

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tumor uteri adalah istilah yang merujuk pada pertumbuhan abnormal jaringan di uteri. Secara histologi, tumor pada uteri dapat dibagi menjadi dua kategori utama yaitu tumor jinak dan tumor ganas. Tumor uteri dapat berasal dari salah satu lapisan utama uterus, yaitu endometrium (lapisan dalam), miometrium (lapisan otot), atau subserosa (jaringan ikat) disekitarnya.¹ Untuk tumor yang bersifat jinak seperti pada lapisan myometrium dapat terjadi leiomyoma Uteri (mioma uteri) merupakan tumor jinak yang paling sering ditemukan sekitar 70-80% dari semua tumor uteri pada wanita usia reproduksi yang berasal dari otot polos myometrium. Leiomyoma dibagi lagi berdasarkan lokasi yaitu subserosa, intramural dan submukosa myometrium.^{1,2}

Pada lapisan endometrium uteri dapat terjadi polip endometrium, tumor endometrium dan pada lapisan antara myometrium yaitu adenomyosis. Sedangkan tumor ganas pada lapisan endometrium berupa karsinoma endometrium yang merupakan jenis tumor ganas uteri paling sering ditemukan mencakup sekitar 90% dari semua keganasan uteri.¹ Pada lapisan myometrium terdapat leiomyosarkoma yang merupakan tumor ganas dari jaringan otot polos.²

Membedakan berbagai jenis tumor uteri kedalam kelompok jinak dan ganas sangat penting untuk terapi yang optimal, namun terdapat gejala klinis yang tumpang tindih sehingga dibutuhkan teknik pencitraan yang optimal dalam menilai karakteristik tumor uteri.³

Berbagai modalitas di bidang radiologi berperan penting dalam mendiagnosa tumor uteri. Modalitas tersebut antara lain ultrasonografi, CT Scan dan MRI yang dapat digunakan dalam diagnosis dan mengevaluasi penyebaran tumor uteri. Ultrasonografi merupakan modalitas pencitraan non invasif, murah dan real time. Namun, modalitas ini memiliki keterbatasan jika dibandingkan dengan modalitas pencitraan lainnya khususnya dalam menilai kedalaman invasi tumor dan penyebarannya ke organ lain, resolusi lesi yang ditampilkan rendah sehingga hanya cocok dalam penilaian awal lesi pada uteri, serta sangat operator

dependen.⁴ Camponovo dkk. (2023) melaporkan bahwa ultrasonografi memiliki keterbatasan dalam menilai karakteristik sarkoma uterus secara preoperatif, sedangkan MRI lebih unggul karena kontras jaringan lunak yang superior dan kemampuannya dalam menilai morfologi serta perfusi jaringan tumor.⁴

Membedakan secara morfologi antara tumor jinak dan ganas pada uteri terkadang masih bias, hal ini disebabkan karakteristik tumor yang tidak khas.⁵ Pemberian zat kontras dapat membantu tapi pada beberapa kasus masih tetap tumpang tindih. Magnetic Resonance Imaging (MRI) dianggap sebagai gold standar imaging dalam mengevaluasi keganasan pada uteri.^{4,5} Hal ini disebabkan kontras jaringan lunak yang unggul dan kemampuannya dalam membedakan berbagai sifat jaringan. Sequence Diffusion-weighted imaging (DWI) dan apparent diffusion coefficient (ADC) telah digunakan untuk membedakan antara tumor jinak dan ganas di berbagai organ, termasuk usus, paru-paru, payudara, dan ovarium.⁶ *In vivo magnetic resonance spectroscopy* (MRS) adalah teknologi pencitraan non-invasif yang dapat mendeteksi proses biokimia terkait informasi metabolik, perubahan jaringan normal menjadi jaringan ganas, dan keberadaan tumor aktif.^{3,7}

