

TESIS
PERBANDINGAN DWI-ADC VALUE MRI 3.0 TESLA
BERDASARKAN TIPE HISTOPATOLOGI PADA PENDERITA
KANKER SERVIKS UTERI PRETERAPI

COMPARISON OF DWI-ADC VALUE ON MRI 3.0 TESLA
IN DIFFERENTIATING HISTOPHATOLOGICAL TYPE OF CERVICAL
UTERINE CANCER BEFORE TREATMENT

Maya Fane Memah



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)

PROGRAM STUDI ILMU RADIOLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

**PERBANDINGAN DWI-ADC VALUE MRI 3.0 TESLA
BERDASARKAN TIPE HISTOPATOLOGI PADA PENDERITA
KANKER SERVIKS UTERI PRETERAPI**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1

Program Studi Ilmu Radiologi

Disusun dan Diajukan Oleh

MAYA FANE MEMAH

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)

PROGRAM STUDI ILMU RADIOLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR**PERBANDINGAN DWI-ADC VALUE MRI 3.0 TESLA BERDASARKAN
TIPE HISTOPATOLOGI PADA PENDERITA KANKER SERVIKS UTERI
PRETERAPI**

Disusun dan diajukan oleh :

Maya Fane Memah

Nomor Pokok : C125191005

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Pendidikan
Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 28 Februari 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama

Dr. dr. Mirna Muis, Sp.Rad (K)
NIP. 19710908 200212 2 002

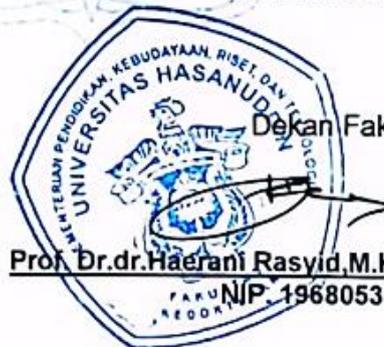
Pembimbing Pendamping

Dr. dr. Shofiyah Latief, M.Kes., Sp.Rad (K)
NIP. 19820525 200812 2 002

Ketua Program Studi

dr. Rafikah Rauf, M.Kes., Sp.Rad (K)
NIP. 19820525 200812 2 001

Dekan Fakultas



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. Maya Fane Memah
NIM : C125191005
Program Studi : Ilmu Radiologi
Jenjang : S2/PPDS-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul **“Perbandingan DWI-ADC Value MRI 3.0 Tesla Berdasarkan Tipe Histopatologi Pada Penderita Kanker Serviks Uteri Preterapi”** adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari, karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi

Makassar, Mei 2023

Yang Menyatakan



dr. Maya Fane Memah

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur saya panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Kuasa atas berkah, rahmat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir ini yang berjudul “PERBANDINGAN DWI-ADC VALUE MRI 3.0 TESLA BERDASARKAN TIPE HISTOPATOLOGI PADA PENDERITA KANKER SERVIKS UTERI PRETERAPI”. Karya akhir ini disusun sebagai tugas akhir dalam Program Studi Dokter Spesialis-1 (Sp-1) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya menyadari bahwa penyusunan karya akhir ini masih sangat jauh dari sempurna, sehingga dengan segala kerendahan hati, saya mengharapkan kritik, dan saran dari semua pihak. Banyak kendala yang dihadapi dalam rangka penyusunan karya akhir ini, namun berkat bantuan sebagai pihak, maka karya akhir ini dapat juga selesai pada waktunya.

Pada kesempatan ini pula saya ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada :

1. Dr. dr. Mirna Muis, Sp.Rad (K) selaku Ketua Komisi Penasehat
2. Dr. dr. Shofiyah Latief, M.Kes, Sp.Rad (K) selaku Sekertaris Komisi Penasehat
3. Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM selaku Anggota Komisi Penasehat
4. Dr. dr. Nugraha Utama Pelupessy, Sp.OG (K) selaku Anggota Komisi Penasehat
5. Prof. Dr. dr. Bachtiar Murtala, Sp.Rad (K) selaku Anggota Komisi Penasehat

Atas segala arahan, bimbingan, dan bantuan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan, pelaksanaan selama penelitian, hingga penyusunan dan penulisan sampai dengan selesainya karya akhir ini. Serta ucapan terima kasih atas segala arahan, nasehat, dan bimbingan yang telah diberikan selama saya menjalani pendidikan di Departemen Radiologi FK Unhas ini.

Pada kesempatan ini pula saya ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan saya kepada :

1. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Ketua TKP-PPDS FK UNHAS, Ketua Konsentrasi PPDS Terpadu FK UNHAS dan Direktur Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu di Bagian Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makasar.

2. dr. Sri Asriyani, Sp.Rad (K), M.Med.Ed selaku Kepala Bagian Departemen Radiologi Universitas Hasanuddin, dr. Rafikah Rauf, M.Kes., Sp.Rad (K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Radiologi Universitas Hasanuddin dan Kepala Instalasi RSPTN Universitas Hasanuddin, dr.Eny Sanre, Sp.Rad (K) selaku Kepala Instalasi Radiologi RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo, Prof. Dr. dr. Bachtiar Murtala, Sp.Rad (K), Prof. Dr.dr. Muhammad Ilyas, Sp.Rad. (K), dr. Nurlaily Idris, Sp.Rad (K), dr. Luthfy Attamimi, Sp.Rad, dr. Nikmatia Latief, Sp.Rad (K), Dr. dr. Mirna Muis, Sp.Rad (K), dr. Dario Nelwan, Sp.Rad (K), dr. Rosdiana, M.Kes, Sp.Rad, dr. Rafika Rauf, Sp.Rad (K), dr. Sri Muliati, Sp.Rad, Dr. dr. Shofiyah Latief, Sp.Rad (K), dr. Erlin Sjahril, Sp.Rad (K), dr. Suciati Damopolii, Sp.Rad (K), M.Kes, dr. St. Nasrah Aziz, Sp.Rad, dr. Isdiana Kaelan, Sp.Rad, dr. Arfiana Besse, Sp.Rad (K), dr. M. Abduh, Sp.Rad, dr. Taufiqqulhidayat, Sp.Rad, dr. Alia Amalia, Sp.Rad, dan dr. Nur Amelia Bachtiar, MPH, Sp.Rad, serta seluruh pembimbing dan dosen luar biasa dalam lingkup Bagian Radiologi FK-UNHAS atas arahan dan bimbingan selama saya menjalani pendidikan.
3. Direksi beserta seluruh staf RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RSUPTN Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada kami dalam menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
4. Para staf Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, staf Administrasi Bagian Radiologi FK UNHAS, dan Radiografer Bagian Radiologi RS dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar atas bantuan dan kerjasamanya.
5. Suami saya dr. Ronald Simbar, anak saya Amariel Agatha Simbar atas segala cinta, pengorbanan, pengertian, dorongan semangat, serta doa tulus yang selama ini telah mengiringi perjalanan saya dalam menjalani pendidikan.
6. Kedua orang tua saya Dolfi Memah dan Meyti M. Mamuaja, mertua saya Sinyo Simbar (alm) dan Elsyse Walintukan (alm), kakak saya Grace Memah yang sangat saya cintai dan hormati yang dengan tulus ikhlas dan penuh kasih sayang memberikan semangat, doa dan dukungan moril maupun materil.
7. Teman PPDS angkatan Juli 2019 (Irma Yani Umar, M. Arfandi AR, Anastasia Marcella, Wahyuni Indayani Bahrul, Nola Tiorisman, Andi Hernaningsih, Muhammad Arda Bili, Alvia Novita Badjeber, Muhammad Irfansyah) serta seluruh teman PPDS Radiologi lainnya yang telah banyak memberikan bantuan materi, motivasi dan dukungan kepada saya dan keluarga selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.

8. Kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah memberikan dukungan, bantuan dan doanya. Saya ucapkan banyak terima kasih.

Melalui kesempatan ini pula perkenankan saya mengucapkan mohon maaf sebesar-besarnya atas segala kesalahan dan kekhilafan saya baik disengaja maupun tidak kepada semua pihak selama menjalani pendidikan ini.

Saya berharap semoga karya akhir ini bermanfaat bagi kita semua dan dapat memberikan sumbangan bagi perkembangan Ilmu Radiologi di masa yang akan datang. Semoga Tuhan Yang Maha Kuasa senantiasa melimpahkan Rahmat dan karunia-Nya serta membalas budi baik kepada semua pihak yang telah memberikan dukungannya

Makassar, Mei 2023

Maya Fane Memah

ABSTRAK

MAYA FANE MEMAH. *Perbandingan DWI-ADC value MRI 3.0 Tesla Berdasarkan Tipe Histopatologi pada Penderita Kanker Serviks Uteri Preterapi (dibimbing oleh Mirna Muis dan Shofiyah Latief).*

Kanker serviks menjadi kanker terbanyak keempat pada wanita di seluruh dunia. Saat ini, *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) sudah banyak digunakan untuk pemeriksaan kanker serviks. Salah satu sekuen modalitas MRI yang berperan dalam penilaian tumor adalah gambaran *Diffusion Weighted Image* (DWI) dan *Apparent Diffusion Coefficient* (ADC) yang dapat memberikan data yang meyakinkan untuk diagnosis kanker serviks dan pemilihan strategi terapi yang optimal. Penelitian ini bertujuan menilai perbedaan DWI-ADC value MRI 3.0 Tesla berdasarkan tipe histopatologi kanker serviks uteri preterapi. Penelitian ini dilaksanakan di Departemen Radiologi RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dari Januari 2021 sampai Desember 2022. Penelitian ini adalah penelitian retrospektif dengan menggunakan seluruh data yang tersimpan pada *workstation* MRI. Analisis data statistik berupa analisis unvariat dan analisis bivariat dengan pengujian *t independent* dan analisis ROC. Sampel penelitian yang masuk kriteria inklusi sebanyak 31 sampel. Berdasarkan hasil uji *t independent*, terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik pada DWI-ADC value berdasarkan tipe histopatologi kanker serviks *squamous cell carcinoma* (SCC) dan *adenocarcinoma* ($p < 0,001$). Rerata DWI-ADC value pada tipe histopatologi kanker serviks *adenocarcinoma* lebih tinggi ($1,104 \pm 0,213 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{detik}$) dibandingkan dengan *squamous cell carcinoma* ($0,669 \pm 0,117 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{detik}$). Penelitian ini menyimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna secara statistik pada DWI-ADC value berdasarkan tipe histopatologi kanker serviks. Nilai DWI-ADC pada tipe histopatologi *adenocarcinoma* lebih tinggi dibandingkan dengan SCC.

Kata kunci: MRI, DWI-ADC value, kanker serviks uteri, SCC, *adenocarcinoma*



ABSTRACT

MAYA FANE MEMAH. *Comparison of DWI-ADC Value on MRI 3.0 Tesla in Differentiating Histopathological Type of Cervical Uterine Cancer before Treatment* (Supervised by Mirna Muis and Shofiyah Latief).

Cervical cancer is the fourth most common cancer in women worldwide. Currently, magnetic resonance image (MRI) has been widely used for screening of cervical cancer. One of the MRI sequences that plays a role in tumor assessment is Diffusion Weighted Image (DWI) and Apparent Diffusion Coefficient (ADC), which can provide reliable data for the diagnosis of cervical cancer and contribute in selection of optimal therapeutic strategies. This study aims to assess performance of DWI-ADC value on MRI 3.0 Tesla in differentiating histopathological type of cervical uterine cancer before treatment. This research was conducted at Department of Radiology at RSUD dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar from January 2021 to December 2022. This research was a retrospective study using images on the MRI workstation. Statistical data analysis including univariate analysis bivariate analysis with independent t test and ROC analysis, 31 samples were included in the inclusion criteria. Based on the results of independent t test, there is a statistically significant difference between DWI-ADC value of cervical squamous cell carcinoma (SCC) cancer and adenocarcinoma ($p < 0.001$). The mean DWI-ADC value for the histopathological type of cervical adenocarcinoma cancer is higher ($1.104 \pm 0.213 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$) compared to squamous cell carcinoma ($0.669 \pm 0.117 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$). In conclusion, there is a statistically significant difference in DWI-ADC value based on the histopathological type of cervical cancer. The DWI-ADC value for the histopathological type of adenocarcinoma is higher than that of SCC.

Keywords: MRI, DWI-ADC value, cervical cancer, SCC, adenocarcinoma



DAFTAR ISI

KARYA AKHIR	i
LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xviii
DAFTAR LAMPIRAN	xx
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
I.1. Latar Belakang Masalah.....	1
I.2. Rumusan Masalah.....	4
I.3. Tujuan Penelitian	4
I.3.1. Tujuan Umum	4
I.3.2. Tujuan Khusus	4
I.4. Hipotesis Penelitian	4
I.5. Manfaat Penelitian	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	6
II.1. Anatomi.....	6
II.1.1. Anatomi Serviks dan Struktur Sekitar	6
II.1.2. Parametrium.....	8
II.1.3. Uterus.....	8
II.1.4. Kelenjar getah bening.....	9
II.1.5. Vagina.....	10

	II.1.6.	Vesica urinaria dan rectum.....	11
II.2.		Kanker Serviks Uteri.....	12
	II.2.1.	Pengertian	12
	II.2.2.	Epidemiologi.....	12
	II.2.3.	Faktor Risiko.....	13
	II.2.4.	Etiologi.....	14
	II.2.4	Patogenesis dan Patofisiologi	15
	II.2.5	Histopatologi.....	19
	II.2.6	Klasifikasi/Stadium.....	26
	II.2.7	Tatalaksana Berdasarkan Stadium	31
II.3		Pemeriksaan Radiologi.....	35
II.4		MRI pada Kanker Serviks	43
II.5		DWI - ADC Kanker Serviks Uteri.....	47
II.6		Penelitian Terkait	53
BAB III. KERANGKA PENELITIAN.....			55
III.1		Kerangka Teori	55
III.2		Kerangka Konsep.....	56
BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN.....			57
IV.1.		Definisi Penelitian.....	57
IV.2.		Tempat dan Waktu Penelitian	57
IV.3.		Populasi Penelitian.....	57
IV.4.		Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	57
IV.5.		Perkiraan Besar Sampel	58
IV.6.		Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	58
	IV.6.1.	Kriteria Inklusi.....	58
	IV.6.2.	Kriteria Eksklusi	59
IV.7.		Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	59
	IV.7.1	Identifikasi variabel	59
	IV.7.2.	Klasifikasi variabel	59
IV.8.		Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	60
IV.9.		Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	61

IV.10.	Cara Kerja	61
IV.10.1.	Alat dan Bahan.....	61
IV.10.2.	Prosedur Kerja.....	61
IV.10.3.	Validasi	63
IV.11.	Pengolahan dan Analisis Data	63
IV.12.	Alur Penelitian	65
BAB V.	HASIL PENELITIAN	66
BAB VI.	PEMBAHASAN.....	71
BAB VII.	KESIMPULAN DAN SARAN	77
DAFTAR PUSTAKA		78
LAMPIRAN.....		83

DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
1.	Stadium Karsinoma Serviks (FIGO 2018 dan TNM AJCC Versi 9)	27
2.	Perbandingan DWI-ADC value berdasarkan tipe histopatologi kanker serviks	67
3.	Perbandingan DWI-ADC value berdasarkan nekrosis dan ukuran tumor	68
4.	Hasil pengujian ROC curve penilaian DWI-ADC value dalam memprediksi tipe histopatologi kanker serviks	69

DAFTAR GAMBAR

Nomor		Halaman
1A-B	A dan B. Anatomi sistem reproduksi wanita	7
2A	Skema histerektomi, keterlibatan parametrium dalam pembedahan	8
2B	Skema anatomi lokasi parametrium. Parametrium anterior yang melapisi bagian cervicovesical, parametrium; Parametrium posterior level rectovaginal dan ligament uterosacral; Parametrium lateral soft tissue yang terdapat lymphonodus, vascular, nerve dan dilewati ureter	8
2C	MRI irisan coronal (atas) irisan axial (bawah), menunjukkan parametrium lateral kiri dan kanan (tanda panah)	8
3	Anatomi uterus	9
4	Anatomi sistem limfonodus pelvis perempuan	10
5	Anatomi Vagina	10
6	Hubungan anatomi serviks dengan vesika urinaria dan rectum	11
7	Patogenesis Kanker Serviks	16
8	Peran Protein E6 dan E7 HPV Onkogenik	17
9	Perkembangan CIN Lesi Pra Kanker. 1=Epitel normal pada serviks. 2=HPV masuk ke dalam epitel melalui lesi mikro dan menginfeksi sel di bagian basal epitel serviks. 3=Sel yang terinfeksi berpoliferasi. 4=Sel yang terinfeksi di bagian basal tumbuh dan berpoliferasi dengan cepat mengarah ke neoplasia intraepitelial tingkat rendah atau CIN 1. 5=Pertumbuhan	18
10	Skema Paparan HPV dan Progresi Menjadi Kanker Serviks Invasif Berdasarkan Tipe Histopatologi	19
11	Histopatologi Squamous cell carcinoma	22
12A	SCC Differensiasi Baik	23
12B	SCC Differensiasi Moderat	23
12C	SCC Diferensiasi Buruk	23
13A-C	Histopatologi Adenocarcinoma dengan derajat diferensiasi	26

14	Skema perkembangan tumor berdasarkan stage FIGO	29
15	Gambaran karsinoma Serviks	35
16	Gambaran klinis dan radiologis Kanker serviks stadium IIIB pada wanita 37 tahun dengan hidronefrosis. Gambar CT aksial pelvis dengan kontras intravena	37
17	Perluasan tumor ke dalam vagina pada wanita 50 tahun dengan stadium klinis IIIB dan stadium radiologis kanker serviks IIIA	37
18	Massa jaringan lunak parametrium wanita 30 tahun dengan stadium klinis IIIB dan stadium radiologis kanker serviks IIB. Gambar CT spiral aksial diperoleh dengan bahan kontras intravena dan oral dan scan delayed 50 detik setelah injeksi	38
19	pada wanita 50 tahun dengan perkembangan kanker klinis stadium awal IB serviks; belum pernah menjalani pemeriksaan radiologis. Gambar CT aksial pelvis dengan kontras intravena menunjukkan massa di serviks dan parametrium. lemak di sekitar kedua ureter menghilang (panah), temuan sesuai invasi parametrium oleh tumor.	39
20	Obstruksi ureter sekunder akibat adenopati pada wanita 67 tahun dengan stadium klinis IIB kanker serviks didiagnosis 2 tahun sebelumnya	39
21	Invasi otot dan sakral pada wanita 44 tahun dengan kanker serviks stadium klinis dan radiologis IV. Gambar CT aksial pelvis dengan bahan kontras intravena	39
22	Invasi kandung kemih dan ureter pada wanita 41 tahun stadium klinis awal kanker serviks IB dengan progresi lokal. Gambar CT aksial pelvis dengan kontras intravena menunjukkan massa nekrotik (panah padat) di serviks. Ada invasi kandung kemih (panah terbuka) dengan penebalan dinding. Ureter kanan terpasang stent dan juga diselubungi oleh tumor	40

- 23 Invasi rektum dan kandung kemih pada wanita 81 tahun stadium klinis dan radiologis kanker serviks stadium IVA dari puncak serviks 25 tahun setelah histerektomi supracervical. Gambar CT aksial pelvis dengan kontras oral dan intravena menunjukkan peningkatan massa serviks (panah tipis heterogen. Massa meluas ke rektum (panah tebal) dan juga melibatkan kandung kemih di uretero-vesikalis junction kanan. Invasi organ panggul ini konsisten dengan penyakit stadium IV 40
- 24 Jalur Lateral: Penyebaran limfatik di sepanjang jalur nodus panggul lateral pada wanita 54 tahun dengan kanker serviks berulang (stadium klinis tidak diketahui) 14 tahun setelah histerektomi. CT aksial pelvis dengan kontras intravena 41
- 25 Jalur Presakral Pelvis: Penyebaran limfatik di sepanjang jalur kelenjar presacral pelvis pada wanita 40 tahun dengan kanker serviks (stadium klinis tidak diketahui). CT aksial pelvis dengan kontras oral dan intravena menunjukkan node rantai tengah (panah), dibatasi oleh a. iliaca communis di bagian anterior, otot psoas lateral, dan medial spine; terdapat juga destruksi badan vertebral. 41
- 26 Metastasis hati pada wanita 43 tahun dengan stadium klinis kanker serviks IB, kekambuhan terjadi 3 tahun setelah diagnosis. CT aksial abdomen dengan kontras oral dan intravena menunjukkan massa hipodensitas (panah) di lobus kiri hati dengan densitas rendah sentral, mungkin merupakan nekrosis. Temuan ini kompatibel dengan metastasis hati. 42
- 27 Adenopati mediastinum dan efusi perikardial pada wanita 43 tahun dengan stadium klinis IB kanker serviks yang mengalami batuk 3 tahun setelah pengobatan. Gambar CT aksial thorak dengan kontras intravena. 43

