Colour Doppler Ultrasonography Pulsatility Index of Uterine Vasculature. *Sci Res Publ.* 2016;4(3):93–9.
19. Muhammad S, Suardi D, Tobing MDL. Hubungan gambaran spektral pulse wave doppler dengan respon klinis terapi radiasi eksternal pada kanker serviks stadium IIB-IVA. *Maj Kedokt Andalas.* 2018;41(1):10–21.
20. Greco P, Cormio G, Vimercati A, Nacci G, Vagno G Di, Loverro G, et al. Transvarrinal color Doppler ultrasound for monitoring the response to neoadjuvant chemotherapy in advanced cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1997;76(2):169–72.
21. Zhu P, Ou Y, Dong Y, Xu P, Yuan L. Expression of VEGF and HIF-1 $\alpha$  in locally advanced cervical cancer: potential biomarkers for predicting preoperative radiochemotherapy sensitivity and prognosis. *Onco Targets Ther.* 2016;9:3031–7.
22. Chen C-A, Cheng W-F, Lee C-N, Su Y-N, Hsieh C-Y, Hsieh F-J. Power Doppler vascularity index for predicting the response of neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83:591–7.
23. Couvreur K, Naert E, Jaeghere E De, Tummers P, Makar A, Visschere P De, et al. Neo-adjuvant treatment of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix results in significantly different pathological complete response rates. 2018;1–10.
24. Nishida N, Yano H, Nishida T, Kamura T, Kojiro M. Angiogenesis in cancer. *Vasc Health Risk Manag.* 2006;2(3):213–9.
25. Santoso C, Askandar B. Keberhasilan Kemoterapi Neoajuvan Cisplatin-Vincristine-Bleomycin dan Paclitaxel-. *Maj Obstet Ginekol.* 2011;19(3):1–11.
26. Panici PB, Innocenza P, Claudia M, et al. Dose-Dense Neoadjuvant Chemotherapy plus Radical Surgery in Locally Advanced Cervical Cancer : A Phase II Study. 2015;103–10.