Tumor ganas memiliki selularitas yang lebih tinggi dan ruang ekstraseluler yang lebih sedikit daripada lesi jinak, oleh karena itu nilai ADC-nya seringkali lebih rendah.^{6,7} Akibatnya, kadar ADC berguna dalam membedakan antara tumor uteri jinak dan ganas.⁸ Selain nilai ADC, MRS diyakini sebagai metode pelengkap yang memungkinkan pemeriksaan metabolik jaringan. MRS mengidentifikasi metabolit seperti choline, penanda pergantian membran dan proliferasi sel.³ Choline peak yang meningkat biasanya terkait dengan kanker, yang menunjukkan aktivitas seluler dan produksi membran yang lebih besar.^{3,5} Kombinasi nilai ADC dan choline peak berbasis MRS memberikan gambaran lengkap tentang fitur tumor struktural dan metabolik, yang berpotensi meningkatkan akurasi diagnosis.^{3,6,7}

Penelitian terkini menunjukkan bahwa menghubungkan hasil ADC value dengan choline peak dapat membantu lebih memahami biologi tumor.^{3,5,9,10} Pada tahun 2013 Takeuchi dkk, melakukan penelitian tentang choline peak pada pemeriksaan MRS 1.5 T untuk membedakan tumor myometrium jinak dan ganas. Penelitian ini mencapai sensitivitas dan spesifisitas sebesar 93% sebesar 83% untuk kategorisasi jinak dan ganas. Sampel penelitian termasuk 26 leiomyoma dan 12 sarkoma uterus, memperoleh sensitivitas 100% dan spesifisitas 96%.⁶ Hasil ini diperkuat oleh Rahimifar dkk. (2019) yang melaporkan bahwa kombinasi nilai ADC dan MRS pada MRI 3 Tesla meningkatkan akurasi diagnostik diferensiasi leiomyoma dan leiomyosarkoma hingga 98,3%.⁵

Berdasarkan uraian diatas maka kami bermaksud melakukan penelitian tentang nilai diagnostik ADC value dan choline peak MR Spectroscopy terhadap hasil histopatologi pada penderita tumor uteri di RS Universitas Hasanuddin.

2. Tinjauan Pustaka

2.1 Anatomi

Uterus merupakan organ berotot, berongga (*hollow organ*) dan berbentuk buah pir, yang terletak dalam rongga panggul di antara kandung kemih dan rektum pada panggul wanita. Posisi uterus adalah anteversi (menekuk ke depan) dan antefleksi (membelok ke depan). Uterus matur memiliki panjang sekitar 7,5 cm, lebar 5 cm (pada diameter terpanjangnya), tebal 2,5 m, dan beratnya sekitar 60 g.

Uterus terdiri atas tiga bagian: bagian atas disebut fundus, tengah disebut corpus, dan bagian bawah adalah cervix. Secara lapisan, dinding uterus memiliki dua lapisan; lapisan endometrium pada bagian dalam, dan miometrium pada bagian luar. Kanker uteri dapat terbentuk pada salah satu jaringan yang membentuk Uterus.^{11,12}

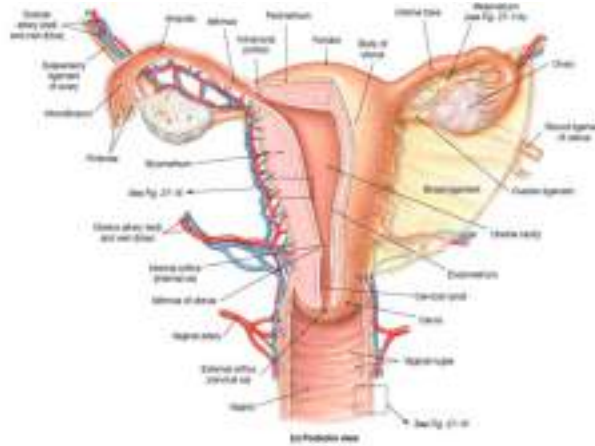
2.1.1 Makrostruktur dari Uterus

Uterus terdiri atas dua bagian utama:

1. Korpus, atau badan
2. Serviks, atau leher

Korpus uteri berada di dalam rongga panggul dan bagian atasnya berlanjut menjadi dua tuba uterina. Serviks tertanam ke arah vagina. Korpus atau badan uterus merupakan dua pertiga uterus yang panjangnya sekitar 5 cm. Di dalam korpus terdapat rongga, berbentuk segitiga, dan aspeknya menunjuk ke arah serviks. Dinding anterior dan posterior rongga uteri biasanya saling berdempetan. Bagian atas korpus di sebut *fundus* bagian uterus tempat masuknya tuba uterina di sebut kormu. Ismus adalah daerah yang sedikit menyempit di perbatasan korpus uteri dan serviks, panjangnya sekitar 7 mm.^{11,13}