- 28 Karsinoma serviks. Gambar MRI Sagital T2-weighted menunjukkan karsinoma serviks posterior kecil (panah) dengan gangguan low-signal-intensity terhadap stroma fibrosa 43
- 29 Karsinoma serviks exophytic. Gambar MR Sagital T2 menunjukkan massa serviks besar exophytic yang menonjol ke forniks posterior vagina 44
- 30 Karsinoma serviks infiltrasi. Gambar MR Sagital T2-weighted menunjukkan massa serviks yang besar menginfiltrasi miometrium dan endometrium yang lebih rendah 44
- 31 Karsinoma endoserviks. Gambar MR Sagital T2-weighted menunjukkan karsinoma serviks berbentuk barel meluas ke serviks bagian dalam, dengan mempertahankan os eksternal 44
- 32 Karsinoma serviks dengan invasi vagina. Gambar MR sagital (a) dan aksial (b) T2 menunjukkan karsinoma serviks posterior menyerang forniks posterior vagina 44
- 33 Karsinoma serviks dengan invasi parametrium. (a) Gambar MR aksial T2 menunjukkan karsinoma serviks dengan gangguan ring stroma dan ekstensi ke parametrium (panah). (B) gambar MR aksial T2 pasien yang berbeda menunjukkan karsinoma serviks dengan invasi parametrium bilateral yang lebih luas 45
- 34 Karsinoma serviks dengan invasi dinding pelvis. A) Gambaran fat-sat T1WI diperoleh setelah injeksi dimeglumine gado pentetate intravena menunjukkan karsinoma serviks memanjang ke posterior melalui ligamentum uterosakral 45
- 35A-B Karsinoma serviks dengan invasi kandung kemih. Gambar MR Sagital T2 dua pasien yang berbeda menunjukkan invasi dinding kandung kemih (panah) dengan gangguan dinding kandung kemih hypointense normal dan massa yang menonjol ke dalam lumen 46

36A	Tanda edema bulosa. Gambar MR Sagital T2-weighted menunjukkan penebalan bulosa hiperintens dinding kandung kemih (panah). Temuan ini bukan tanda langsung perluasan tumor tetapi dapat mengindikasikan peradangan atau invasi mikroskopis	46
36B	Wanita 62 tahun dengan kanker serviks stadium IVA. Gambar MR sagital T2-weighted menunjukkan tumor serviks infiltratif dengan invasi rektal dibuktikan dengan gangguan dinding rektum normal, tumor meluas ke lumen, dan fistula rectovaginal	46
37	Limfonodi. Gambar MR aksial T2 menunjukkan kelenjar getah bening yang sedikit hiperintens (panah) dibedakan dengan baik dari otot dan pembuluh darah	47
38	Pengukuran ADC value pada dua kasus kanker serviks uteri. Batas tumor terlokalisasi pada T2WI aksial (1a, 2a) dan diidentifikasi pada gambar DWI; ROI secara manual digambar pada gambar DWI untuk memasukkan bagian tumor sebanyak mungkin	51
39	MRI pada wanita 53 tahun dengan kanker serviks uteri lanjut, FIGO stadium IIA. (a, b, c). Gambar T2WI aksial menunjukkan serviks uterus kanker	52
40	Batas tumor diidentifikasi dengan evaluasi visual pada gambar aksial T2-weighted	52
41	Wanita 36 tahun dengan kanker serviks uterus stadium lanjut	52

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

CT	: Computed Tomography
MRI	: Magnetic Resonance Imaging
PET	: Positron Emission Tomography
WHO	: World Health Organization
USG	: Ultrasonografi
FIGO	: International Federation of Gynecology and Obstetrics
DWI	: Diffusion Weighted Image
ADC	: Apparent Diffusion Coefficient
SCC	: Squamous Cell Carcinoma
OUE	: Ostium Uteri Eksternum
OUI	: Ostium Uteri Internum
HPV	: Human Papilloma Virus
HR-HPV	: High Risk Human Papilloma Virus
KPKN	: Komite Penanggulangan Kanker Nasional
PMS	: Penyakit Menular Seksual
DNA	: Deoxyribose Nucleic Acid
CIN	: Cervical Intraepithelial Neoplasia
NIS	: Neoplasia Intraepitel Serviks
APC	: Agen Presenting Cell
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
UICC	: International Union Against Cancer
TNM	: Tumor, Node, Metastasis
N ₂ O	: Nitrous Oxide
CO ₂	: Carbon Dioxide
KIS	: Karsinoma In Situ
KGB	: Kelenjar Getah Bening
EBRT	: External beam radiation therapy
CKD	: Chronic kidney disease
PACS	: Picture Archiving and Communication System

ROI : Region of Interest
PA : Patologi Anatomi
FOV : Field Of View

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor		Halaman
1.	Rekomendasi Persetujuan Etik	83
2.	Data dan Sampel Penelitian	84
3.	Hasil analisis SPSS	85
4.	Curriculum Vitae	93

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Kanker serviks menjadi kanker terbanyak keempat pada wanita di seluruh dunia. Kanker serviks juga menjadi penyakit yang mencerminkan kesenjangan global dengan banyak terjadi di negara-negara berpenghasilan menengah ke bawah, dimana akses ke layanan kesehatan masyarakat untuk *skrining* dan penanganan penyakit ini terbatas dan belum diterapkan secara luas. (WHO, 2020; Salib MY, et al, 2020). Pada negara berpenghasilan menengah ke bawah sangat tergantung pada pemeriksaan fisik dan modalitas pencitraan berbiaya rendah, meskipun cukup efektif dalam mendeteksi penyakit stadium awal dan stadium lanjut, akan tetapi tidak sensitif atau spesifik dalam menentukan keterlibatan parametrium, kelenjar getah bening dan metastasis penyakit, yang berimplikasi pada tatalaksana kanker serviks. Pelayanan kesehatan di negara yang lebih maju menggunakan modalitas pencitraan canggih seperti *Computed Tomography* (CT), *Magnetic Resonance Imaging* (MRI), dan pemindaian *Positron Emission Tomography* (PET), untuk mengarahkan keputusan penanganan kanker serviks (Park JJ, et al, 2015; Pang SS, et al, 2022; *Perspective in Cervical Cancer*, 2021).

Penggunaan modalitas pencitraan dalam pemeriksaan kanker serviks terdapat variasi yang luas dan memberikan manfaat sangat berharga. Oleh karena itu, klasifikasi *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO), yang merupakan sistem stadium yang diakui secara internasional untuk kanker serviks, saat ini mengakui penggunaan metode pencitraan untuk penilaian kanker serviks. Sebelumnya FIGO hanya mengandalkan pemeriksaan klinis dalam menilai tumor. Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa pencitraan terutama MRI, lebih unggul daripada pemeriksaan klinis saja (Salib MY, et al, 2020; Abd Elsalam SM, et al, 2020). Keunggulan modalitas

pencitraan MRI merupakan pemeriksaan teknologi canggih, dimana penderita menjalani pemeriksaan dengan teknik non-invasif yang ideal dan memiliki kualitas yang lebih baik dibandingkan dengan modalitas pencitraan lain dalam evaluasi kelainan pelvis. MRI dapat mengukur ukuran tumor secara akurat, menggambarkan adanya keterlibatan parametrium, menilai keterlibatan kelenjar getah bening lokal, memastikan stadium penyakit yang akurat, menunjukkan penyakit berulang dan evaluasi respon terapeutik, dimana penilaian tersebut dapat berguna untuk optimalisasi penanganan kanker serviks (Abd Elsalam SM, et al, 2020).

Salah satu sekuens modalitas MRI yang berperan dalam penilaian tumor adalah gambaran *Diffusion Weighted Image (DWI)*, dapat memberikan data yang meyakinkan untuk diagnosis kanker serviks dan pemilihan strategi terapi yang optimal. Kemampuan DWI memberikan perbedaan yang jelas jaringan normal dan jaringan tumor dengan sangat baik, intensitas sinyal yang kuat pada kanker serviks (Fujii S, et al, 2017; Abd Elsalam SM, et al, 2020). DWI memanfaatkan gerakan acak molekul air. Luasnya selularitas jaringan dan adanya membran sel yang utuh membantu menentukan tahanan difusi molekul air pada jaringan tersebut. Difusi molekul air ini dapat dinilai secara kuantitatif melalui nilai *Apparent Diffusion Coefficient (ADC value)* yang merupakan bagian dari sekuens DWI. Pengukuran *ADC value* dapat menjadi sekuens yang berguna untuk diagnosis tumor dan memantau preterapi serta respon terapi untuk karsinoma serviks. DWI juga digunakan membedakan kelenjar getah bening jinak dari yang ganas (Chen, et al, 2011; Fujii S, et al, 2017).

Karakteristik patologis yang berbeda antara tipe histologi tumor ini berpengaruh dalam penanganan dan prognosis kanker serviks. Ada dua tipe histopatologi utama kanker serviks uteri yaitu *Squamous Cell Carcinoma (SCC)* dan *adenocarcinoma*. Sekitar 80% hingga 90% kanker serviks adalah SCC yang berkembang dari sel di ektoserviks, dan 10% hingga 20% adalah *adenocarcinoma* yang berkembang dari sel kelenjar penghasil lendir di endoserviks (Lee YY, et al, 2011; Hasan DI, et al, 2015; Tian T, et al, 2020). SCC cenderung lebih kompak dan padat, sedangkan *adenocarcinoma* lebih

banyak struktur tubular seperti jaringan adeno. Struktur seperti tubular ini memiliki ruang antar sel yang besar yang mempengaruhi ADC *value*, hal ini juga yang berhasil diterapkan pada glioma. (Hasan DI, et al, 2015). Beberapa penelitian menunjukkan ADC *value* memiliki potensial klinis dalam membedakan klasifikasi FIGO pada kanker serviks stadium penyakit dan jenis histopatologis dan derajat diferensiasinya. (Hasan DI, et al, 2015). Manfaat lain dari penentuan derajat differensiasi adalah untuk menentukan jenis terapi yang akan diberikan. (Pirog, 2017)

Hal yang dapat dipertimbangkan dalam pengukuran ADC *value*, jika pengukuran diukur dalam tumor yang sebagian besar nekrotik, bagaimanapun, itu dapat menyamakan seluleritas tumor dalam jaringan. Oleh karena itu, beberapa penulis menyarankan untuk menggunakan ADC *value* minimum karena itu secara teoritis mencerminkan area tumor tertinggi selularitas. ADC *value* maksimum tidak dipertimbangkan dalam analisis karena umumnya mewakili area jaringan kistik atau nekrotik dan berkorelasi buruk dengan perilaku tumor (Ty K. Subhawong et al, RSNA 2014). Selain itu hal yang perlu dipertimbangkan juga mengenai ukuran tumor, dalam penelitian Song et al, memaparkan hasil ADC *value* antara zona tumor ukuran kecil dan besar yang berbeda menunjukkan rata-rata ADC *value* tumor meningkat dimana dari nilai rendah pada zona sentral meningkat ke zona perifer tumor secara bertahap dan rentang ADC melebar secara bertahap. (Song Y, et al, 2020)

Pencitraan MRI dengan menggunakan sekuens DWI termasuk ADC *value* dalam evaluasi nilai kuantitatif restriksi jaringan dapat berperan dalam berbagai aspek kanker serviks, yaitu diagnosis dan informasi terkait yang sangat berharga. Namun hal ini belum banyak diteliti khususnya di Indonesia.

Berdasarkan uraian di atas maka kami bermaksud melakukan penelitian untuk mengetahui bagaimana perbandingan DWI-ADC *value* MRI 3.0 Tesla berdasarkan tipe histopatologi pada penderita kanker serviks preterapi.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana perbandingan DWI-ADC *value* MRI 3.0 Tesla berdasarkan tipe histopatologi pada penderita kanker serviks uteri preterapi?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui perbandingan DWI-ADC *value* MRI 3.0 Tesla berdasarkan tipe histopatologi kanker serviks uteri preterapi.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Menentukan DWI-ADC *value* pada tumor serviks uteri preterapi.
- b. Menentukan distribusi tipe histopatologi pada penderita kanker serviks uteri preterapi.
- c. Menganalisis perbandingan DWI-ADC *value* dengan nekrosis tumor dan ukuran tumor
- d. Menganalisis kemampuan potensi diagnostik DWI-ADC *value* dalam membedakan tumor serviks uteri berdasarkan tipe histopatologik

1.4 Hipotesis Penelitian

Terdapat perbedaan DWI-ADC *value* MRI 3.0 Tesla berdasarkan tipe histopatologi pada penderita kanker serviks uteri preterapi

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritik

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan dan memberikan data ilmiah mengenai perbedaan DWI-ADC *value* MRI 3.0 Tesla berdasarkan tipe histopatologi penderita kanker serviks uteri preterapi.

1.5.2 Manfaat aplikatif

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan masukan bagi klinisi dalam optimalisasi penanganan lebih lanjut penderita dengan kanker serviks uteri.

1.5.3 Manfaat metodologi

Data penelitian juga diharapkan dapat digunakan sebagai acuan untuk pengembangan penelitian lebih lanjut mengenai penilaian DWI-ADC *value* MRI 3.0 Tesla dalam menentukan prognosis penderita kanker serviks uteri.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Serviks Uteri

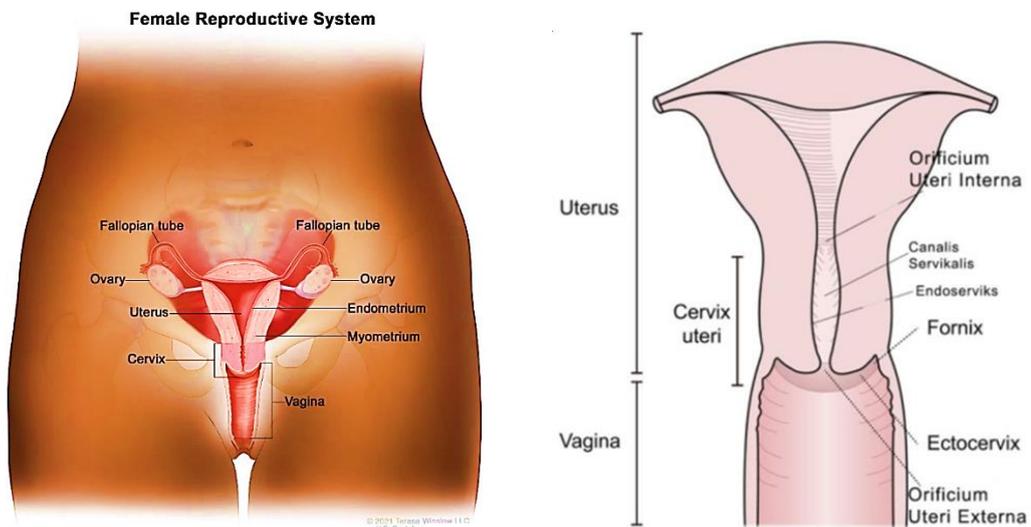
II.1.1. Anatomi Serviks Uteri Dan Hubungan Dengan Struktur Sekitar

Serviks uteri merupakan sepertiga bagian bawah uterus, berbentuk silindris kerucut, dengan panjang 2 - 4 cm, diameter luar sekitar 2,5 cm pada saat tidak hamil, dengan saluran di bagian tengah berbentuk kumparan saluran yang dibatasi ostium uteri eksternum (OUE) dan internum (OUI). Ukuran serviks uteri berbeda-beda sejak janin sampai dewasa. Saat janin, panjangnya hampir meliputi panjang uterus; saat lahir sampai pubertas, panjangnya 2/3 dari uterus; saat pubertas, panjangnya 1/2 dari uterus; dan saat masa reproduksi, panjangnya 1/3 dari uterus sekitar 2,5 cm. Serviks diproyeksikan ke dinding vagina anterior bagian atas dan berhubungan dengan vagina melalui sebuah saluran. Sebagian dari panjang serviks berada di supravaginal dan terletak di dekat anterior vesika urinaria (Moore KL, et al, 2014; KPKN Kemenkes, 2017).

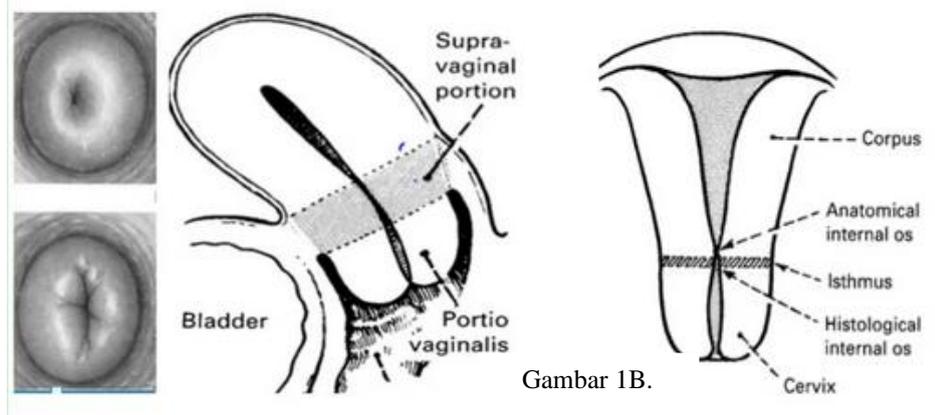
Serviks uteri memiliki tiga lapisan jaringan, yaitu endometrium, otot, dan peritonium. Endometrium mengandung kelenjar bersilia, tersusun dalam lipatan-lipatan sehingga mampu berdilatasi. Lapisan ini tidak terlepas saat menstruasi. Kandungan otot pada serviks uteri sebanyak 10 %, serabut otot involunter bercampur jaringan kolagen, sehingga bersifat fibrosa. Peritonium menutupi secara longgar, kemudian membalik (melipat) ke atas vesika urinaria. Semakin ke arah serviks, otot uterus makin berkurang dan jaringan ikatnya bertambah. Bagian uterus yang terletak antara ostium uteri internum anatomikum yang merupakan batas dan kavum uteri dan kanalis servikalis dengan ostium uteri histologikum dimana terjadi perubahan selaput lendir kavum uteri menjadi selaput lendir serviks disebut istmus. Portio juga dilapisi oleh epitel berlapis sebagai lanjutan epitel vagina. Epitel

tersebut berlanjut ke kanalis servikalis untuk bertemu dengan endometrium serviks pada batas squamokolumnner. Di lokasi ini sering mengalami keganasan yaitu kanker serviks. Isthmus uteri ini akan menjadi segmen bawah rahim. (Graff DV, 2001; Moore KL, et al, 2014).

Posisi serviks dipertahankan oleh ligamen uterosakralis dan ligamen serviks transversal (ligamen kardinal). Persarafan dari serviks adalah melalui cabang saraf kedua, saraf ketiga, dan saraf keempat dari nervus sakralis. Serviks uteri mendapat pasokan darah dari arteri uterine, drainase vena melewati vena-vena uterine, drainase limfa ke dalam limfonodi sacralis dan limfonodi iliaka interna (Moore KL, et al, 2014).



Gambar 1A.

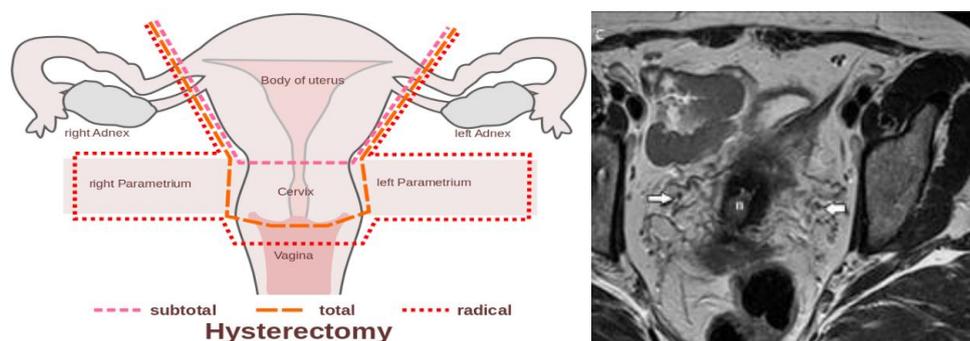


Gambar 1B.

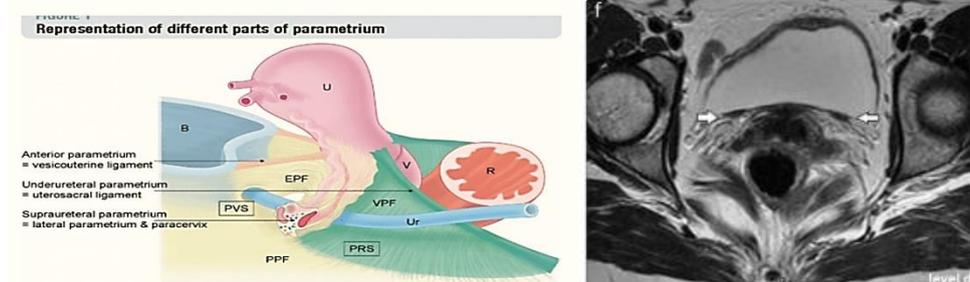
Gambar 1. A dan B. Anatomi sistem reproduksi wanita
(Graff DV, 2001; *National Cancer Institute*, 2022)

II.1.2. Parametrium

Parametrium adalah jaringan ikat yang memisahkan bagian supravaginal serviks dari vesica urinaria. Parametrium (disebut stroma serviks dalam beberapa sumber) terletak di depan serviks dan memanjang ke lateral di antara lapisan ligamen latum, bagian bawah disebut paraserviks. jaringan ikat yang terdapat di antara ke dua lembar ligamentum latum. Arteri uterina dan ligamen ovarium terletak di parametrium. (Graff DV, 2001; Moore KL, et al, 2014)



Gambar 2A. Skema histerektomi, keterlibatan parametrium dalam pembedahan



Gambar. 2B.