Serviks berbentuk silinder, dan bagian bawahnya menyembul ke dalam vagina. Pada bagian bawah serviks terdapat kanal servikal, yang pada ujungnya terdapat bukaan-bukaan ke uterus –ostium interna dan di sisi lainnya yaitu ke bukaan arah vagina-ostium eksterna.^{11,13}

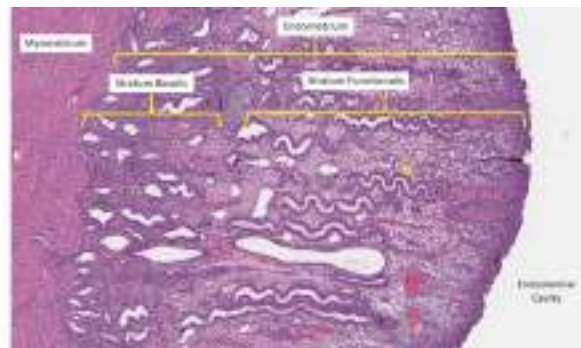


Gambar 1. Anatomi Uteri¹³

2.1.2 Mikrostruktur dari Uterus

Uterus dan serviks terdiri atas tiga lapisan jaringan :

1. Lapisan epitel didalam, endometrium
2. Lapisan otot ditengah, miometrium
3. Jaringan ikat diluar, perimetrium.



Gambar 2. Histologi Lapisan Uteri¹⁴

2.1.3 Lapisan Endometrium

Pada uterus lapisan endometrium tersusun atas dua lapisan :¹⁴

1. Lapisan Fungsional

Lapisan fungsional merupakan jaringan epitel yang banyak mengandung kelenjar dan setelah pubertas lapisan ini dibangun dan meluruh pada setiap siklus menstruasi akibat pengaruh hormon. Mengandung banyak pembuluh darah dan arteri spiral, yang memberi nutrisi bagi proliferasi sel selama siklus reproduksi. Ketika ovum telah dibuahi maka ovum akan tertanam di endometrium, lapisan tersebut menyediakan nutrisi yang dibutuhkan untuk pertumbuhan dan perkembangan embrio selama kehamilan.

2. Lapisan Basal :

Lapisan basal adalah lapisan permanen yang membentuk lapisan fungsional setiap kali setelah menstruasi. Lapisan basal juga mendapat suplai darah dari arteri Serviks dilapisi oleh epitel kolumnar, yang menyekresi mucus untuk membentuk sumbat pelindung di kanal servikal untuk melindungi genetalia internal dari infeksi. Beberapa sel epitel memiliki silia untuk membantu jalannya spermatozoa. Perubahan pembentukan mucus selama siklus menstruasi dapat berfungsi untuk mencegah penetrasi spermatozoa memasuki genetalia internal. Endometrium serviks juga berlipat-lipat seperti di vagina, yang disebut arbor vitae, yang memungkinkan dilatasi selama persalinan. Lapisan endometrium serviks tidak ikut meluruh saat menstruasi.