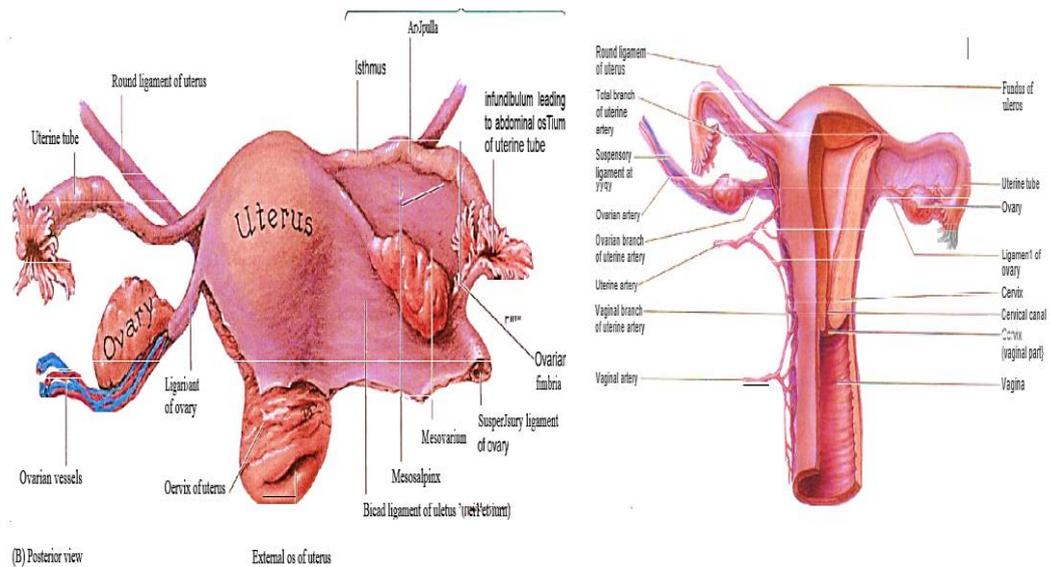
Gambar.2C

Gambar 2: B. Skema anatomi lokasi parametrium. Parametrium anterior yang melapisi bagian cervicovesical, parametrium; Parametrium posterior level rectovaginal dan ligament uterosacral; Parametrium lateral soft tissue yang terdapat lymphonodus, vascular, nerve dan dilewati ureter.; C. MRI irisan coronal (atas) irisan axial (bawah), menunjukkan parametrium lateral kiri dan kanan (tanda panah).

II.1.3. Uterus

Uterus merupakan organ muskular berongga, berdinding tebal, dan berbentuk seperti buah pir. Uterus non gravid biasanya terletak di daerah pelvis bagian bawah, di mana bagian badannya terletak di atas kandung kemih, dan bagian servikalnya terletak antara kandung kemih dan rektum.

Posisi uterus dewasa biasanya anteversion (relatif anterosuperior terhadap aksis vagina) dan anteflexion (fleksi korpus uteri ke arah anterior secara relatif terhadap serviks) sehingga organ ini terletak di atas kandung kemih. Posisi uterus berubah sesuai penuh tidaknya vesika urinaria dan rektum. (Graff DV, 2001; Moore KL, et al, 2014)

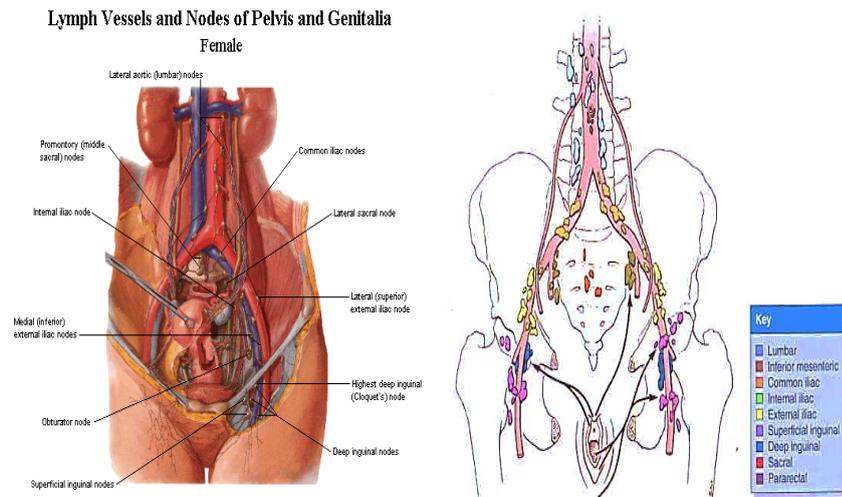


Gambar 3. Anatomi uterus (Moore *et al.*, 2014)

II.1.4. Kelenjar Getah Bening

Aliran pembuluh limfe uterus dan serviks mengikuti tiga jalur, yaitu (Graff DV, 2001; Moore KL, et al, 2014):

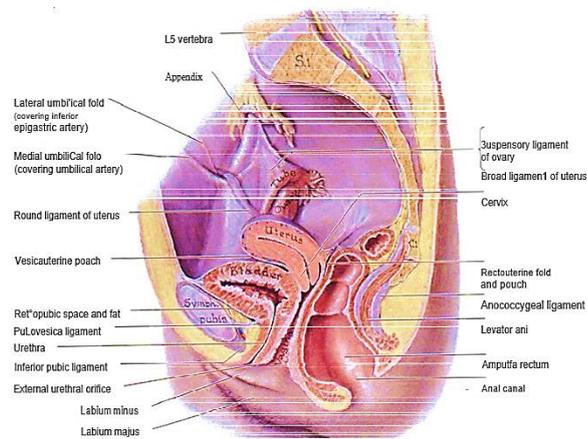
- a. Sebagian besar fundus uteri dan superior korpus uteri melewati pembuluh darah ovarian menuju limfonodi lumbalis (caval/aortic), namun beberapa pembuluh darah melewati round ligament menuju limfonodi superficial inguinal.
- b. Pembuluh darah dari sebagian besar korpus uteri melewati broad ligament menuju limfonodi iliaka external.
- c. Pembuluh darah dari serviks di dalam ligamen transverse cervical, mengalir menuju limfonodi iliaka internal dan sepanjang ligamen uterosakral menuju limfonodi sakral.



Gambar. 4 Anatomi sistem limfonodus pelvis perempuan (Moore *et al.*, 2014)

II.1.5. Vagina

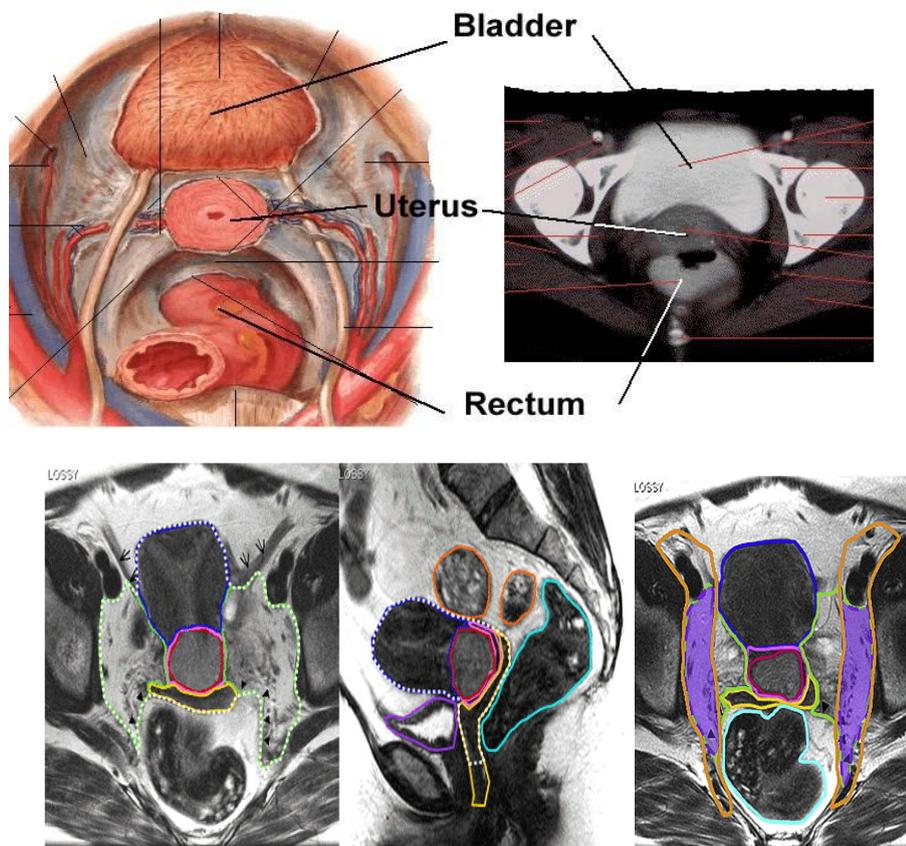
Vagina merupakan suatu bentukan tabung *muculomembranous*, yang memanjang dari bagian servikal uterus sampai ke bagian vestibulum, yaitu celah antara labia minora ke arah terbukanya vagina dan urethra. Pangkal vagina bagian superior mengelilingi bagian servikal dari uterus. Dinding vagina bagian superior yang dipisahkan oleh bagian cervical uterus. *Canal cervical* membentang dari isthmus uterus menuju bagian eksternal uterus. *Vaginal fornix*, lekukan di dekat tonjolan serviks. (Graff DV, 2001; Moore KL, et al, 2014)



Gambar 5. Anatomi Vagina (Moore *et al.*, 2014)

II.1.6. Vesica Urinaria dan Rectum

Peritoneum menyelimuti uterus di bagian anterior dan superiorly, dengan perkecualian untuk serviks. Bagian inferior uterine body (isthmus) and serviks langsung kontak dengan vesika urinaria tanpa mengintervensi peritoneum. Bagian posterior, *uterine body* dan bagian *supravaginal part cervix* dipisahkan dengan sigmoid colon oleh satu lapisan peritoneum dan *peritoneal cavity*, serta dengan rektum oleh *recto-uterine pouch*. Dengan demikian, kanker serviks dapat menginvasi vesika urinaria dan rectum.



Gambar 6. Hubungan anatomi serviks dengan vesika urinaria dan rectum

II.2. Kanker Serviks Uteri

II.2.1. Pengertian

Kanker serviks uteri merupakan suatu bentuk keganasan yang terjadi pada leher rahim (serviks) yang disebabkan oleh adanya pertumbuhan yang abnormal dari jaringan epitel serviks. Pada area epitel serviks terdapat zona ektoerviks terdiri dari sel epitel pipih berlapis, zona endoserviks terdiri dari sel epitel kolumnar selapis, dan zona peralihan dari sel epitel pipih menjadi sel epitel kolumnar (transformation zone). Kanker serviks sering dikaitkan dengan adanya infeksi yang persisten *Human Papilloma Virus* (HPV) tipe *high risk* (HR-HPV). (Kemenkes, 2015; Paulina et al, 2019).

II.2.2. Epidemiologi

Kanker serviks merupakan kanker urutan keempat tersering pada wanita dengan perkiraan 604.000 kasus baru pada tahun 2020, mewakili 6,6% dari semua kanker pada wanita. Dari perkiraan 342.000 kematian akibat kanker serviks pada tahun 2020, sekitar 90% kematian akibat kanker serviks terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Pada tahun 2010 estimasi jumlah insidens kanker serviks adalah 454.000 kasus. Data ini didapatkan dari registrasi kanker berdasarkan populasi, registrasi data vital, dan data otopsi verbal dari 187 negara dari tahun 1980 sampai 2010. Per tahun insidens kanker serviks meningkat sebesar 3,1% dari 378.000 kasus pada tahun 1980. Ditemukan sekitar 200.000 kematian terkait kanker serviks, di mana 46.000 di antaranya adalah wanita usia 15-49 tahun di negara sedang berkembang. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas), prevalensi tumor/ kanker di Indonesia adalah 1,4 per 1000 penduduk, atau sekitar 330.000 orang. Kanker tertinggi di Indonesia pada perempuan adalah kanker payudara dan kanker serviks (leher rahim). Insidens kanker serviks di Indonesia sebesar

17 per 100.000 perempuan. (Arini PP, 2020; WHO, 2022)

II.2.3. Faktor Resiko

Ada beberapa faktor-faktor yang dianggap sebagai faktor resiko terjadi kanker serviks diantaranya (Iskandar, 2009; Louie et al, 2009; KPKN Kemenkes, 2017; Fatwa I, Heru S., 2020):

- 1) Menikah atau memulai aktivitas seksual pada usia muda (kurang dari 20 tahun). Faktor ini dianggap faktor resiko terpenting dan tertinggi. Menikah dan hamil pada usia dini mempengaruhi kejadian kanker serviks, kemungkinan penambahan peningkatan risiko apabila segera diikuti kehamilan. Usia dini dan kehamilan usai dini mempengaruhi proses karsinogenesis serviks dari mekanisme kerja hormon estrogen, dimana estrogen menstimulasi pengasaman rongga vagina yang nantinya memicu metaplasia sel squamous pada saat epitel endoserviks mengalami proses eversi.
- 2) Paritas yang berisiko tinggi adalah memiliki anak lebih dari dua orang. Paritas adalah faktor risiko terjadinya kanker serviks pada wanita dimana jumlah paritas lebih dari tiga lebih tinggi dibanding dengan jumlah paritas kurang dari tiga. Hal ini dikarenakan karena trauma pada jalan lahir berulang yang dapat menyebabkan perubahan sel abnormal pada epitel serviks yang dapat berkembang menjadi keganasan.
- 3) Penggunaan kontrasepsi hormonal meningkatkan risiko menderita kanker serviks, kesimpulan tersebut diperoleh berdasarkan penelitian metanalisis. Lamanya penggunaan kontrasepsi hormonal akan meningkatkan risiko menderita kanker serviks.
- 4) Seiring bertambahnya usia risiko kanker serviks semakin tinggi. Hal tersebut dapat disebabkan karena lamanya terpapar oleh karsinogen serta makin melemahnya sistem kekebaan

tubuh akibat usia.

- 5) Berganti-ganti pasangan seksual. Berhubungan seks dengan laki-laki yang sering berganti pasangan. Resiko lebih besar pada wanita dengan multipatner seks dan hubungan seks pertama pada usia muda
- 6) Riwayat PMS, infeksi didaerah kelamin atau radang panggul.
- 7) Obesitas dimana terdapat hubungan lemah antara peningkatan risiko kanker serviks dengan obesitas. Obesitas mempengaruhi kejadian kanker serviks karena kelebihan jaringan adiposit 20 menimbulkan efek negatif pada fungsi sistem imun dan melemahkan kemampuan sistem pertahanan sel penjamu sehingga memudahkan virus HPV untuk menginfeksi (Poorolajal, Jenabi, 2015). Penjelasan mengenai hubungan antara obesitas dan risiko kanker bias dijelaskan dengan tiga hal yaitu kelebihan jaringan adiposit, perubahan metabolisme hormone endogen dan produksi sitokin, reaksi peradangan yang berhubungan dengan jaringan adiposa dan faktor risiko genetik yang mendukung pertumbuhan sel kanker (Lee et al, 2013).
- 8) Hygiene rendah yang memungkinkan infeksi kuman

II.2.4. Etiologi

Penyebab kanker serviks uteri diketahui adalah HPV (*Human Papilloma Virus*) sub tipe onkogenik, terutama sub tipe 16 dan 18. Sebagian besar kasus kanker serviks di Indonesia disebabkan karena HPV tipe 16, 18 dan 52, tetapi yang paling tinggi HPV tipe 16 (35–41,9%) dan HPV tipe 18 (28 – 43%). Ada dua golongan HPV yaitu:

- 1) HPV risiko tinggi atau HPV onkogenik yaitu utamanya tipe 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, dan 68; sedangkan

- 2) HPV risiko rendah atau HPV non onkogenik terkait kondiloma, yaitu tipe 6, 11, 42, 44, 53, 54, 62, dan 66.

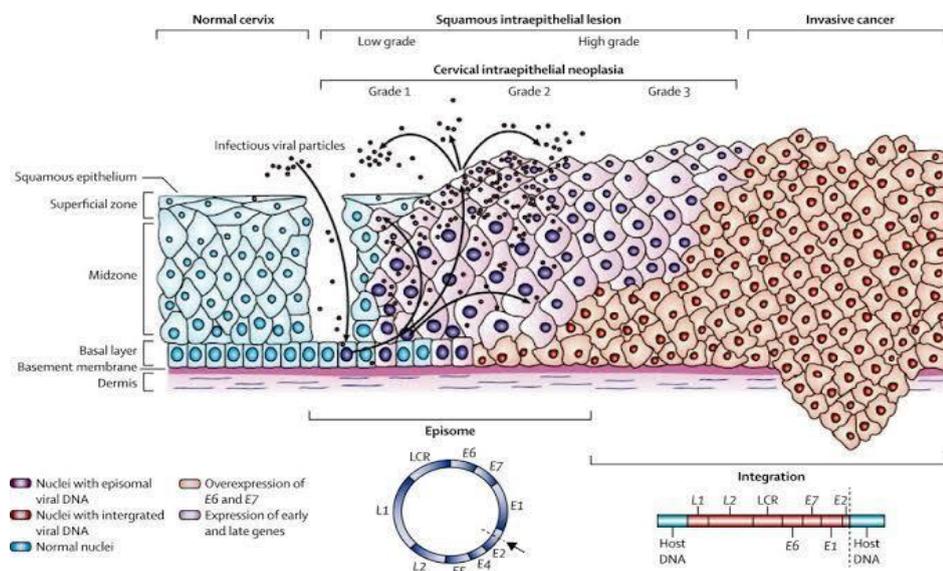
Pada proses karsinogenesis asam nukleat virus tersebut dapat bersatu ke dalam gen dan DNA sel penjamu, sehingga menyebabkan mutase sel (KPKN Kemenkes, 2017; Arini PP, 2020). Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa persisten infeksi HPV genital sangat terkait dengan perkembangan kanker serviks. (KPKN Kemenkes, 2017).

II.2.4 Patogenesis dan Patofisiologi

HPV merupakan penyebab utama terjadinya kanker serviks. HPV dapat menyebabkan infeksi pada sel-sel epitel serviks dikarenakan adanya abrasi atau luka pada jaringan epitel. Abrasi ini menjadi titik masuk HPV ke dalam sel epitel bagian basal. Sel-sel epitel pada bagian basal merupakan sel-sel epitel yang belum matang dan masih terus berproliferasi. Ekspresi gen HPV semakin lengkap seiring peningkatan maturasi dari sel pejamu. Saat menginfeksi sel basal, HPV kurang reproduktif (replikasi virus terjadi lambat). Replikasi virus terjadi sangat lamban namun konstan. (Paulina et al, 2019)

Pada fase ini, belum muncul perubahan yang abnormal pada sel. Saat sel epitel pejamu matang dan tidak lagi berdiferensiasi, replikasi genom HPV meningkat dan gen E6 dan E7 yang mengkode oncoprotein dan gen L1 dan L2 yang mengkode protein struktural mulai diekspresi. Pada tahap ini mulai terjadi perubahan yang abnormal pada sel (immortal sel) dan terbentuk virion baru dalam jumlah besar yang akan menginfeksi sel epitel lainnya yang masih normal. Akan tetapi, perubahan yang terjadi masih dalam skala yang sangat kecil disebut lesi prakanker atau *Cervical Intraepithelial Neoplasia* (CIN) atau Neoplasia Intraepitel Serviks (NIS) dan respon imun sebenarnya masih dapat mengeliminasi

infeksi pada tahap ini. Namun bila terjadi toleransi, infeksi HPV akan menjadi persisten (Gambar 7). (Paulina et al, 2019)



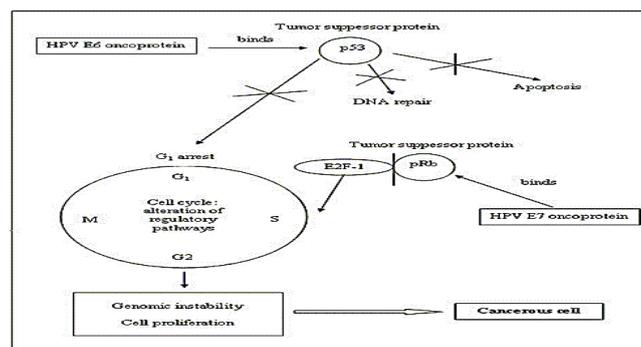
Gambar 7. Patogenesis Kanker Serviks (Paulina et al, 2019)

Infeksi HPV yang persisten akan menyebabkan lesi makin meluas dan makin invasif (NIS tahap II dan tahap III). Pada NIS tahap I, genom HPV belum terintegrasi secara sempurna pada sel pejamu bahkan sebagian ada yang tidak terintegrasi dalam genom sel pejamu. Namun, pada NIS tingkat tinggi, DNA HPV sudah terintegrasi sempurna ke dalam genom sel pejamu (Gambar 7). Integrasi ini menyebabkan terganggunya atau terhapusnya gen pengkode protein E2. Sebagai akibatnya, fungsi protein E2 sebagai regulator transkripsi protein E6 dan E7 terganggu. Hal tersebut menyebabkan peningkatan ekspresi protein E6 dan E7. (Paulina et al, 2019; Arini PP, 2020)

Protein E6 berikatan dengan protein seluler E6-associated protein (E6-AP) membentuk kompleks enzim Ubiquitin Ligase. Kompleks enzim ini menyebabkan degradasi dari p53. Degradasi dari p53 menyebabkan aktivitas normal dari p53 seperti memberhentikan siklus sel setelah fase G1, apoptosis, dan perbaikan DNA tidak terjadi (Gambar 8). Selain itu, protein E6

juga berperan menginduksi protein c-myc untuk memicu aktivitas dari enzim telomerase. Akibatnya sel akan menjadi immortal karena telomernya tidak mengalami pemendekan. (Paulina et al, 2019; Arini PP,2020)

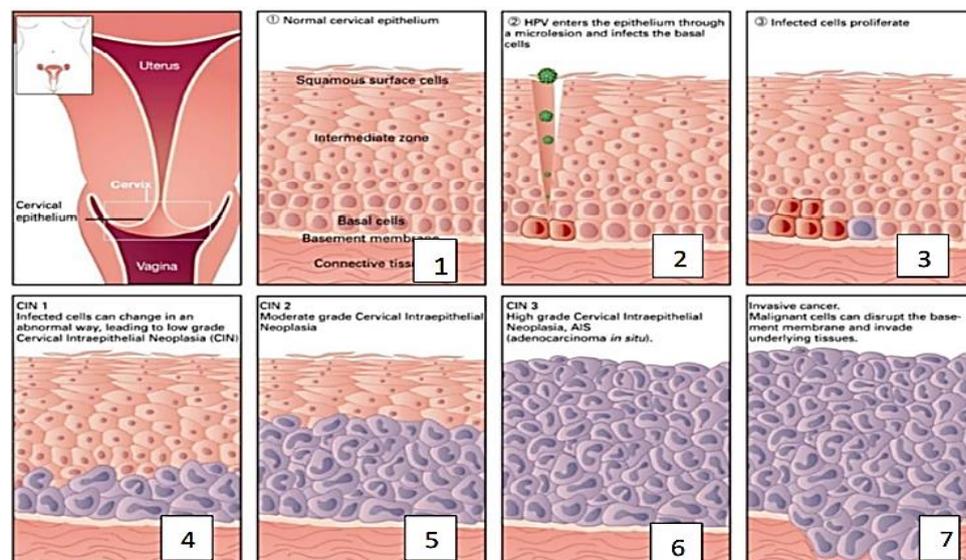
Protein E7 terdiri atas 100 asam amino membentuk kompleks dengan protein RB yang hipofosforilasi menyebabkan gangguan pada kompleks pRB dan faktor transkripsi seluler E2F-1. Akibatnya, faktor transkripsi E2F-1 bebas dan terlepas dari untai DNA, sehingga terjadi transkripsi gen yang dibutuhkan untuk masuk kedalam fase S dalam siklus sel dan menghalangi apoptosis dari sel pejamu (Gambar 8). Sel pejamu menjadi immortal dan terus membelah tanpa terkontrol. (Paulina et al, 2019)



Gambar 8. Peran Protein E6 dan E7 HPV Onkogenik (Paulina et al, 2019)

Pada tahap lebih lanjut, respon imun yang terbentuk pada penderita kanker serviks justru makin menguntungkan bagi virus untuk tetap ada dan berkembang. Hal ini dikarenakan, protein-protein yang disintesis oleh virus HPV menghambat regulasi terbentuknya sistem imun adaptif melalui penurunan aktivitas APC (agen presenting cell). Salah satu APC yang sangat penting dalam respon imun adaptif adalah sel dendritik. Sel dendritik berperan mengubah sel T menjadi sel T aktif. Kegagalan sel dendritik mempresentasikan antigen HPV pada sel T menyebabkan toleransi imun terhadap HPV. (Paulina et al, 2019)

Pada kanker serviks sel-sel epitel pada serviks tumbuh tidak terkendali. Sebelum kanker terjadi, akan didahului dengan suatu keadaan yang disebut lesi prakanker atau *Cervical Intraepithelial Neoplasia* (CIN) atau Neoplasia Intraepitel Serviks (NIS). Fase prakanker ini sering disebut dengan *dysplasia* yang merupakan sel yang bentuk dan ukurannya abnormal, perubahan prakeganasan dari sel-sel rahim.

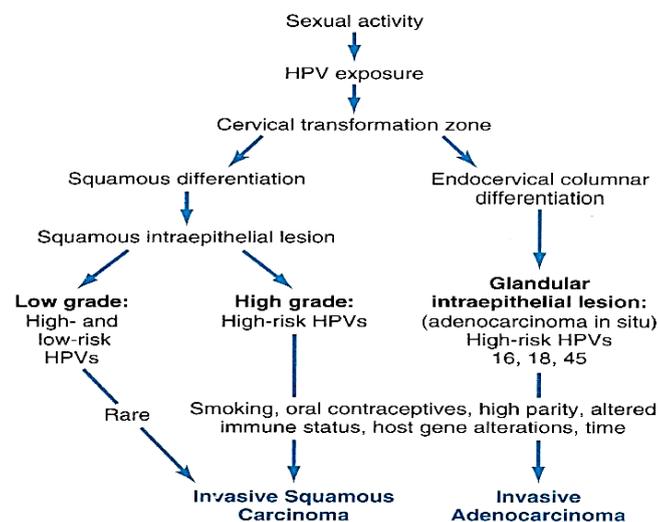


Gambar 9. Perkembangan CIN Lesi Pra Kanker. 1=Epitel normal pada serviks. 2=HPV masuk ke dalam epitel melalui lesi mikro dan menginfeksi sel di bagian basal epitel serviks. 3=Sel yang terinfeksi berproliferasi. 4=Sel yang terinfeksi berproliferasi dengan cepat mengarah ke neoplasia intraepitelial tingkat rendah atau CIN 1. 5=Pertumbuhan

Patogenesis NIS dapat dianggap sebagai suatu spektrum penyakit yang dimulai dari. (Kemenkes, 2015). Keadaan prakanker ini diklasifikasikan menjadi tiga: NIS I adalah displasia ringan dimana sel abnormal terbatas pada sepertiga luar lapisan permukaan yang melapisi serviks termasuk didalamnya adalah perubahan sel yang disebabkan oleh virus HPV, NIS II adalah displasia sedang dimana sel abnormal menempati setengah dari lapisan permukaan serviks, NIS III adalah displasia berat dimana keseluruhan lapisan epitel tersusun oleh sel abnormal namun belum

menyebar ke bawah permukaan, stadium ini disebut juga karsinoma *in situ*.

Konsep regresi spontan serta lesi yang persisten menyatakan bahwa tidak semua lesi prakanker akan berkembang menjadi lesi invasif, sehingga diakui bahwa masih cukup banyak faktor berpengaruh. Tanpa terapi yang tepat sel yang displasia berat akan menembus lapisan yang lebih dalam dari serviks dan menyebar ke organ lain.



Gambar 10. Skema Paparan HPV dan Progresi Menjadi Kanker Serviks Invasif Berdasarkan Tipe Histopatologi

II.2.5 Histopatologi

Berdasarkan histopatologi terdapat dua tipe sel utama pada kanker serviks yaitu *Squamous Cell Carcinoma (SCC)* dan *adenocarcinoma*. Sekitar 80% hingga 90% kanker serviks adalah SCC yang berkembang dari sel di ektoserviks, dan 10% hingga 20% adalah *adenocarcinoma* yang berkembang dari sel kelenjar penghasil mukus di endoserviks. (Lee YY, et al, 2011; Hasan DI, et al, 2015; Tian T, et al, 2020)

Dalam klasifikasi WHO Tumor Genital Wanita adalah sebagai berikut: (Bathla N., et al, 2021)

1. *Squamous epithelial tumors*
 - a. *Squamous cell carcinoma, HPV-associated*
 - b. *Squamous cell carcinoma, HPV-independent*
 - c. *Squamous cell carcinoma NOS*
2. *Glandular tumors*
 - a. *Adenocarcinoma NOS*
 - b. *Adenocarcinoma, HPV-associated*
 - c. *Adenocarcinoma, HPV-independent, gastric type*
 - d. *Adenocarcinoma, HPV-independent, clear cell type*
 - e. *Adenocarcinoma, HPV-independent, mesonephric type*
 - f. *Adenocarcinoma, HPV-independent, NOS*
 - g. *Endometrioid adenocarcinoma NOS*
 - h. *Carcinosarcoma NOS*
 - i. *Adenosquamous carcinoma*
 - j. *Mucoepidermoid carcinoma*
 - k. *Adenoid basal carcinoma*
 - l. *Carcinoma, undifferentiated, NOS*
3. *Mixed epithelial and mesenchymal tumors*
 - a. *Adenosarcoma*
4. *Germ cell tumors*

Endodermal sinus tumor; Yolk sac tumor NOS;
Choriocarcinoma NOS

Berdasarkan histopatologi tipe sel utama kanker serviks: (Lee YY, et al, 2011; Hasan DI, et al, 2015; Tian T, et al, 2020; Sean A, 2020)

1) Tipe squamous cell carcinoma (SCC)

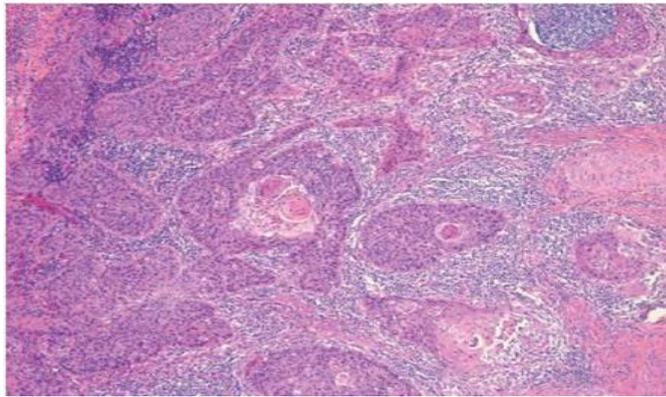
Kanker serviks memiliki tipe histopatologi dengan karsinoma sel skuamosa dengan insiden sekitar 80%. Sel kanker berkembang pada sel-sel skuamosa kemudian melapisi permukaan ektoserviks. Kanker serviks yang memiliki tipe histopatologi SCC terdiri dari sel-sel yang seperti *squamous*

cell jika dilihat dengan mikroskop. *Squamous cell* paling sering muncul dengan dimulai saat ekto serviks bergabung endoserviks.

Sebanyak 60-80 % dari SCC adalah SCC invasif. Pada pemeriksaan makroskopis SCC umumnya tumbuh secara *exophytic*, tampak menonjol dari permukaan, seringkali berbentuk *papillary* atau *polypoid* dan bisa juga tumbuh secara *endophytic*, menginfiltrasi ke struktur sekitarnya tanpa menonjol keluar, adakalanya dijumpai dalam bentuk *ulcerating*.

Pola pertumbuhan, tipe sel dan tingkat differensiasi bervariasi pada SCC. Sebagian besar karsinoma menginfiltrasi jaringan dan beranastomose dengan stroma sekitarnya dan terlihat sebagai kelompok-kelompok tak teratur *irregular islands*, kadang tampak bulat, tetapi lebih sering angular atau *spiked*.

Beberapa sistem *grading* histologis telah diajukan berdasarkan pada tipe dan tingkat differensiasi sel-sel dominan. Klasifikasi sederhana yang merupakan modifikasi dari empat tingkatan *Borders* dan pembagian tumor menjadi tipe *well differentiated (keratinizing)*, *moderately differentiated*, dan *poorly differentiated*. Hampir 60 % merupakan *moderately differentiated* dan sisanya terbagi merata antara *well differentiated* dan *poorly differentiated*. Pada stroma dari jaringan serviks akan tampak kelompok-kelompok invasif sel-sel malignan dengan berbagai jenis sel, terutama sel-sel limfosit dan sel-sel plasma. Kadang - kadang dapat juga dijumpai stroma yang eosinofilik ataupun reaksi *giant cell* tipe benda asing (Quint KD, et al, 2010; Maniar. K, et al, 2017).



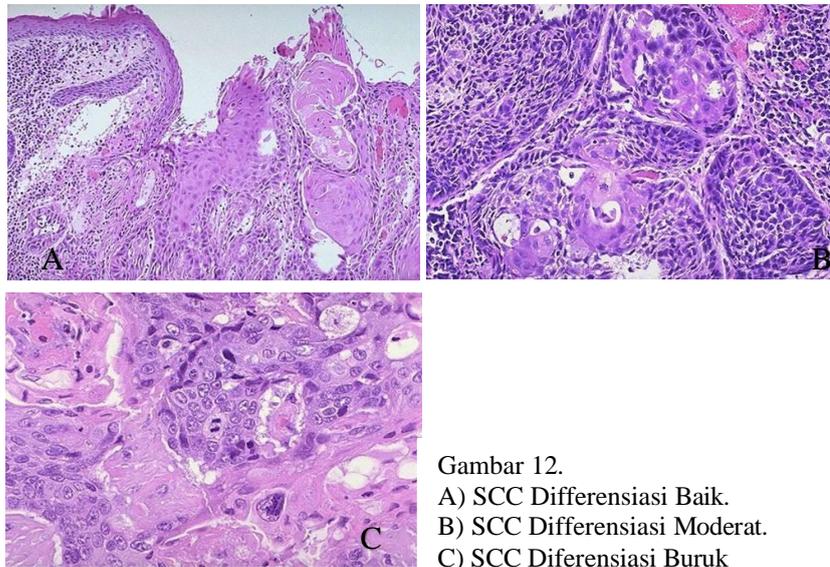
Gambar 11. Histopatologi *Squamous cell carcinoma* (Maniar. K, et al, 2017)

Grading diartikan sebagai penilaian terhadap morfologi sel yang dicurigai sebagai bagian dari jaringan tumor (Mescher A, 2011). Dalam penelitian ini, jenis histopatologi yang akan diteliti adalah *squamosa cell carcinoma* (SCC). Penilaian ini dengan didasarkan pada (1) ukuran dari sel-sel tumor dimana semakin peomorfik sel-sel tersebut berarti derajatnya makin jelek, (2) pembentukan keratinisasi per sel, (3) pembentukan mutiara tanduk, semakin banyak sel yang mengalami keratinisasi dan membentuk mutiara tanduk semakin baik differensiasinya, (4) jumlah sel yang mengalami mitosis, (5) invasi ke pembuluh darah maupun pembuluh limfe, dan (6) batas tumor, semakin jelas batasan sel-sel ganasnya memiliki derajat differensiasi yang lebih baik. (Mescher A, 2011)

Penilaian jumlah mitosis dan kemiripannya dengan sel asal. Dua kategori ini akan memperjelas keagresifan dan prognosis dari tumor tersebut. Semakin banyak mitosisnya menunjukkan bahwa pertumbuhan sel-sel tersebut semakin tidak terkendali. Sementara, kemiripan dengan sel asal dapat dilihat dari bentuk sel itu sendiri dan untuk jenis skuamosa, dilihat juga dari ada tidaknya pembentukan mutiara tanduk maupun sel yang mengalami keratinisasi. (*American Cancer Society,*

2014).

Derajat differensiasi histopatologik dengan hasil penilaian mikroskopis sel kanker, berdasarkan jumlah sel yang mengalami mitosis, kemiripan bentuk sel ganas dengan sel asal, dan susunan homogenitas dari sel. Pembagiannya sesuai dengan modifikasi dari kriteria *American Joint Comission on Cancer* (Depkes RI, 2015). *Grade I* untuk kanker dengan diferensiasi baik (*well differentiated*) di mana sel kanker masih mirip dengan sel asalnya; *Grade II* untuk kanker dengan diferensiasi moderat (*moderately/intermediate differentiated*); *Grade III* untuk kanker dengan diferensiasi jelek (*poorly differentiated*); dan *Grade IV* untuk kanker anaplastik atau *undifferentiated*. Umumnya *Grade III* dan *Grade IV* digabung menjadi satu dan dikategorikan sebagai *high grade*. (Kemenkes RI, 2017).



Gambar 12.
 A) SCC Differensiasi Baik.
 B) SCC Differensiasi Moderat.
 C) SCC Diferensiasi Buruk

Manfaat lain dari penentuan derajat differensiasi adalah untuk menentukan jenis terapi yang akan diberikan. Pada derajat differensiasi jelek, di mana pertumbuhan dan penyebaran sel dianggap lebih cepat atau agresif, dibutuhkan

terapi tambahan selain definitif, yakni dengan pemberian kemoradiasi. (Kemenkes RI, 2017)

2) Tipe *adenocarcinoma*

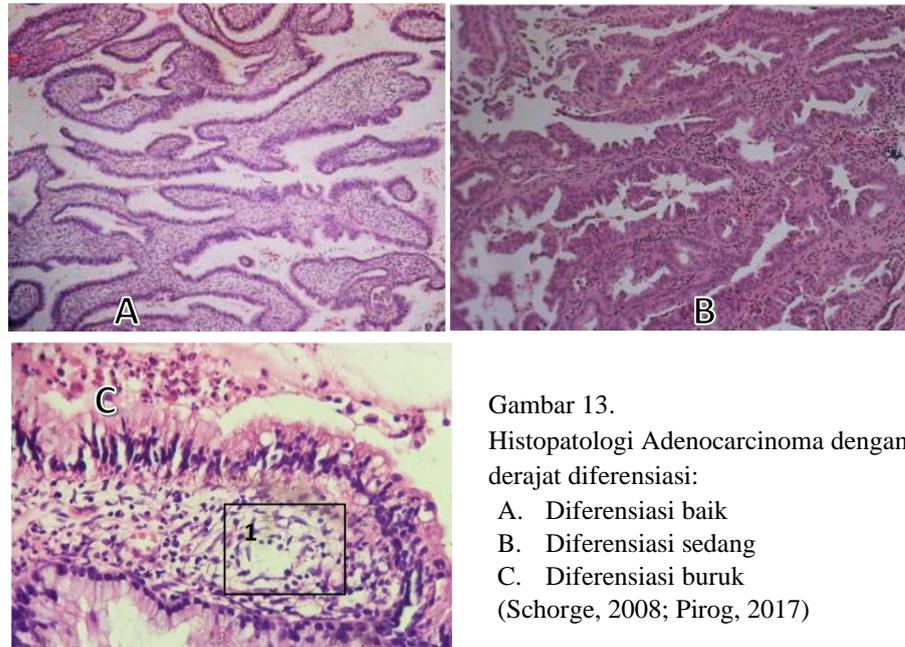
Kanker serviks memiliki tipe histopatologi *adenocarcinoma* dapat ditemukan pada kejadian kanker serviks sekitar 15%. Kasus kanker serviks dengan tipe histopatologi *adenocarcinoma* mengalami peningkatan jumlah dalam jangka waktu sekitar 20 sampai 30 tahun terakhir. *adenocarcinoma* berasal dari berkembangnya sel-sel kelenjar penghasil mukus dari endoserviks (Schorge, 2008; Maniar. K, et al, 2017).

Adenocarcinoma adalah karsinoma yang menunjukkan differensiasi kelenjar. Studi epidemiologi sebelumnya yang meneliti hubungan antara human papillomavirus (HPV) dan *Adenocarcinoma* telah menunjukkan asosiasi yang kuat dan terdapat hubungan sebab akibat, seperti halnya untuk hubungan antara HPV dan SCC serviks. Hormon endogen dan eksogen secara tradisional terkait dengan perkembangan *adenocarcinoma*, meskipun beberapa studi yang telah dilakukan pada penderita dengan HPV - positif, menunjukkan kekuatan statistik terbatas (Tornesello ML, et al, 2011).

Sekitar setengah dari semua *adenocarcinoma* adalah massa yang eksofitik, polipoid, atau *papillary*. Sedangkan yang lain berupa nodul dengan pembesaran yang difus atau ulserasi. Infiltrasi yang dalam dari dinding menyebabkan serviks berbentuk barrel. Sekitar 15 % penderita lesi tidak nampak dilihat. Secara makroskopis tumor ini terlihat sebagai massa eksofitik, plak ulserasi, ataupun serviks yang berbentuk seperti tong (*barrel-shaped cervix*). Selain itu, dapat juga terlihat gambaran invasi yang kompleks, bercabang, atau sel

glandular kecil, yang tumbuh seperti pola labirin. Diagnosis histologis *adenocarcinoma in situ* (ACIS) membutuhkan perubahan displastik tegas, yang biasanya digambarkan dengan basophilia-daya rendah, inti sel hiperkromasia dengan butiran kromatin baik halus atau kasar, apoptosis inti atau debris kariorrhektik, mitosis apikal, dan hilangnya polaritas. Kelenjar yang terlibat menunjukkan arsitektur lobular yang mungkin muncul lebih jelas daripada yang berdekatan kelenjar endoserviks yang tidak terlibat, tapi infiltrasi ireguler pada stroma tidak ditemukan. Keterlibatan kelenjar parsial sering ditemukan (Quint KD, et al, 2010; Maniar. K, et al, 2017).