2.1.4 Lapisan Miometrium

Lapisan miometrium tersusun atas tiga lapisan :¹⁴

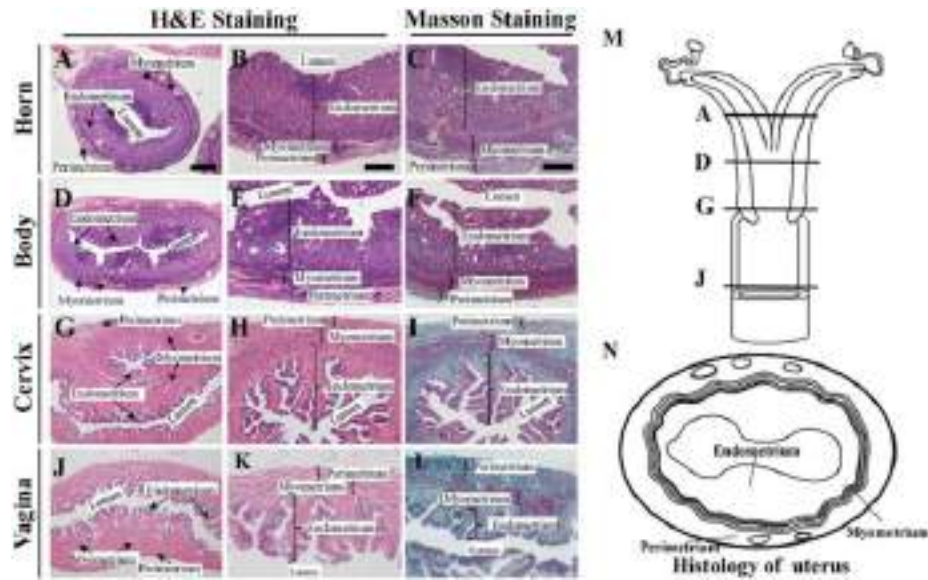
1. Lapisan otot sirkuler dibagian dalam
2. Lapisan otot oblik dibagian tengah
3. Lapisan otot longitudinal dibagian luar

Miometrium memiliki peran vital dalam proses kehamilan dan kelahiran. Miometrium serviks mengandung beberapa otot polos longitudinal yang merupakan kelanjutan dari uterus namun sebagian besar sel ototnya sirkuler.

2.1.5 Lapisan Perimetrium

Lapisan perimetrium merupakan lapisan yang membungkus uterus dan tuba uterina. Di permukaan lateral uterus, terdapat lipatan ganda perimetrium yang mencapai dinding samping rongga panggul, membentuk ligament penyangga yang lebar. Ada dua rongga dalam peritoneum yaitu kavum douglas yang terletak diantara uterus dengan rectum, serta kavum vesikouterina yang terletak diantara uterus dan kandung kemih.¹⁴

Suplai darah pada uterus dan serviks berasal dari arteri ovarika dan arteri uterine, yang merupakan cabang arteri iliaka dan aorta. Cabang arteri uterine-arteri radialis-menembus ke dalam miometrium, lalu bercabang menjadi arteriola lurus yang mendarahi lapisan basal, dan arteri spiralis yang mendarahi lapisan fungsional. Aliran vena dibawa ke vena bersama dengan arterinya. Persarafan uterus dan serviks berasal dari plexus sacral. Aliran limfe dibawa ke kelenjar limfe linguinal dan iliaka.^{13,15}



Gambar 3. Perbandingan Histologi dari ketiga bagian Uterus dan Vagina.¹⁵

2.1.6 Struktur Penyokong

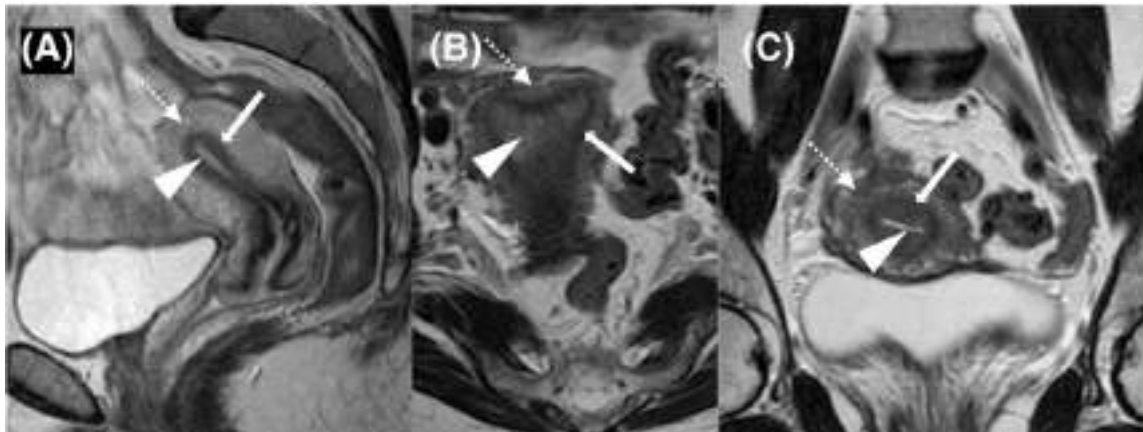
Uterus dan Serviks dipertahankan pada posisinya dalam panggul oleh ligament yaitu :¹³