Terdapat derajat diferensiasi sel pada adenocarcinoma yaitu, Derajat 1: Terdiferensiasi dengan baik, tumor mengandung kelenjar teratur formasi baik dengan papilla, selnya memanjang dan berbentuk kolumnar dengan inti oval yang seragam, stratifikasi minimal (ketebalan kurang dari 3 lapisan sel), sel mitosis yang jarang terjadi; Derajat 2: Diferensiasi sedang, tumor mengandung kelenjar kompleks dengan bridging dan formasi cribriform, inti lebih bulat dan tidak beraturan, ada nukleolus kecil, mitosis lebih sering; Derajat 3: berdiferensiasi buruk, lapisan sel ganas, selnya besar dan tidak beraturan dengan inti pleomorfik, sel signet bisa ada, mitosis berlimpah dengan bentuk abnormal, ditandai desmoplasia, nekrosis sering terjadi. (Talia KL, et al, 2021)



Gambar 13.
Histopatologi Adenocarcinoma dengan derajat diferensiasi:
A. Diferensiasi baik
B. Diferensiasi sedang
C. Diferensiasi buruk
(Schorge, 2008; Pirog, 2017)

II.2.6 Klasifikasi Kanker Serviks Uteri

Penentuan stadium sangat penting dalam memandu pengambilan keputusan penanganan kanker serviks. Klasifikasi stadium kanker serviks menurut FIGO revisi 2018 menyajikan evaluasi ukuran tumor primer yang lebih akurat dengan metode pencitraan. Adapun pendekatan stadium kanker serviks berdasarkan standar penanganan dimana pendekatan ini mengelompokkan stadium FIGO menjadi dua bagian yaitu stadium awal (stadium FIGO 1A sampai 1B1) dan stadium lanjut (stadium FIGO 1B2 sampai 4B).

Ada dua sistem staging untuk kanker ginekologi yang digunakan oleh klinisi untuk mengevaluasi prognosis dan memilih di antara pilihan pengobatan, sistem tumor, node, metastasis (TNM) dan sistem Federasi Obstetri dan Ginekologi Internasional (FIGO). Sistem TNM diproduksi oleh American Joint Committee on Cancer (AJCC) dan International Union Against Cancer (UICC). AJCC bekerja sama dengan FIGO dan UICC dalam membuat staging TNM-nya. Sebagai hasil dari kolaborasi ini,

staging AJCC TNM sejajar dengan staging FIGO, satu-satunya perbedaan adalah bahwa staging AJCC TNM mencakup detail granular dari setiap komponen staging. Juga, tidak ada keteraturan frekuensi pembaruan staging oleh FIGO, sedangkan pembaruan staging AJCC telah diterbitkan rata-rata setiap 5 atau 6 tahun selama 4 dekade terakhir.

Komite Onkologi FIGO menerbitkan pembaruan terbaru untuk stadium kanker serviks pada tahun 2019 tepatnya untuk memasukkan pembaruan stadium serviks dalam manual stadium kedelapannya. Pembaruan stadium kanker serviks AJCC TNM versi 9 yang baru menawarkan pandangan sekilas tentang pendekatan AJCC baru untuk memandu dan memastikan ketepatan stadium. (Alexander B.O, *et al*, 2021)

Tabel 1. Stadium Karsinoma Serviks (FIGO 2018 dan TNM AJCC Versi 9)

TNM Categ.	FIGO Stages	
T		Tumor Primer
TX		<i>Primary tumor cannot be assessed</i>
T0		<i>No evidence of primary tumor</i>
T1	I	<i>Carcinoma is strictly confined to the cervix (extension to the corpus should be disregarded)</i>
T1a	IA	<i>Invasive carcinoma that can be diagnosed only by microscopy with maximum depth of invasion ≤ 5 mm</i>
	T1a1 IA1	<i>Measured stromal invasion ≤ 3 mm in depth</i>
	T1a2 IA2	<i>Measured stromal invasion > 3 mm and ≤ 5 mm in depth</i>
T1b	IB	<i>Invasive carcinoma with measured deepest invasion > 5 mm (greater than stage IA); lesion limited to the cervix uteri with size measured by maximum tumor diameter; note: the involvement of vascular/lymphatic spaces should not change the staging, and the lateral extent of the lesion is no longer considered</i>
	T1b1 IB1	<i>Invasive carcinoma > 5 mm depth of stromal invasion and ≤ 2 cm in greatest dimension</i>
	T1b2 IB2	<i>Invasive carcinoma > 2 cm and ≤ 4 cm in greatest dimension</i>
	T1b3 IB3	<i>Invasive carcinoma > 4 cm in greatest dimension</i>
T2	II	<i>Carcinoma invades beyond the uterus but has not extended onto the lower one-third of the vagina or to the pelvic wall</i>
T2a	IIA	<i>Involvement limited to the upper two-thirds of the vagina without parametrial invasion</i>
	T2a1 IIA1	<i>Invasive carcinoma ≤ 4 cm in greatest dimension</i>

T2a2	IIA2	<i>Invasive carcinoma >4 cm in greatest dimension</i>
T2b	IIB	<i>With parametrial invasion but not up to the pelvic wall</i>
T3	III	<i>Carcinoma involves the lower one-third of the vagina and/or extends to the pelvic wall and/or causes hydronephrosis or nonfunctioning kidney; note: the pelvic wall is defined as the muscle, fascia, neurovascular structures, and skeletal portions of the bony pelvis; cases with no cancer-free space between the tumor and pelvic wall by rectal examination are FIGO stage III</i>
T3a	IIIA	<i>Carcinoma involves the lower one-third of the vagina, with no extension to the pelvic wall</i>
T3b	IIIB	<i>Extension to the pelvic wall and/or hydronephrosis or nonfunctioning kidney (unless known to be due to another cause)</i>
T4	IVA	<i>Carcinoma has involved (biopsy-proven) the mucosa of the bladder or rectum or has spread to adjacent organs (bullous edema, as such, does not permit a case to be assigned to stage IVA)</i>

TNM *FIGO*
Categ. *Stages*

N **Regional Lymph Nodes**

NX		<i>Regional lymph nodes cannot be assessed</i>
N0		<i>No regional lymphnode metastasis</i>
N0(i+)		<i>Isolated tumor cells in regional lymph node(s) ≤ 0.2 mm or single cells or clusters of cells ≤ 200 cells in a single lymph node cross-section</i>
N1	IIIC1	<i>Regional lymph node metastasis to pelvic lymph nodes only</i>
N1mi	IIIC1	<i>Regional lymph node metastasis (>0.2 mm but ≤ 2.0 mm in greatest dimension) to pelvic lymph nodes</i>
N1a	IIIC1	<i>Regional lymph node metastasis (>2.0 mm in greatest dimension) to pelvic lymph nodes</i>
N2	IIIC2	<i>Regional lymph node metastasis to para-aortic lymph nodes, with or without positive pelvic lymph nodes</i>
N2mi	IIIC2	<i>Regional lymph node metastasis (>0.2 mm but ≤ 2.0 mm in greatest dimension) to para-aortic lymph nodes, with or without positive pelvic lymph nodes</i>
N2a	IIIC2	<i>Regional lymph node metastasis (>2.0 mm in greatest dimension) to para-aortic lymph nodes, with or without positive pelvic lymph nodes</i>

TNM *FIGO*
Categ. *Stages*

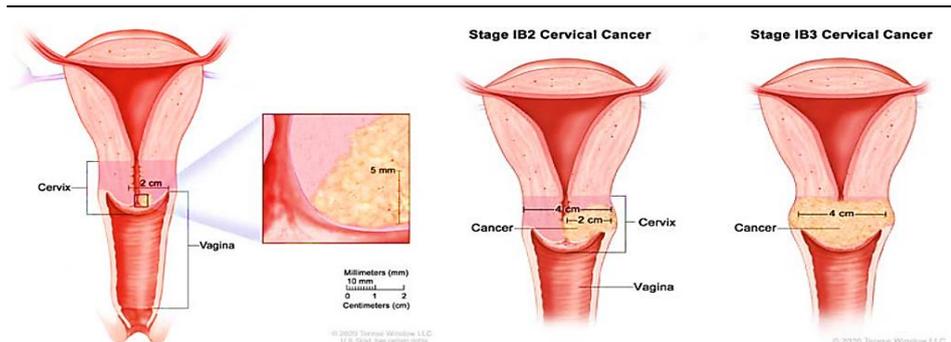
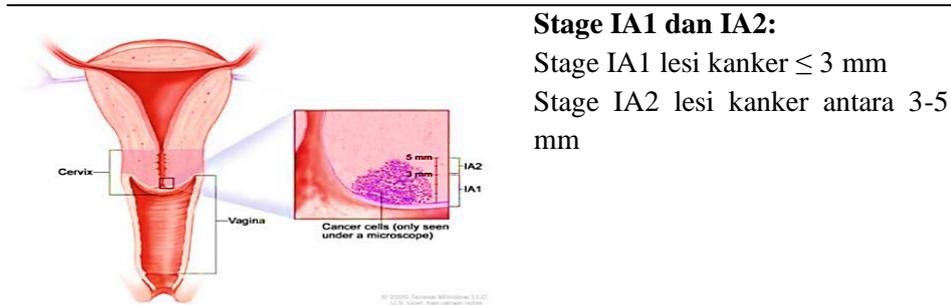
M **Distant Metastasis**

M0		<i>No distant metastasis</i>
CM1	IVB	<i>Distant metastasis (includes metastasis to inguinal lymph nodes, intraperitoneal disease, lung, liver, or bone; excludes metastasis to pelvic or para-aortic lymph nodes or vagina)</i>
Pm1	IVB	<i>Microscopic confirmation of distant metastasis (includes metastasis to inguinal lymph nodes, intraperitoneal disease, lung, liver, or bone; excludes metastasis to pelvic or para-aortic lymph nodes or vagina)</i>

Abbreviation: cN, clinical lymph node category

Sumber: Alexander B.O, et all. The American Cancer Society Journal, 2021

Perkembangan kanker serviks berdasarkan stage FIGO:



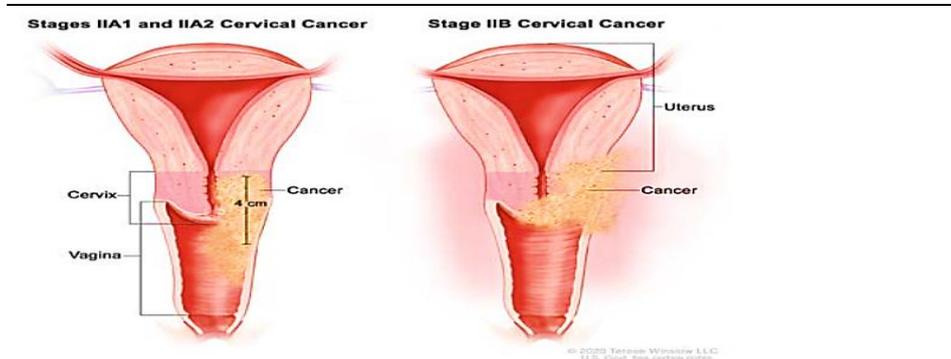
Stage IB: IB1, IB2 dan IB3

Lesi kanker masih terbatas di serviks saja.

Stage IB1, lesi kanker > 5 mm, ≤ 2 cm.

Stage IB2, lesi kanker antara > 2 , ≤ 4 cm.

Stage IB3, lesi kanker > 4 cm.



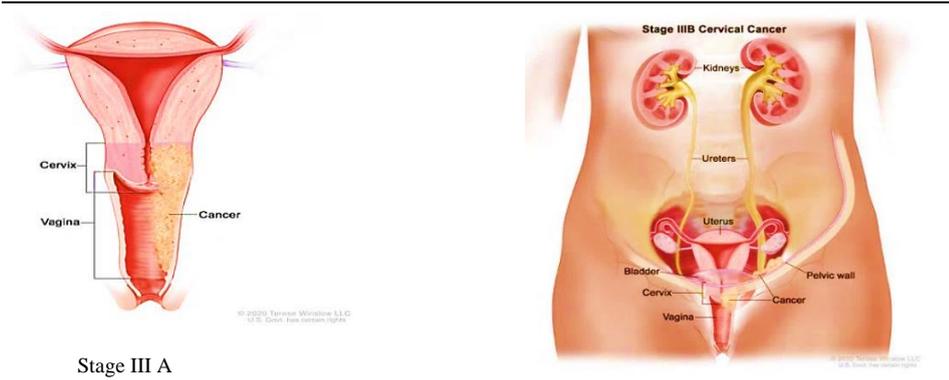
Stage II: IIA1, IIA2 dan IIB

Stage IIA merupakan lesi kanker bertumbuh ke bawah serviks, masuk bagian atas vagina. Tapi belum masuk parametrium

Stage IIA1 lesi berukuran ≤ 4 cm.

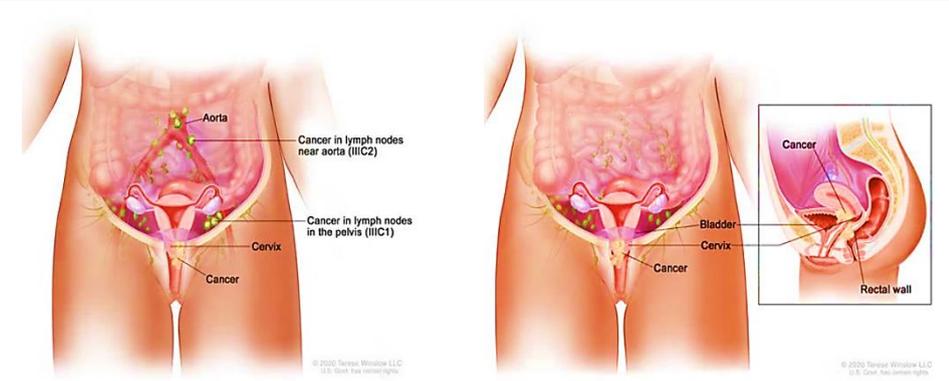
Stage IIA2 lesi kanker > 4 cm.

Stage IIB, lesi kanker berkembang ke parametrium, jaringan ikat sekitar serviks dan uterus, tapi tidak meluas naik ke dinding pelvis



Stage III A: Kanker bertumbuh ke 1/3 distal vagina

Stage III B: Kanker bertumbuh ke dinding pelvis menyebabkan ureter dilatasi (hidronefrosis) atau disfungsi

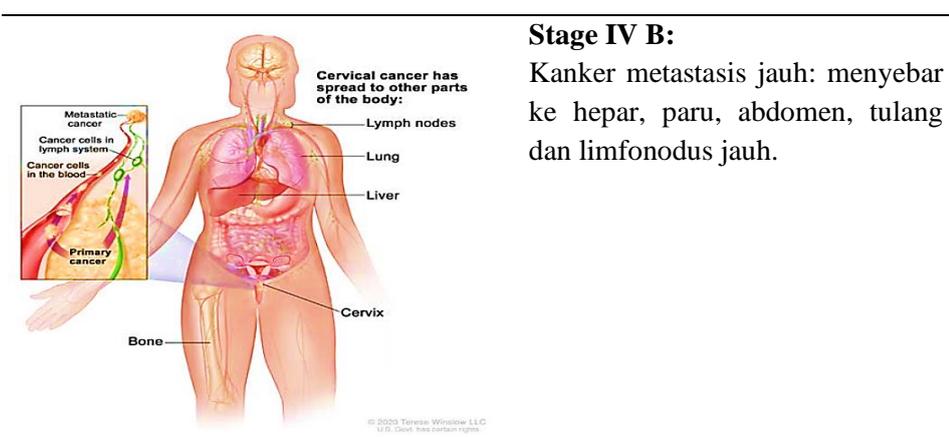


Stage IIIC:

Kanker invasi ke limfonodus sekitar serviks dan / atau limfonodus abdomen dan paraaorta.

Stage IVA:

Kanker menyebar pada organ terdekat seperti vesica urinaria atau rektum



Stage IV B:

Kanker metastasis jauh: menyebar ke hepar, paru, abdomen, tulang dan limfonodus jauh.

Gambar 14. Skema perkembangan tumor berdasarkan stage FIGO

II.2.7 Tatalaksana Berdasarkan Stadium (KPKN Kemenkes, 2017)

1) Terapi lesi prakanker serviks:

Terapi NIS dengan Destruksi Lokal Beberapa metode terapi destruksi lokal antara lain: krioterapi dengan N₂O dan CO₂, elektrokauter, elektrokoagulasi, dan laser. Metode tersebut ditujukan untuk destruksi lokal lapisan epitel serviks dengan kelainan lesi prakanker yang kemudian pada fase penyembuhan berikutnya akan digantikan dengan epitel skuamosa yang baru.

2) Tatalaksana Kanker Serviks Invasif

a. Stadium 0 / KIS (Karsinoma in situ)

Konisasi (*Cold knife conization*). Bila margin bebas, konisasi sudah adekuat pada yang masih memerlukan fertilitas. Bila tidak bebas, maka diperlukan re-konisasi. Bila fertilitas tidak diperlukan histerektomi total. Bila hasil konisasi ternyata invasif, terapi sesuai tatalaksana kanker invasif.

b. Stadium IA1 (LVSI negatif)

Konisasi (*Cold Knife*) bila *free margin* (terapi adekuat) apabila fertilitas dipertahankan. Bila tidak *free margin* dilakukan rekonisasi atau simple histerektomi. Histerektomi Total apabila fertilitas tidak dipertahankan

c. Stadium IA1 (LVSI positif)

Operasi trakelektomi radikal dan limfadenektomi pelvik apabila fertilitas dipertahankan. Bila operasi tidak dapat dilakukan karena kontraindikasi medik dapat dilakukan Brakhiterapi

d. Stadium IA2, IB1, IIA1

1) Operatif.

Histerektomi radikal dengan limfadenektomi pelvik. Ajuvan Radioterapi (RT) atau Kemoradiasi bila terdapat faktor risiko yaitu metastasis KGB, metastasis parametrium, batas sayatan tidak bebas tumor, *deep stromal invasion*, LVSI dan faktor risiko lainnya. Hanya ajuvan radiasi eksterna (EBRT) bila

metastasis KGB saja. Apabila tepi sayatan tidak bebas tumor / *closed margin*, maka radiasi eksterna dilanjutkan dengan brakhiterapi.

2) Non operatif

Radiasi (EBRT dan brakiterapi). Kemoradiasi (Radiasi: EBRT dengan kemoterapi konkuren dan brakiterapi)

e. Stadium IB 2 dan IIA2

1) Operatif

Histerektomi radikal dan pelvik limfadenektomi. Tata laksana selanjutnya tergantung dari faktor risiko, dan hasil patologi anatomi untuk dilakukan ajuvan radioterapi atau kemoterapi.

2) Neoajuvan kemoterapi.

Tujuan dari Neoajuvan Kemoterapi adalah untuk mengecilkan massa tumor primer dan mengurangi risiko komplikasi operasi. Tata laksana selanjutnya tergantung dari faktor risiko, dan hasil patologi anatomi untuk dilakukan ajuvan radioterapi atau kemoterapi.

f. Stadium IIB

1) Kemoradiasi

2) Radiasi

3) Neoajuvan kemoterapi, Kemoterapi (tiga seri) dilanjutkan radikal histerektomi dan pelvik limfadenektomi.

4) Histerektomi ultraradikal, *laterally extended parametrectomy* (dalam penelitian)

g. Stadium III A dan III B

1) Kemoradiasi

2) Radiasi

h. Stadium IIIB dengan CKD

1) Nefrostomi / hemodialisa bila diperlukan

2) Kemoradiasi dengan regimen non cisplatin atau

3) Radiasi

- i. Stadium IV A tanpa CKD
 - 1) Pada stadium IVA dengan fistula rekto-vaginal, direkomendasi terlebih dahulu dilakukan kolostomi, dilanjutkan :
 - 2) Kemoradiasi Paliatif, atau
 - 3) Radiasi Paliatif
- j. Stadium IV A dengan CKD, IVB
 - 1) Paliatif
 - 2) Bila tidak ada kontraindikasi, kemoterapi paliatif / radiasi paliatif dapat dipertimbangkan

3) *Radioterapi Definitif/Radikal*

- a. Stadium I-IIA pasca operasi

Radioterapi pasca bedah diberikan sebagai terapi ajuvan bila memenuhi kriteria tersebut dibawah ini

 - 1) Batas sayatan positif atau close margin
 - 2) Invasi limfovaskuler positif
 - 3) Invasi kelenjar getah bening pelvis
- b. Stadium I-IIA tanpa pembedahan
 - 1) Stadium Ib2, IIA ukuran tumor > 4cm
 - 2) Indeks obesitas > 70 %
 - 3) Usia > 65 tahun
 - 4) Kontra indikasi anestesi
 - 5) Pasien menolak pembedahan
- c. Stadium IIB-IIIA, IIIB

Indikasi radiasi :

 - 1) Pasca pembedahan dengan rekurensi lokal/metastasis jauh
 - 2) Pasca radioterapi dengan rekurensi lokal/metastasis jauh
 - 3) Radioterapi diberikan dengan tujuan kuratif
- d. Stadium IVA dengan respon baik

Indikasi radiasi :

Stadium IVA yang menunjukkan respon baik dari tumor yang menginfiltrasi kandung kemih atau rektum setelah radiasi eksterna dosis 40 Gy

e. Radiasi paliatif

Indikasi radiasi :

- 1) Stadium IVA dengan respon buruk setelah 40 Gy
- 2) Stadium IVB paliatif pada tumor primer atau lokasi metastasis

Radiasi dapat diberikan bersamaan dengan kemoterapi

4) *Nutrisi*

Pasien kanker serviks berisiko mengalami malnutrisi dan kaheksia kanker, sehingga perlu mendapat terapi nutrisi adekuat, dimulai dari skrining gizi, dan apabila hasil skrining abnormal (berisiko malnutrisi), dilanjutkan dengan diagnosis serta tatalaksana nutrisi umum dan khusus.

Tatalaksana nutrisi umum mencakup kebutuhan nutrisi umum (termasuk penentuan jalur pemberian nutrisi), farmakoterapi, aktivitas fisik, dan terapi nutrisi operatif (lihat lampiran). Pasien kanker serviks dapat mengalami gangguan saluran cerna, berupa diare, konstipasi, atau mual-muntah akibat tindakan pembedahan serta kemo- dan atau radio-terapi. Pada kondisi-kondisi tersebut, dokter SpGK perlu memberikan terapi nutrisi khusus, meliputi edukasi dan terapi gizi serta medikamentosa, sesuai dengan masalah dan kondisi gizi pada pasien.

5) *Rehabilitasi Medik*

Rehabilitasi medik bertujuan untuk mengoptimalkan pengembalian kemampuan fungsi dan aktivitas kehidupan sehari-hari serta meningkatkan kualitas hidup pasien dengan cara aman & efektif, sesuai kemampuan fungsional yang ada.

Pendekatan rehabilitasi medik dapat diberikan sedini mungkin sejak sebelum pengobatan definitif diberikan dan dapat dilakukan pada berbagai tahapan dan pengobatan penyakit yang disesuaikan dengan

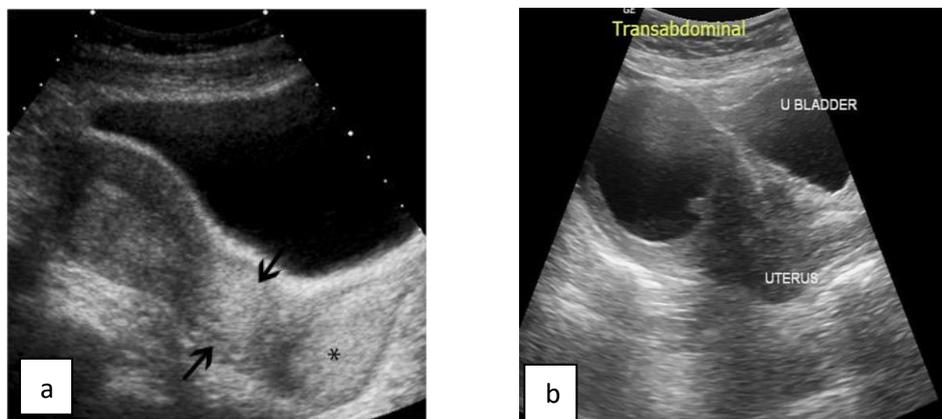
tujuan penanganan rehabilitasi kanker: preventif, restorasi, suportif atau paliatif.

II.3 Pemeriksaan Radiologi

Secara radiografi, kanker serviks terdeteksi pada stadium IB atau di atasnya. MRI adalah modalitas pencitraan pilihan untuk menggambarkan tumor primer dan menilai persebaran lokal. Persebaran metastasis jauh dinilai terbaik dengan CT scan atau PET scan (Mark T, Yuranga W, 2018)

a. Gambaran Ultrasonografi

Massa heterogen yang melibatkan serviks yang dapat menunjukkan peningkatan vaskularisasi pada color Doppler. Meskipun penentuan stadium kanker serviks secara klinis, ultrasound dapat menjadi tambahan yang berguna dengan menunjukkan: Ukuran (<4 cm atau >4 cm), invasi tumor parametrium, invasi tumor ke dalam vagina, invasi tumor ke organ yang berdekatan dan hidronefrosis: menyiratkan tumor stadium IIIB. (Mark T, Yuranga W, 2018)



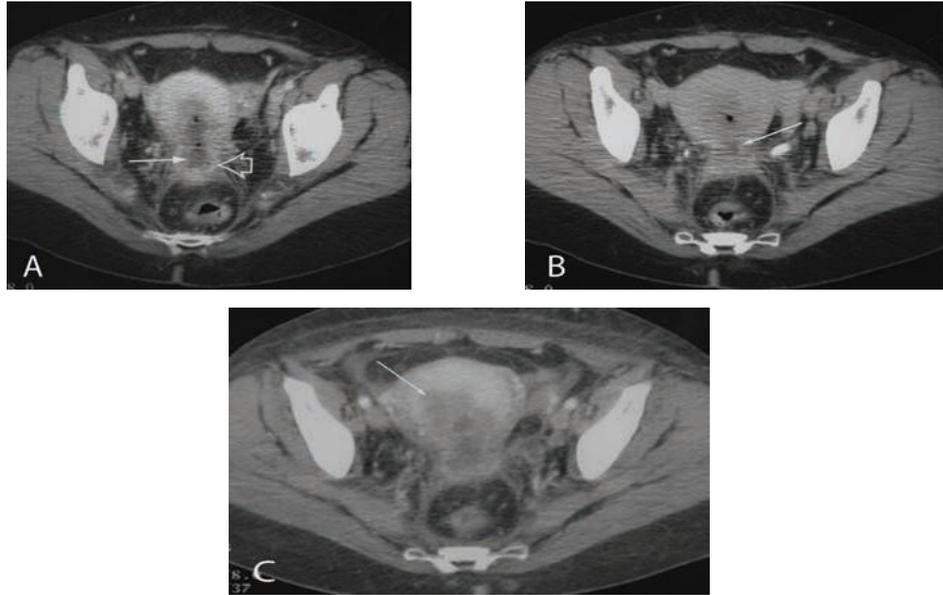
Gambar 15. Gambaran karsinoma Serviks. (a) USG transabdominal potongan sagital uterus menunjukkan pembesaran serviks yang ekogenik difus (panah hitam), konsisten dengan karsinoma serviks. Tampak perluasan ekogenik difus dari fornix vagina (*), konsisten dengan keterlibatan tumor pada vagina proksimal. (b) Tepi serviks dan saluran endoserviks tidak dapat diidentifikasi dengan jelas. Terdapat lesi massa padat homogen yang menggantikan serviks. Ini menunjukkan vaskularisasi. Koleksi anechoic tampak di saluran endometrium corpus uterus. Ureter kanan terbenam oleh lesi yang menyebabkan hydroureter kanan dan hidronefrosis.

b. Gambaran CT

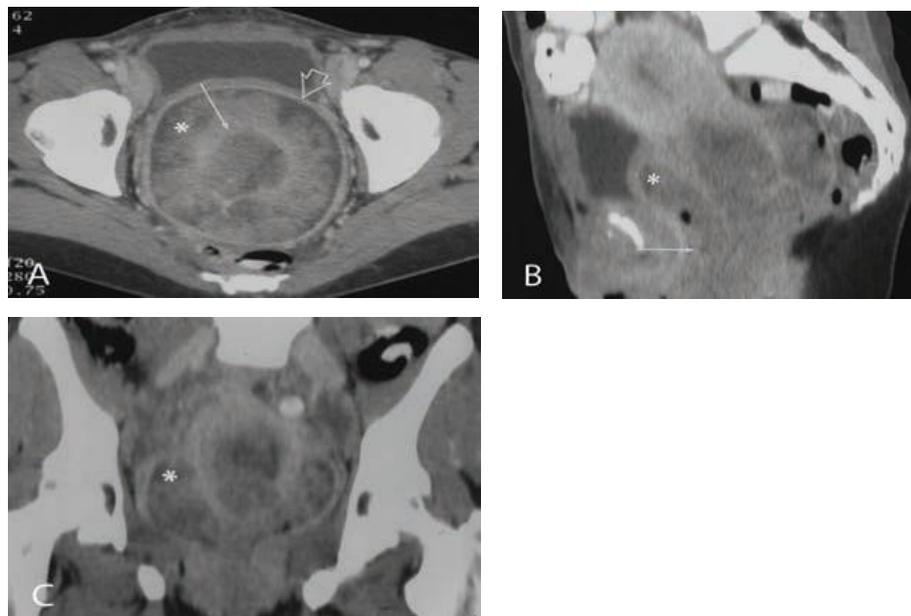
Scan CT scan, secara umum, tidak terlalu berguna untuk menilai tumor primer, tetapi dapat berguna pada stadium lanjut. Hal ini terutama untuk menilai adenopati, juga memiliki peran untuk menentukan stadium lanjut, memantau metastasis jauh, merencanakan penempatan port radiasi, dan membimbing biopsi perkutan. Pada CT scan, tumor primer dapat hypoenhancing atau isoenhancing ke stroma serviks normal (~ 50%). (Arini PP.,2020; Mark T, Yuranga W, 2018)

1. Tumor primer

Tumor primer dapat hipodense atau isodense dibandingkan stroma serviks normal setelah pemberian bahan kontras intravena; 50% kanker stadium IB digambarkan isodense dibandingkan parenkim normal. Tumor primer terlihat sebagai gambaran area berdensitas rendah karena nekrosis, ulserasi, atau penurunan vaskularisasi. Serviks membesar hingga lebih dari 3,5 cm, dan ukuran serviks anteroposterior > 6 cm pada CT sesuai dengan perburukan kondisi. Serviks biasanya memiliki batas yang halus dan berbatas tegas. Kanker serviks juga dapat meluas ke miometrium (Gambar 16) dan vagina (Gambar 17). Perluasan tumor ke dalam massa uterus dikaitkan oleh risiko terbesar adanya metastasis jauh. (Viviane N, et al, 2009; Salib MY 2020)



Gambar 16. Gambaran klinis dan radiologis Kanker serviks stadium IIIB pada wanita 37 tahun dengan hidronefrosis. Gambar CT aksial pelvis dengan kontras intravena. (A) Gambar fase dominan-arteri menunjukkan kanker serviks sebagai massa hipodens (panah padat) dengan penurunan penyerapan kontras dibandingkan stroma normal (panah terbuka) pada serviks dan miometrium. Tampak gambaran udara minimal sesuai gambaran nekrosis.(B) Delayed Imaged diperoleh 9 menit kemudian masih menunjukkan tumor hipodens (panah padat), tetapi batas tepi tidak dapat dipisahkan dengan jelas dari parenkim normal. (C) Gambar fase-arteri 2 bulan kemudian menunjukkan peningkatan ukuran tumor (panah padat). Ekstensi miometrium dapat dipastikan jika gambar C dibandingkan dengan A. (Viviane N, et al, 2009)



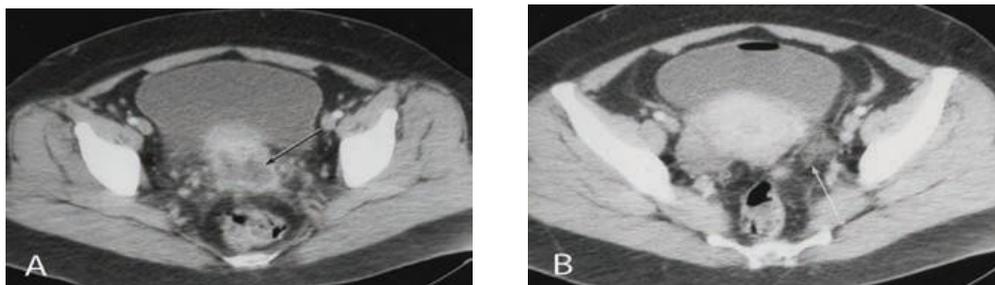
Gambar 17. Perluasan tumor ke dalam vagina pada wanita 50 tahun dengan stadium klinis IIIB dan stadium radiologis kanker serviks IIIA. Gambar aksial (a), sagital (b), dan koronal (c) panggul dengan bahan kontras oral dan intravena menunjukkan massa hipodens di serviks (panah padat), yang merupakan tumor primer. Pertumbuhan tumor meluas ke dalam vagina (panah terbuka) berasal dari serviks. Tumor melibatkan sepertiga bagian bawah vagina, temuan yang konsisten dengan stadium III. (Viviane N, et al, 2009)

2. Invasi Parametrium

Jika kanker serviks meluas ke parametrium, ureter dapat diselubungi tumor. Ureter diselubungi tumor dan massa jaringan lunak parametrium adalah tanda-tanda spesifik invasi parametrium (Gambar 18). Jika ada hidronefrosis, penderita dalam stadium IIIB. Hidronefrosis, hidroureter, dan tempat obstruksi dapat ditunjukkan dengan CT (Gambar 20), menghindari urografi intravena. Diagnosis tumor parametrium memiliki tingkat akurasi CT rendah yaitu 30% –58% untuk false-positive diagnosis. Probabilitas penyakit parametrial adalah 28% untuk tumor berdiameter lebih dari 2 cm. (Viviane N, et al, 2009; Salib MY 2020)

3. Invasi Dinding Pelvis

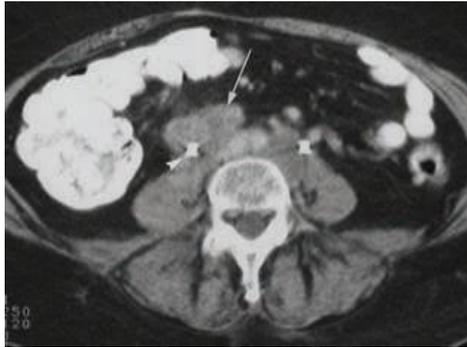
Pada gambaran radiologis, invasi didiagnosis jika tumor kurang dari 3 mm dari dinding samping. Seiring invasi yang makin luas, otot piriformis dan obturator internus membesar dan dapat menggambarkan enhancing massa jaringan lunak (Gambar 21). Pembuluh darah iliaka terselubungi dan dipersempit oleh tumor, dan kerusakan tulang panggul terjadi akibat perluasan langsung. Makin parah tingkat penyakit, jaringan lunak pelvis dapat terinfiltrasi secara difus oleh tumor. (Viviane N, et al, 2009; Salib MY 2020)



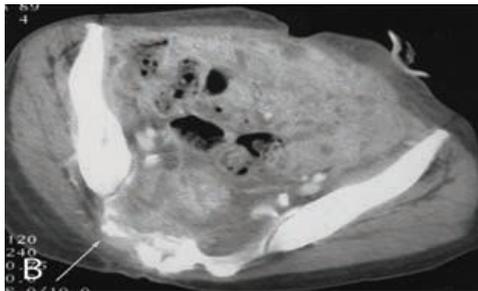
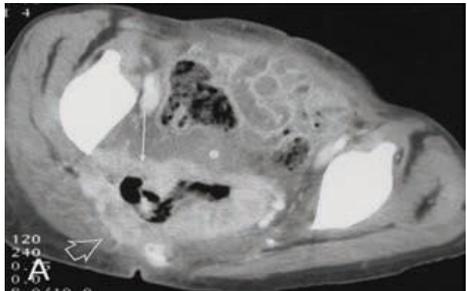
Gambar 18. Massa jaringan lunak parametrium wanita 30 tahun dengan stadium klinis IIIB dan stadium radiologis kanker serviks IIB. Gambar CT spiral aksial diperoleh dengan bahan kontras intravena dan oral dan scan delayed 50 detik setelah injeksi. (A) Massa densitas rendah (panah hitam) terdapat di serviks, dan densitas parametrium meningkat bilateral. (B) Gambar diperoleh superior dari A menunjukkan massa densitas jaringan lunak (panah putih) di parametrium kiri. Pada operasi, tumor terdapat di parametrium bilateral. (Viviane N, et al, 2009)



Gambar 19. pada wanita 50 tahun dengan perkembangan kanker klinis stadium awal IB serviks; belum pernah menjalani pemeriksaan radiologis. Gambar CT aksial pelvis dengan kontras intravena menunjukkan massa di serviks dan parametrium. Lemak di sekitar kedua ureter menghilang (panah), temuan sesuai invasi parametrium oleh tumor. (Viviane N, et al, 2009)



Gambar 20. Obstruksi ureter sekunder akibat adenopati pada wanita 67 tahun dengan stadium klinis IIB kanker serviks didiagnosis 2 tahun sebelumnya; belum menjalani pemeriksaan radiologis. Gambar CT aksial abdomen dengan kontras oral dan intravena menunjukkan adenopati retroperitoneal (panah), yang menyelubungi ureter kanan (kepala panah). Terpasang stent di kedua ureter. (Viviane N, et al, 2009)



Gambar 21. Invasi otot dan sakral pada wanita 44 tahun dengan kanker serviks stadium klinis dan radiologis IV. Gambar CT aksial pelvis dengan bahan kontras intravena. (a) ada peningkatan kontras massa nekrotik (panah padat) yang memperbesar serviks. Massa meluas ke sciatic notch kanan dan menginvasi otot piriformis dan gluteus (panah terbuka). (B) Gambar superior A menunjukkan erosi sisi kanan sakrum (panah padat) oleh massa. (Viviane N, et al, 2009)

4. Invasi Pelvis Viseral

Keterlibatan kandung kemih atau rektum merupakan penyakit stadium IVA dan terjadi oleh ekstensi tumor lokal. Invasi dikonfirmasi dengan sistoskopi atau proktoskopi dan biopsi. Tanda-tanda invasi CT adalah hilangnya bidang lemak perivesikal atau perirektal, penebalan nodular asimetris pada kandung kemih atau dinding rektum, massa intraluminal, dan pembentukan fistula dengan udara di dalam kandung kemih (Gambar 22 dan 23). (Viviane N, et al, 2009; Salib MY 2020)



Gambar 22. Invasi kandung kemih dan ureter pada wanita 41 tahun stadium klinis awal kanker serviks IB dengan progresi lokal. Gambar CT aksial pelvis dengan kontras intravena menunjukkan massa nekrotik (*panah padat*) di serviks. Ada invasi kandung kemih (*panah terbuka*) dengan penebalan dinding. Ureter kanan terpasang stent dan juga diselubungi oleh tumor. (Viviane N, et al, 2009)

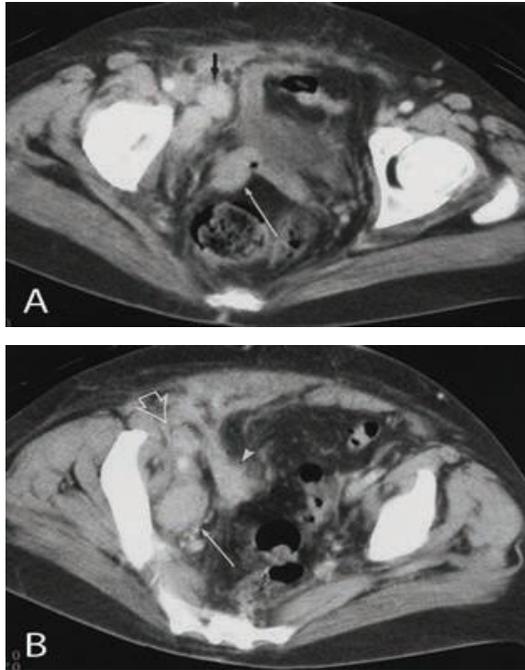


Gambar 23. Invasi rektum dan kandung kemih pada wanita 81 tahun stadium klinis dan radiologis kanker serviks stadium IVA dari puncak serviks 25 tahun setelah histerektomi supracervical. Gambar CT aksial pelvis dengan kontras oral dan intravena menunjukkan peningkatan massa serviks (*panah tipis* heterogen. Massa meluas ke rektum (*panah tebal*) dan juga melibatkan kandung kemih di uretero-vesikalis *junction* kanan. Invasi organ panggul ini konsisten dengan penyakit stadium IV (Viviane N, et al, 2009)

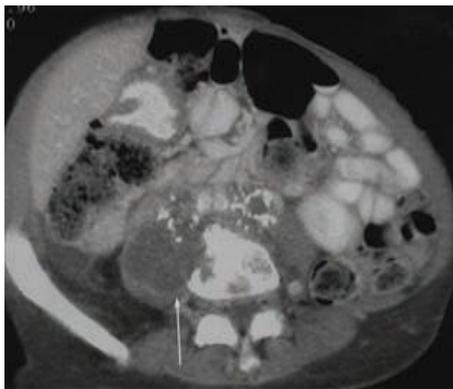
5. Invasi Limfatik

Kelenjar yang lebih besar dari 1 cm dengan diameter aksis pendek dianggap abnormal. Besar maksimal yang disarankan untuk lokasi spesifik adalah 7 mm untuk kelenjar iliaka internal, 9 mm untuk kelenjar iliaka umum, dan 10 mm untuk kelenjar iliaka eksternal. Ada tiga jalur perjalanan penyebaran limfatik. Rute lateral adalah sepanjang pembuluh iliaka eksternal, rute hipogastrik berada di sepanjang pembuluh iliaka internal, dan rute presacral adalah di sepanjang ligamentum uterosakral. Ketiga rute mengarah ke kelenjar common iliac yang

dapat menyebarkan ke kelenjar paraaortik. (Viviane N, et al, 2009; Salib MY 2020)



Gambar 24. Jalur Lateral: Penyebaran limfatik di sepanjang jalur nodus panggul lateral pada wanita 54 tahun dengan kanker serviks berulang (stadium klinis tidak diketahui) 14 tahun setelah histerektomi. CT aksial pelvis dengan kontras intravena. (A) Massa jaringan lunak tampak di manset vagina (panah putih). Ada kelenjar yang membesar (panah hitam) ke medial pembuluh darah iliaka kanan, temuan yang sesuai dengan penyebaran tumor di sepanjang jalur pelvis lateral. (B) Gambar superior dari (A) menunjukkan pembesaran kelenjar pada lateral rantai iliaka eksternal (panah padat) sama halnya dengan pembesaran kelenjar pada rantai medial (panah terbuka). Ada juga perluasan ke superior pada massa manset vagina (kepala panah). (Viviane N, et al, 2009)



Gambar 25. Jalur Presakral Pelvis: Penyebaran limfatik di sepanjang jalur kelenjar presacral pelvis pada wanita 40 tahun dengan kanker serviks (stadium klinis tidak diketahui). CT aksial pelvis dengan kontras oral dan intravena menunjukkan node rantai tengah (panah), dibatasi oleh a. iliaca communis di bagian anterior, otot psoas lateral, dan medial spine; terdapat juga destruksi badan vertebral. (Viviane N, et al, 2009)