1. Ligamen kardinal : terbentang dari permukaan lateral serviks dan vagina ke dinding lateral rongga panggul
2. Ligamen Puboservikal : terbentang dari serviks, dibawah kandung kemih, ke arah depan ke tulang pubis.
3. Ligamen Uterosakral : terbentang dari serviks ke arah atas dan belakang, ke periosteum sacrum, dan mengitari rectum.
4. Ligament Lebar (Latum) : terikat ke dinding lateral uterus dan berfungsi menopang uterus
5. Ligament Rotundum : terbentang dari kornu uterus ke bawah ke arah labia mayor, dan berfungsi mempertahankan uterus dalam posisi anteversi dan antefleksi.

2.1.1 MRI Pelvis

MRI adalah modalitas pencitraan pilihan untuk studi anatomi panggul dan perut. MRI paling baik untuk mendeteksi dan mengevaluasi tumor uteri di dalam rongga pelvis hingga dapat melihat infiltrasi tumor ke endoserviks, dan perluasan besar ke parametria. Miometrium terdiri dari dua lapisan yang berbeda. Lapisan miometrium bagian dalam atau "zona junctional" berbatasan dengan endometrium dan tampak sebagai pita sinyal rendah, sedangkan miometrium luar lebih bervariasi penampilannya tetapi biasanya berupa sinyal menengah (Gambar. 13). Setelah kontras intravena, lapisan miometrium

terdalam meningkat secara seragam selama fase dinamis awal sebagai garis kontinu atau “garis subendometrial.” Gangguan dari garis subendometrium atau batas dari zona junctional merupakan indikasi invasi miometrium. Zona junctional yang utuh dan pita kontinu dari peningkatan subendometrial dini mengecualikan invasi miometrium yang dalam.^{16,17}



Gambar 4. Anatomi zona normal pada T2-weighted MRI.(A) sagital, (B) aksial, dan (C) bidang koronal menunjukkan hiperintens (terang) pada endometrium (panah), junctional zone hipointens (lebih gelap) atau miometrium bagian dalam (panah putih solid), dan isointens pada miometrium luar (panah putus-putus).

2.2 Tumor Uteri

2.2.1 Epidemiologi

Leiomioma uteri (mioma uteri) adalah tumor jinak yang paling umum pada wanita usia reproduksi. Dalam konteks prevalensi memengaruhi sekitar 20-70% wanita usia reproduksi dengan insiden fibroid yang tepat sulit ditentukan karena beberapa faktor. Mayoritas fibroid tidak bergejala, sehingga tingkat deteksi klinisnya rendah. Di Amerika Serikat, tingkat insiden bervariasi dari 2,0–12,8 per 1000 wanita per tahun. Usia berperan penting dalam mendeteksi leiomioma, dengan peningkatan tingkat insiden saat wanita mendekati perimenopause dan regresi leiomioma pada tahun-tahun paska menopause. Sekitar 40.100 wanita diperkirakan mempunyai potensi meningkat ke arah keganasan pada tahun 2008 di Amerika Serikat. Setelah meningkat dua kali lipat pada awal tahun 1970, kejadian kanker uterus cukup stabil. Pada tahun 2008, diperkirakan sekitar 7.470 kematian.¹⁸

Angka kejadian adenomiosis secara global kurang diketahui secara pasti, karena diagnosis adenomiosis biasanya didapatkan pada wanita yang menjalani tindakan

histerektomi, pemeriksaan *magnetic resonance imaging* (MRI) dan transvaginal ultrasound (TVUS). Sekitar 1 dari 3 wanita yang memiliki adenomiosis dapat bersifat asimtomatik. Prevalensi secara luas berdasarkan analisis restrospektif terhadap histopatologi setelah histerektomi menunjukkan angka yang bervariasi, mulai dari 8,8% hingga 61,5%. Di Indonesia, berdasarkan penelitian yang dilakukan di RS Dr. Hasan Sadikin Bandung tahun 2015-2016, didapatkan dari 116 penderita adenomiosis bahwa kasus terbanyak (70,7%) terdapat pada usia > 35 tahun.¹⁹⁻²²