Penderita engan pembesaran kelenjar getah bening terlihat di CT memiliki tingkat kesembuhan 5 tahun lebih rendah karena perkembangan metastasis jauh. Deteksi CT pada pembesaran kelenjar pelvis setara dengan FIGO stadium IIIB

dengan perluasan ke dinding samping pelvis. Diagnosis kelenjar paraaortik atau inguinalis yang membesar sama dengan penyakit FIGO stadium IVB. (Viviane N, et al, 2009; Salib MY 2020)

6. Metastasis Jauh

Metastasis jauh kanker serviks biasanya karena rekurensi penyakit dan terlihat di hati, paru-paru, tulang, dan kelenjar getah bening. Metastasis hati tampak pada sepertiga penderita dan muncul sebagai massa padat dengan penyerapan kontras yang bervariasi (gambar 25). Metastasis adrenal biasanya berasal dari adenokarsinoma serviks dan terdapat pada sekitar 15% penderita. (Viviane N, et al, 2009; Salib MY 2020)

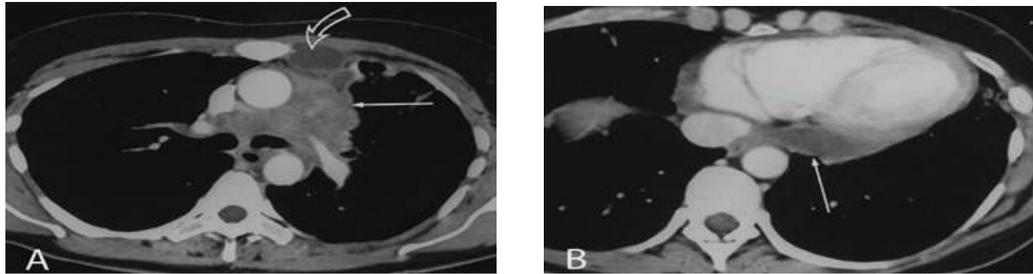


Gambar 26. Metastasis hati pada wanita 43 tahun dengan stadium klinis kanker serviks IB, kekambuhan terjadi 3 tahun setelah diagnosis. CT aksial abdomen dengan kontras oral dan intravena menunjukkan massa hipodensitas (panah) di lobus kiri hati dengan densitas rendah sentral, mungkin merupakan nekrosis. Temuan ini kompatibel dengan metastasis hati. (Viviane N, et al, 2009)

Metastasis paru bermanifestasi paling umum sebagai nodul paru multipel dan terjadi pada 33% -38% penderita. Adenopati mediastinum atau hilus dan lesi atau efusi pleura terdapat pada sekitar sepertiga penderita dengan penyakit metastasis di dada (Gambar 27). Adenopati biasanya terlihat dengan penyakit pleura atau parenkim, jarang di perikardium dan miokardium. Tumor menyebar dari nodus paraaorta ke perikardium dan dapat terjadi efusi. Penderita adenokarsinoma serviks lebih mungkin memiliki bukti metastasis paru dibandingkan karsinoma sel skuamosa. (Viviane N, et al, 2009; Salib MY 2020)

Metastasis nekrotik psoas luas yang diikuti abses biasanya dilaporkan pada wanita terinfeksi virus *human immunodeficiency*, dimana kanker serviks menjadi lebih agresif. Lesi tulang biasanya terjadi sekunder akibat perluasan langsung dari kelenjar yang berdekatan, paling sering melibatkan *lumbar spine*.

Terdapat destruksi vertebral dengan massa jaringan lunak yang menyertainya. (Viviane N, et al, 2009; Salib MY 2020)

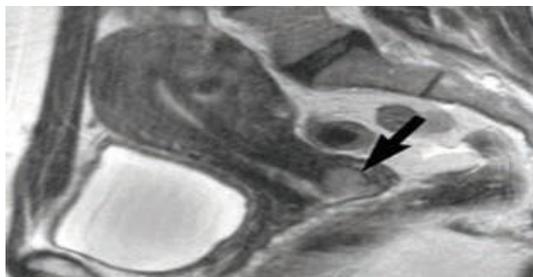


Gambar 27. Adenopati mediastinum dan efusi perikardial pada wanita 43 tahun dengan stadium klinis IB kanker serviks yang mengalami batuk 3 tahun setelah pengobatan. Gambar CT aksial thorak dengan kontras intravena. (A) Ada adenopati (panah padat) di daerah prevaskular dan prakarinal dan aortopulmonary. Seroma (panah terbuka) di dinding dada kiri adalah sekunder mediastinoscopy. (B) Gambar dari inferior A menunjukkan efusi perikardial kecil (panah). Analisis sitologis cairan positif untuk karsinoma sel skuamosa. (Viviane N, et al,

II.4 . Pemeriksaan MRI pada Kanker Serviks

1. Gambaran karsinoma serviks

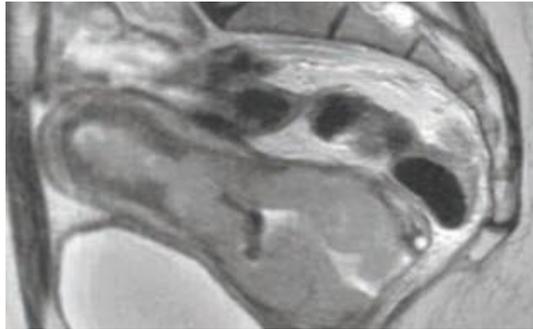
Karsinoma serviks memiliki intensitas intermediate signal pada gambaran T2-weighted dan terlihat mengganggu *low-signal-intensity* pada stroma fibrosa. Tumor dapat menunjukkan berbagai fitur morfologis dan mungkin bersifat exophytic (Gambar 28), infiltratif (Gambar 29), atau endoserviks dengan barrel-shape (Gambar 30). (Viviane N, et al, 2009; Mohammed S, et al 2020; Salib MY 2020)



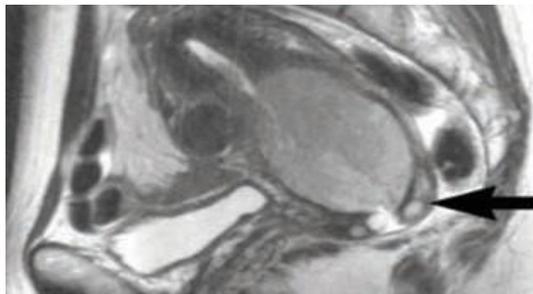
Gambar 28. Karsinoma serviks. Gambar MRI Sagital T2-weighted menunjukkan karsinoma serviks posterior kecil (panah) dengan gangguan *low-signal-intensity* terhadap stroma fibrosa (Viviane N, et al, 2009)



Gambar 29. Karsinoma serviks exophytic. Gambar MR Sagital T2 menunjukkan massa serviks besar exophytic yang menonjol ke forniks posterior vagina (panah). (Viviane N, et al, 2009)



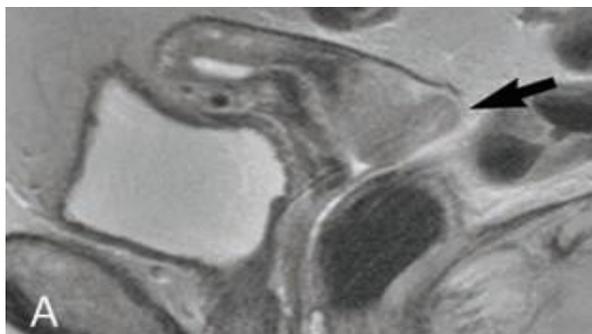
Gambar 30. Karsinoma serviks infiltrasi. Gambar MR Sagital T2-weighted menunjukkan massa serviks yang besar menginfiltrasi miometrium dan endometrium yang lebih rendah. (Viviane N, et al, 2009)



Gambar 31. Karsinoma endoserviks. Gambar MR Sagital T2-weighted menunjukkan karsinoma serviks berbentuk barel meluas ke serviks bagian dalam, dengan mempertahankan os eksternal (panah). (Viviane N, et al, 2009)

2. Invasi Dinding Vagina

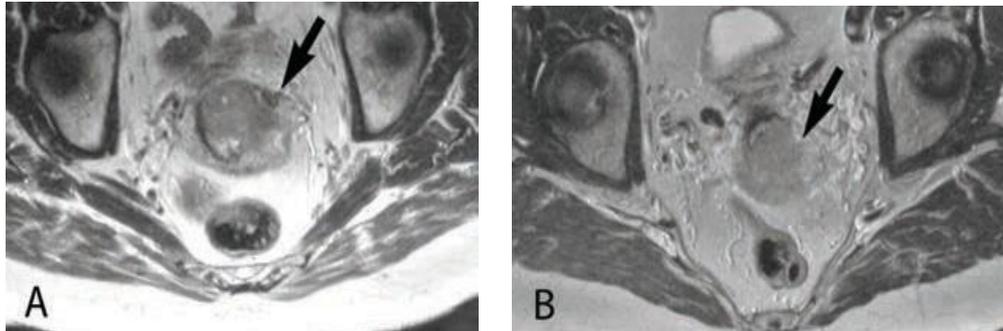
Ditandai gangguan pada sinyal *hypointense* dinding vagina dengan penebalan *hyperintense* pada gambaran *T2-weighted* dan peningkatan bahan kontras pada pencitraan *T1-weighted* (Gambar 32). (Viviane N, et al, 2009; Mohammed S, et al 2020; Salib MY 2020)



Gambar 32. Karsinoma serviks dengan invasi vagina. Gambar MR sagital (a) dan aksial (b) T2 menunjukkan karsinoma serviks posterior menyerang forniks posterior vagina (panah). (Viviane N, et al, 2009)

3. Invasi Parametrium

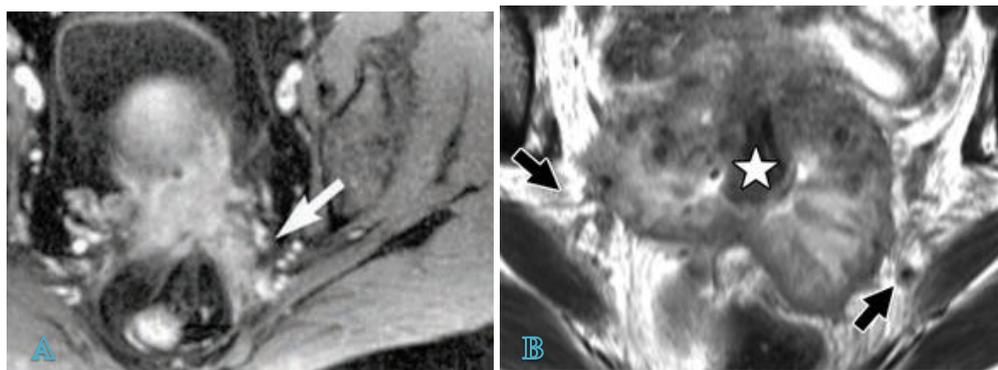
Adanya *disruption* total pada *ring* dengan intensitas sinyal nodular atau iregular yang meluas ke parametrium adalah tanda-tanda invasi yang dapat diandalkan (Gambar 33). (Viviane N, et al, 2009; Mohammed S, et al 2020; Salib MY 2020)



Gambar 33. Karsinoma serviks dengan invasi parametrium. (a) Gambar MR aksial T2 menunjukkan karsinoma serviks dengan gangguan ring stroma dan ekstensi ke parametrium (panah). (B) gambar MR aksial T2 pasien yang berbeda menunjukkan karsinoma serviks dengan invasi parametrium bilateral yang lebih luas (panah). (Viviane N, et al, 2009)

4. Invasi Dinding Pelvis

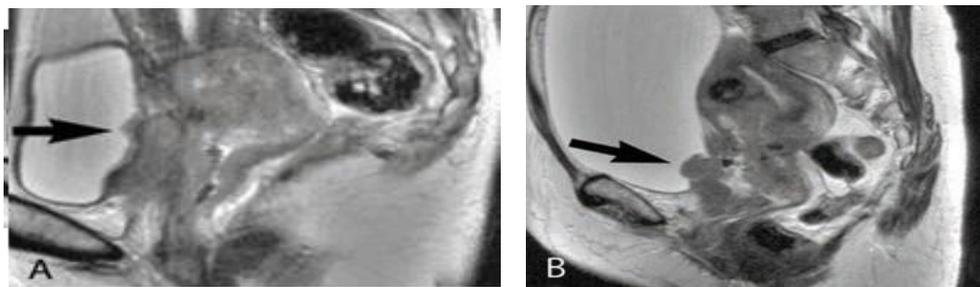
Tumor yang meluas melibatkan otot obturator internal, piriform, atau levator ani, dengan atau tanpa ureter melebar, menunjukkan invasi dinding panggul (Gambar 34). Obstruksi ureter pada area tumor dianggap sebagai indikasi invasi dinding pelvis (Viviane N, et al, 2009; Mohammed S, et al 2020; Salib MY 2020).



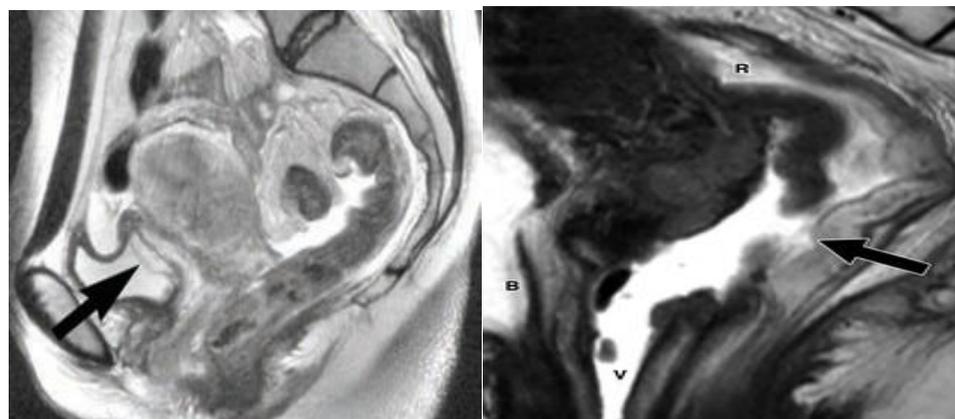
Gambar 34. Karsinoma serviks dengan invasi dinding pelvis. A) Gambaran fat-sat T1WI diperoleh setelah injeksi dimeglumine gado pentetate intravena menunjukkan karsinoma serviks memanjang ke posterior melalui ligamentum uterosakral (panah). (Viviane N, et al, 2009). B) Wanita 47 tahun dengan kanker serviks stadium IIIB. Gambar MR aksial T2-weighted menunjukkan tumor serviks (bintang) dengan keterlibatan dinding samping pelvis bilateral (panah) (Mohammed S. et al 2020)

5. Invasi Kandung Kemih dan Rektum

Invasi kandung kemih atau rektum terlihat sebagai gangguan sinyal dinding *hypointense* normal pada pencitraan *T2-weighted*, dengan atau tanpa massa yang menonjol ke dalam lumen (Gambar 35). Penebalan *hyperintense* mukosa kandung kemih pada pencitraan *T2-weighted* menunjukkan edema dan bukan merupakan tanda langsung invasi. Namun, “*bullous edema sign*” dari mukosa dinding posterior ini harus dianalisis dengan hati-hati untuk setiap nodulasi terkait yang mengarah ke tumor (Gambar 35). (Viviane N, et al, 2009; Mohammed S, et al 2020; Salib MY 2020)



Gambar 35. A dan B: Karsinoma serviks dengan invasi kandung kemih. Gambar MR Sagital T2 dua pasien yang berbeda menunjukkan invasi dinding kandung kemih (panah) dengan gangguan dinding kandung kemih *hypointense* normal dan massa yang menonjol ke dalam lumen. (Viviane N, et al, 2009)



A

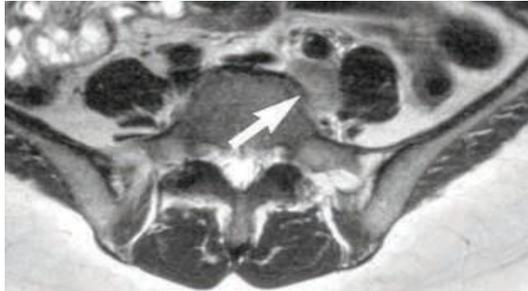
B

Gambar 36. A) Tanda edema bulosa. Gambar MR Sagital T2-weighted menunjukkan penebalan bulosa hiperintens dinding kandung kemih (panah). Temuan ini bukan tanda langsung perluasan tumor tetapi dapat mengindikasikan peradangan atau invasi mikroskopis. (Viviane N, 2009). B) Wanita 62 tahun dengan kanker serviks stadium IVA. Gambar MR sagital T2-weighted menunjukkan tumor serviks infiltratif dengan invasi rektal dibuktikan dengan gangguan dinding rektum normal, tumor meluas ke lumen, dan fistula rectovaginal (panah). B = kandung kemih, R = rektum, V = vagina. (Mohammed S, et al 2020)

6. Invasi Kelenjar Getah Bening

Deteksi kelenjar getah bening hanya didasarkan pada kriteria ukuran, yang paling banyak diterima adalah diameter transversal > 10 mm. Kelenjar

getah bening paling baik dideteksi dengan pencitraan *T2-weighted* (Gambar 37), menunjukkan intensitas *intermediate signal* dan dibedakan dengan baik dari otot-otot *hypointense* dan pembuluh darah. (Viviane N et al, 2009)



Gambar 37. Limfonodi. Gambar MR aksial T2 menunjukkan kelenjar getah bening yang sedikit hiperintens (panah) dibedakan dengan baik dari otot dan pembuluh darah. (Viviane N et al, 2009)

II.5 DWI-ADC pada Kanker Serviks Uteri

Salah satu sekuen MRI yang dapat mengetahui gambaran kanker serviks adalah *Diffusion Weighted Image* (DWI). Difusi adalah istilah yang dipergunakan untuk menggambarkan pergerakan molekul secara acak pada jaringan. Kadangkala terjadinya pembatasan berdasarkan arah yang tergantung pada struktur jaringan, selain itu difusi juga tergantung oleh jenis patologi. DWI memungkinkan karakterisasi noninvasif biologis jaringan berdasarkan sifat difusi air, yang dapat memberikan informasi mikrostruktur pada tingkat seluler. DWI juga diterapkan untuk mendeteksi dan mengkarakterisasi tumor menggunakan *Apparent Diffusion Coefficient* (ADC). (Taha F, et al, 2012; Suk HH, et al, 2013; Mebis, et al, 2020)

Perpindahan molekul-molekul yang berdifusi melintasi area jaringan per detik itu disebut dengan ADC. Difusi proton air dalam jaringan biologis berasal dari difusi proton air ekstraseluler, transpor proton air melalui membran sel, dan difusi proton air intraseluler. DWI menganalisis pergerakan ekstraseluler proton air, yang bergantung pada mikroarsitektur jaringan dan dapat diukur secara kuantitatif sebagai nilai ADC. Ini memungkinkan penilaian respons tumor terhadap pengobatan karena definisi jaringan tumornya yang spesifik sebagai area intensitas sinyal tinggi

dan informasi kuantitatif yang mencerminkan seluleritas jaringan. ADC *value* meningkat pada lesi jinak, pada karsinoma non-invasif dan invasif terdapat hubungan antara ADC dengan seluleritas tumor. ADC *value* menurun dengan meningkatnya kepadatan sel karena gerakan molekul air dibatasi, sedangkan di daerah nekrotik cenderung meningkat (Suk HH, et al, 2013; Di Giovanni, et al, 2016). Selain itu, nilai ADC telah digunakan untuk menilai terapi perubahan tumor yang diinduksi, yang mungkin terjadi sebelumnya perubahan morfologi konvensional. Penggunaan rata-rata ADC, dengan pendekatan berbasis histogram dilaporkan memiliki implikasi prognostik dan prediktif dapat digunakan untuk mencerminkan heterogenitas biologis tumor dengan mengklasifikasikan porsi dengan difusivitas yang berbeda. (Taha F, et al, 2012; Suk HH, et al, 2013; Di Giovanni, et al, 2016; Mebis, et al, 2020).

Prinsip DWI dan ADC

Diffusion-weighted imaging (DWI) adalah teknik pencitraan MR fungsional yang tidak menggunakan bahan kontras, DWI memanfaatkan gerakan acak molekul dan sekitar 60%-70% tubuh manusia terdiri dari air. Dalam lingkungan yang benar-benar tidak terbatas, pergerakan air akan menjadi benar-benar acak, sebuah fenomena yang dikenal sebagai Brownian motion atau difusi bebas. DWI mengevaluasi fungsi molekuler dan mikroarsitektur tubuh manusia. Dalam jaringan biologis, pergerakan air tidak sepenuhnya acak, melainkan terhambat oleh interaksi dengan kompartemen jaringan, membran sel, dan organel intraseluler. Dalam medium yang homogen sempurna, difusi terjadi secara acak dan isotropik, yaitu, probabilitas yang sama di semua arah. Tetapi dalam lingkungan tubuh manusia yang kompleks, air dibagi antara sel dan kompartemen ekstraseluler. Molekul air di lingkungan ekstraseluler mengalami difusi yang relatif bebas sedangkan molekul intraseluler menunjukkan difusi yang relatif terbatas. Jaringan tubuh manusia yang berbeda memiliki arsitektur

seluler yang khas dan proporsi kompartemen intra dan ekstraseluler; dan karenanya memiliki sifat difusi yang khas. Proporsi relatif dari distribusi air antara kompartemen ini dipengaruhi oleh proses patologis. Misalnya pada keganasan derajat tinggi dan jaringan yang mengalami nekrosis, proporsi intraseluler meningkat, sehingga difusi menjadi relatif lebih terbatas. Untuk tujuan penyederhanaan, pergerakan air dalam jaringan dapat dikategorikan sebagai intravaskular, intraseluler, atau ekstraseluler. Tingkat seluleritas jaringan dan keberadaan jaringan utuh membran sel membantu menentukan impedansi difusi molekul air. (Vinit Baliyan et al, WJR 2016; Taha F, et al, 2012; Suk HH, et al, 2013; Di Giovanni, et al, 2016)

Apparent diffusion coefficient (ADC) adalah ukuran kuantitatif gerak *Brownian motion*. Nilai ADC yang rendah mencerminkan lingkungan mikro seluler yang tinggi (*restricted diffusion*) oleh karena banyaknya membran sel, sedangkan nilai ADC tinggi diamati di daerah aseluler yang memungkinkan difusi bebas molekul air atau peningkatan nilai ADC menunjukkan peningkatan air ekstraseluler atau hilangnya integritas membran sel sedangkan penurunan nilai ADC mencerminkan penurunan kadar air ekstraseluler atau peningkatan dalam jumlah atau ukuran sel. Dengan demikian, pencitraan DWI menawarkan fungsional penilaian kuantitatif seluleritas pada tingkat molekuler, dengan potensi untuk membantu mengevaluasi pencitraan MR pada respons pengobatan. Manfaat khusus dari pencitraan DWI meliputi, waktu pemindaian yang singkat dan kurangnya kebutuhan untuk bahan kontras intravena, oleh karena itu, kemudahan ini dapat dimasukkan ke dalam rutinitas protokol pencitraan. (Ty K. Subhawong et al, RSNA 2014; Yeliz Pekcevik et al, 2015; Catherina S.P. van Rijswijk et al, 2002)

DWI dapat dinilai secara kuantitatif atau kualitatif dengan mengukur ADC. ADC dinyatakan dalam milimeter persegi per detik, dan nilai ADC dalam jaringan apa pun dapat diturunkan dengan: menggambar wilayah yang diinginkan pada ADC maps. Jaringan *restricted diffusion* akan

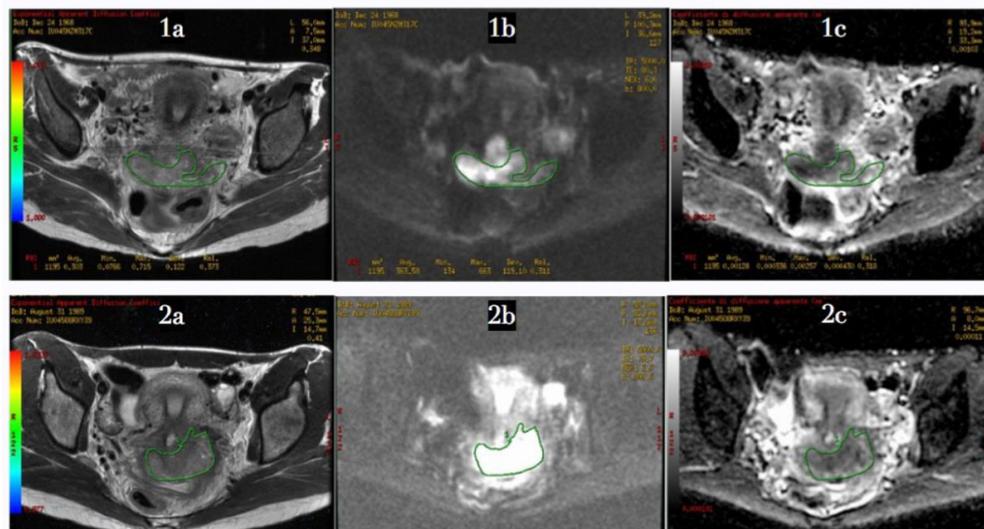
memiliki ADC yang lebih rendah sedangkan jaringan yang *nonrestricted diffusion* akan memiliki nilai ADC yang lebih tinggi. Jaringan yang benar-benar restricted difusi tetap cerah secara eksponensial pada peta ADC. Jaringan atau struktur dengan restricted difusi akan tampak cerah pada DWI dan gelap pada peta ADC, sedangkan jaringan dengan peningkatan difusi molekul air akan muncul gelap pada DWI dan terang pada peta ADC. Jaringan atau lesi dengan relaksasi T2 yang sangat tinggi tetapi tanpa restricted difusi yang sebenarnya akan tampak cerah pada gambar DWI dan peta ADC, sebuah fenomena yang dikenal sebagai T2 *shine through*. (Govind B. Chavhan et al, 2014).

Pengukuran nilai rata-rata ADC dengan metode standar konstruksi *region of interest* (ROI) pada peta ADC. Nilai rata-rata ADC jika diukur dalam tumor yang sebagian besar nekrotik, bagaimanapun, itu dapat meremehkan seluleritas tumor dalam jaringan. Oleh karena itu, beberapa penulis menyarankan untuk menggunakan nilai ADC minimum karena itu secara teoritis mencerminkan area tumor tertinggi selularitas. ADC maksimum tidak dipertimbangkan dalam analisis karena umumnya mewakili area jaringan kistik, atau nekrotik dan berkorelasi buruk dengan perilaku tumor. (Ty K. Subhawong et al, RSNA 2014; Tingting Wang et al, 2014; Chloé Bonarelli et al, 2015). Selain itu hal yang perlu dipertimbangkan juga mengenai ukuran tumor, dalam penelitian Song et al, memaparkan hasil ADC *value* antara zona tumor ukuran kecil dan besar yang berbeda menunjukkan rata-rata ADC *value* tumor meningkat dimana dari nilai rendah pada zona sentral meningkat ke zona perifer tumor secara bertahap dan rentang ADC melebar secara bertahap. (Song Y, et al, 2020). Metodologi pengukuran juga bervariasi dalam hal apakah ROI harus mencakup seluruh tumor atau hanya area dengan nilai terendah. Dalam pertimbangan ini, kami memposisikan ROI circular atau elips untuk mencakup mungkin area tumor terbesar (tidak termasuk tulang atau jaringan lunak yang berdekatan). Ini biasanya dilakukan pada gambar di mana tumor tampaknya memiliki ADC terendah (dan mungkin jaringan paling seluler).

Keduanya diukur nilai minimal dan nilai rata-rata ADC. (Ty K. Subhawong et al, RSNA 2014; Tingting Wang et al, 2014; Chloé Bonarelli et al, 2015).

Nilai ADC terhitung secara otomatis oleh software dan kemudian ditampilkan sebagai mapping parametrik yang mencerminkan tingkat difusi molekuler air melalui jaringan. Kemudian, dengan menggunakan *workstation* MRI, pengukuran ADC dicatat untuk area tertentu dengan menggambar area yang diinginkan (ROI) pada *mapping* ADC. ADC jaringan dinyatakan dalam satuan mm^2/s . Tidak ada kesepakatan mengenai batas-batas kisaran difusi normal, tetapi nilai ADC kurang dari $1,0$ hingga $1,1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (atau $1000-1100 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$) adalah umumnya pada orang dewasa. Namun, ini sepenuhnya tergantung pada organ yang dicitrakan dan jenis patologi. (Taha F, et al, 2012; Mebis, et al, 2020)

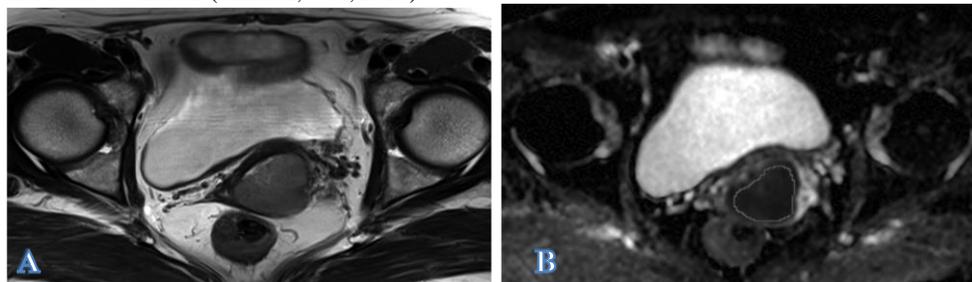
ADC telah menjadi biomarker onkologis yang mapan, karena nilai ADC yang lebih rendah menunjukkan tingkat selularitas jaringan tumor. (Mebis, et al, 2020) Dengan demikian, DWI-ADC dapat memberikan informasi tentang biologi dan fisiologi tumor, patologi, membedakan tumor jinak dan ganas, serta efek terapi kanker.



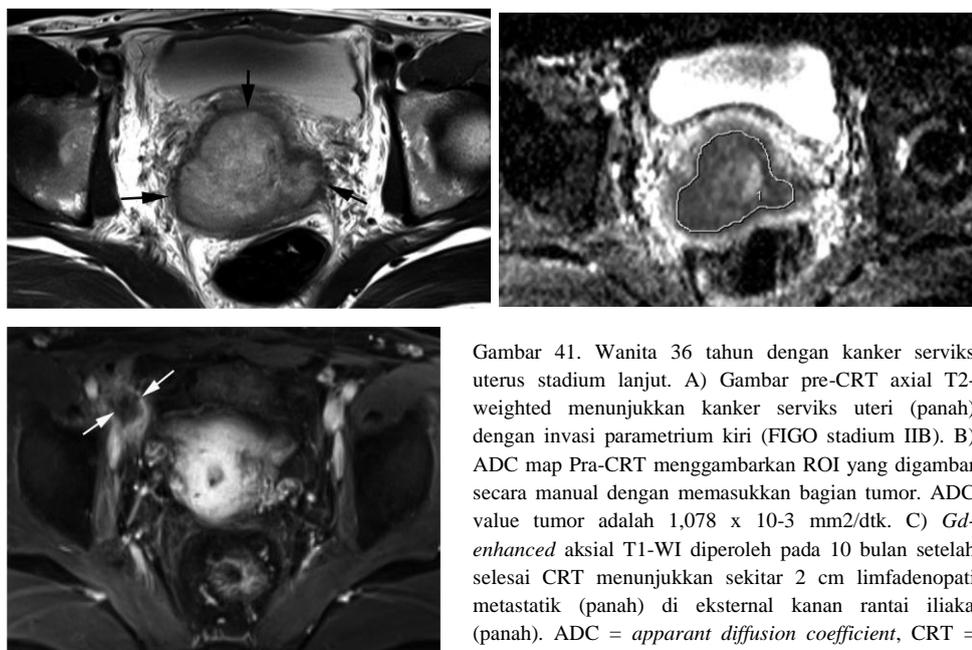
Gambar 38. Pengukuran ADC value pada dua kasus kanker serviks uteri. Batas tumor terlokalisasi pada T2WI aksial (1a, 2a) dan diidentifikasi pada gambar DWI; ROI secara manual digambar pada gambar DWI untuk memasukkan bagian tumor sebanyak mungkin (1b, 2b). map ADC (1c, 2c). ADC = *apparent diffusion coefficient*, DWI = *diffusion weighted image*, ROI = *region of interest* (Suk HH, et al, 2013)



Gambar 39. MRI pada wanita 53 tahun dengan kanker serviks uteri lanjut, FIGO stadium IIA. (a, b, c). Gambar T2WI aksial menunjukkan serviks uteri kanker (a). Gambar DWI menunjukkan hiperintensitas tumor (b). Nilai ADC tumor adalah $0,95 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ (c). FIGO = *International Federation of Gynecology and Obstetrics*, DWI = *diffusion weighted imaging*, ADC = *apparent diffusion coefficient* (Suk HH, et al, 2013)



Gambar 40. Batas tumor diidentifikasi dengan evaluasi visual pada gambar aksial T2-weighted (A). ROI gambar secara manual dengan memasukkan bagian tumor sebanyak mungkin pada ADC map (B) pada bagian yang sesuai dengan gambar A. ADC = *apparent diffusion coefficient*, ROI = *region of interest* (Di Giovanni, et al, 2016)



Gambar 41. Wanita 36 tahun dengan kanker serviks uteri stadium lanjut. A) Gambar pre-CRT axial T2-weighted menunjukkan kanker serviks uteri (panah) dengan invasi parametrium kiri (FIGO stadium IIB). B) ADC map Pra-CRT menggambarkan ROI yang digambar secara manual dengan memasukkan bagian tumor. ADC value tumor adalah $1,078 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{dtk}$. C) *Gd-enhanced* aksial T1-WI diperoleh pada 10 bulan setelah selesai CRT menunjukkan sekitar 2 cm limfadenopati metastatik (panah) di eksternal kanan rantai iliaka (panah). ADC = *apparent diffusion coefficient*, CRT = *terapi kemoradiasi*. (Di Giovanni, et al, 2016)

II.6 Beberapa Penelitian Terkait Penilaian DWI pada Histopatologis dan Keterlibatan Parametrium dalam Kanker Serviks Uteri

Terdapat banyak studi yang mempelajari penggunaan sekuens DWI dalam membedakan tumor ganas dan jinak. Namun demikian, masih sedikit studi yang membahas mengenai penilaian DWI pada histopatologis dan keterlibatan parametrium pada kanker serviks uteri.

Penelitian Hasan DI, et al, 2015, menunjukkan DWI dan ADC *value* memiliki potensial klinis dalam membedakan tipe histopatologi pada kanker serviks stadium awal dan akhir penyakit. Penelitian Liu dan Kuang (Liu et al, 2009; Kuang, et al, 2011) penilaian ADC tumor dianalisis dan dibandingkan dengan jaringan serviks normal sebelum atau setelah kemoradioterapi. Secara keseluruhan, massa ganas menunjukkan nilai ADC yang lebih rendah daripada jaringan serviks normal karena kandungan seluler yang lebih tinggi, dengan melaporkan bahwa nilai ADC kanker serviks berkorelasi negatif dengan kepadatan sel dan grading tumor. Selain itu mengevaluasi nilai klinis DWI seluruh tubuh (WB-DWI) dalam staging kanker serviks uterus. Dilaporkan bahwa, pemindaian WB-DWI berguna untuk membedakan nodus metastatik dari nodus jinak.

Park JJ, et al. 2014, mengatakan DWI memiliki potensi untuk mengevaluasi tingkat kanker serviks yang sebenarnya karena tumor menunjukkan intensitas sinyal yang lebih tinggi dan nilai koefisien difusi yang lebih rendah daripada jaringan serviks normal.

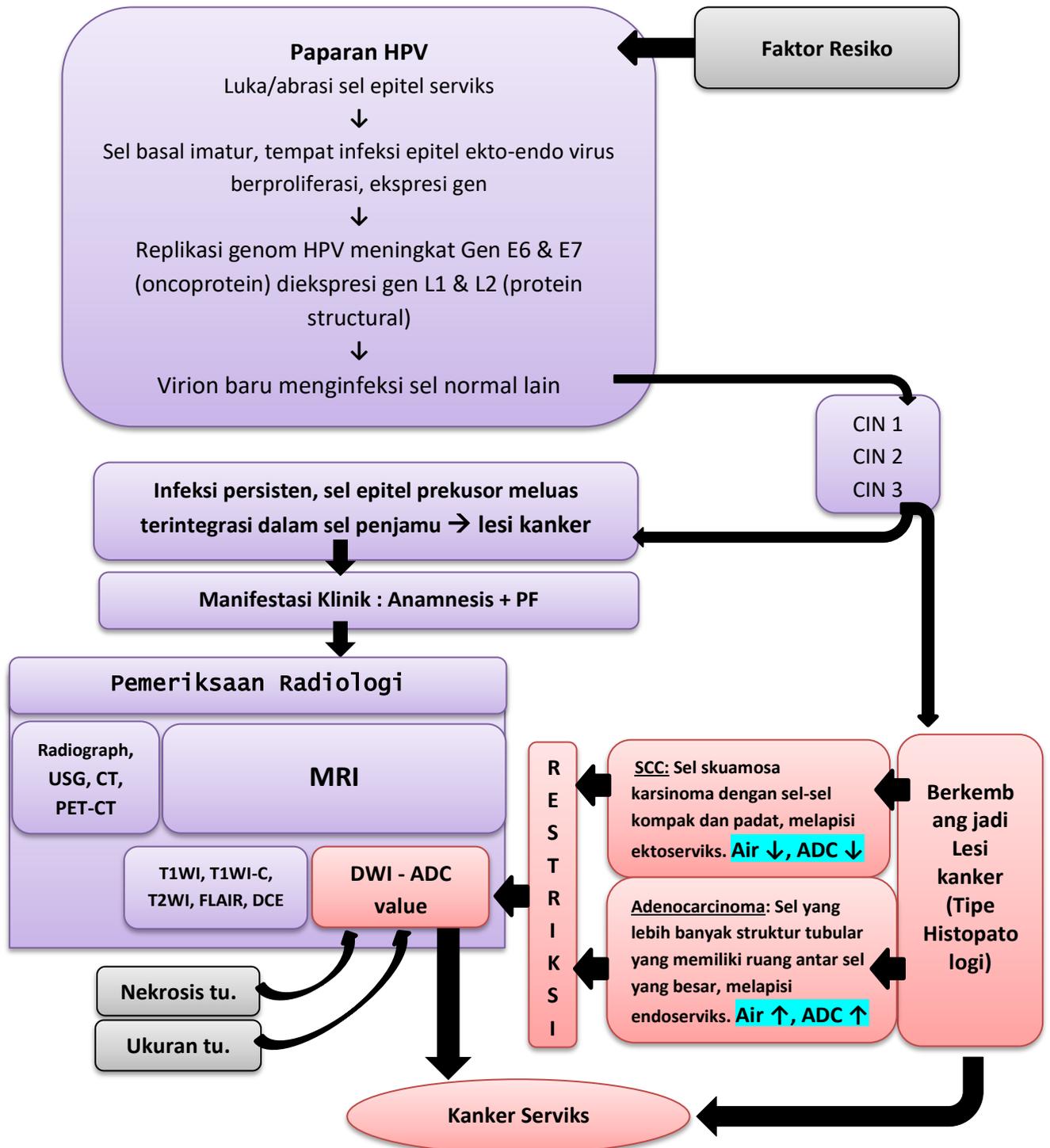
Namal et al, 2018, dalam penelitiannya menunjukkan bahwa invasi ke parametrium dapat dievaluasi pada gambar jejak di mana kanker serviks dapat digambarkan dengan jelas sebagai area hiperintens dibandingkan dengan jaringan serviks normal yang tertekan, dan dengan hasil yaitu DWI menunjukkan sensitivitas 86%, spesifisitas 41%, akurasi diagnostik 80%. Sekuens T2WI menunjukkan sensitivitas 73%, spesifisitas 71%, akurasi diagnostik 73%. Gambar kontras fase akhir menghasilkan sensitivitas 60%, spesifisitas 71%, sehingga memberikan kesimpulan bahwa MRI 3T memiliki

akurasi diagnostik yang tinggi dalam menentukan stadium kanker serviks preoperative terutama pada sekuen DWI. Pada penelitian Perniola (Perniola G, et al, 2020) penting untuk mengetahui keadaan keterlibatan parametrium ini untuk memilih manajemen terapeutik terbaik: neoadjuvant chemotherapy (NACT), operasi radikal, dan radioterapi.

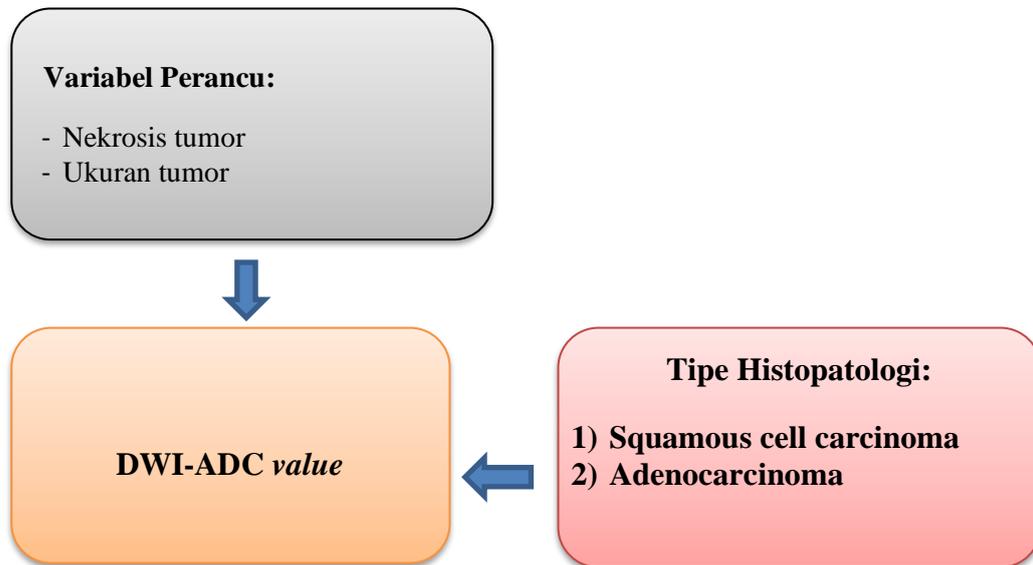
BAB III

KERANGKA PENELITIAN

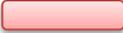
III.1 Kerangka Teori



III.2 Kerangka Konsep



Keterangan:

-  Variabel Bebas
-  Variabel Tergantung
-  Variabel Perancu