Kanker uterus adalah kanker yang paling umum keenam pada wanita di Irlandia, sebanyak 3,9% dari semua neoplasma ganas, Rata-rata jumlah kasus baru didiagnosa setiap tahun adalah 403. Selama 1995-2007, jumlah kasus baru didiagnosa setiap tahun meningkat sebesar 7% di NI dan 3% di RoI. Sekitar 1 dari 93 wanita mempunyai potensi mengalami kanker uterus. Banyak faktor yang bisa menyebabkan kanker uterus, namun sebagian besar dapat mengarah ke kanker korpus uteri.¹²

Ada dua jenis kanker uterus, kanker endometrium, yang berasal dari lapisan dalam (endometrium) uterus yang paling sering pada kanker uterus, terdapat sekitar 90% dari total kasus kanker uterus. Sarkoma uteri, yang berasal dari lapisan luar jaringan otot (miometrium) uterus, adalah bentuk jauh lebih umum dari kanker uterus, yang terdiri dari kurang dari 10% dari semua kasus kanker Uterus.²³

Kejadian kanker endometrium lebih tinggi pada Caucasian dibandingkan wanita asia atau berkulit hitam, namun angka kematian lebih tinggi pada pada orang kulit hitam. Hal ini diduga jeleknya perawatan dan presentasi pada stadium lanjut. Sarkoma uteri, selain dari subtype histologi, lebih sering pada wanita berkulit hitam. Klasifikasi terbaru dari sarkoma uterus meliputi leiomyosarcoma, endometrial stroma sarcoma dan sarkoma undifferentiated. Leiomyosarcoma (LMS) cenderung terjadi lebih sering pada wanita berusia 30-50 tahun dibandingkan dengan carcinosarcomas dan sarkoma stroma endometrium (EES), yang memiliki insiden yang lebih tinggi pada wanita yang lebih tua dari 50 tahun.¹⁸

Kurva insidensi usia kanker uterus menunjukkan bahwa insiden diagnosis tertinggi adalah pada dekade ketujuh kehidupan. *The American Cancer Society* memperkirakan bahwa sekitar 63.230 kasus baru kanker uterus didiagnosis pada tahun 2018. Menurut perkiraan, 4,6 per 100.000 wanita meninggal karena kanker uterus di Amerika Serikat. Statistik ini menunjukkan bahwa kanker uterus menimbulkan beban besar pada sistem perawatan kesehatan, dan pencegahan, diagnosis, dan pengobatan yang tepat waktu dapat mengarah pada peningkatan hasil pasien serta mengurangi beban pada sistem.²⁴

2.2.2 Etiologi dan Faktor Resiko

Etiologi tumor uterus, baik tumor jinak seperti leiomioma uteri maupun tumor ganas seperti karsinoma endometrium, melibatkan berbagai faktor yang dapat dibedakan berdasarkan jenis tumor. Leiomioma adalah tumor yang berasal dari otot polos. Tumor ini bergantung pada estrogen, dengan data yang menunjukkan kelebihan reseptor estrogen dan progesteron dibandingkan dengan miometrium normal²⁵. Meskipun penyebab pastinya tidak diketahui, kemajuan besar telah dicapai dalam memahami variabel hormonal, genetik, dan molekuler yang terlibat dalam tumor jinak ini²⁵. Kelainan miometrium intrinsik, peningkatan reseptor estrogen secara kongenital, perubahan hormonal, dan reaksi terhadap cedera iskemia selama menstruasi merupakan kemungkinan penyebab perubahan genetik yang didapat pada mioma²⁶. Setelah terbentuk, perubahan genetik ini diatur oleh hormon sebagai promotor dan faktor pertumbuhan sebagai efektor²⁶. Penting untuk menyoroti bahwa faktor predisposisi termasuk berat badan, makanan, dan olahraga sering kali tumpang tindih atau berinteraksi²⁷. Meskipun banyak variabel risiko yang terkait dengan perubahan metabolisme estrogen dan progesteron, menetapkan hubungan kausal langsung sulit dilakukan, dan mekanisme lain mungkin terlibat²⁷.

Karsinoma endometrium adalah tumor ganas uterus yang paling sering terjadi, dengan etiologi yang berbeda berdasarkan subtype estrogen-dependent (Tipe I) dan Non-estrogen-dependent (Tipe II). Pada tipe I, hormon estrogen tidak diimbangi progesteron (pada obesitas, PCOS, atau terapi hormon eksogen) meningkatkan risiko hiperplasia endometrium dan transformasi maligna. Serta, mutasi pada gen PTEN, KRAS, dan β -catenin ditemukan pada banyak kasus tipe I. Dengan faktor risiko, Obesitas, diabetes mellitus, hipertensi, nulliparitas, dan menarke dini atau menopause terlambat. Pada tipe II sering terjadi pada wanita pascamenopause dengan atrofi endometrium dan terjadi mutasi gen TP53 ditemukan pada lebih dari 90% kasus tipe II.

Etiologi tumor lain seperti adenomiosis kurang diketahui secara pasti akibat ketidakmampuan untuk mendiagnosis secara akurat di masa yang lampau menggunakan metode diagnostik non-invasif. Tidak terdapat sebuah lapisan khusus yang berada diantara miometrium dan endometrium, namun pada pertemuan antara lapisan basal endometrium dan lapisan subendometrial miometrium terdapat sebuah zona yang dinamakan sebagai myometrial junctional zone (JZ). Teori yang paling umum, adenomiosis terjadi akibat invaginasi lapisan basal endometrium ke dalam miometrium akibat zona perbatasan yang terganggu sehingga memungkinkan proliferasi abnormal sel-sel endometrium di dalam miometrium dan disertai dengan hipertrofi dan hiperplasia sel-sel otot polos myometrium.²⁸

2.2.3 Patofisiologi

Patofisiologi spesifik fibroid uterus (leiomioma) tidak pasti²⁵. Akan tetapi, penelitian menunjukkan bahwa asal-usulnya dimulai dengan satu sel otot polos uterus (miometrium) yang menyimpang dari jalur komunikasi seluler normal, yang mengakibatkan pembelahan sel yang tidak normal²⁷. Leiomioma adalah kanker yang bergantung pada estrogen, dengan data yang menunjukkan kelebihan reseptor estrogen dan progesteron dibandingkan dengan miometrium normal²⁵. Secara historis, leiomioma uterus tidak dianggap memiliki dasar keturunan^{27,29}. Akan tetapi, penelitian terkini menunjukkan bahwa banyak fibroid memiliki cacat genetik. Sekitar 40% fibroid uterus memiliki kelainan kromosom, seperti translokasi antara kromosom 12 dan 14, trisomi 12, dan delesi kromosom 3 dan 7²⁹. Di antara semua itu, translokasi 12:14 melibatkan gen HMGA2, yang mengatur proliferasi embrionik dan diekspresikan secara berlebihan pada leiomioma tetapi tidak pada miometrium normal²⁹. Penghambatan HMGA2 telah terbukti menurunkan pertumbuhan sel leiomioma²⁹. Predisposisi genetik juga menghubungkan leiomioma dengan kelainan seperti leiomiomatosis herediter dan karsinoma sel ginjal (HLRCC), yang disebabkan oleh mutasi pada gen fumarat hidratase²⁹. Lebih jauh lagi, mutasi pada MED12, regulator transkripsi, ditemukan pada 70% fibroid, yang menyoroti kerumitan genetik etiologi leiomioma²⁹.

Disregulasi matriks ekstraseluler (ECM) sangat penting untuk pembentukan leiomioma. TGF- β , khususnya isoform β 3, diekspresikan secara berlebihan pada leiomioma, yang menyebabkan peningkatan ekspresi gen ECM²⁹. Tekanan mekanis dari komponen ECM juga mendorong pembentukan fibroid dengan mengirimkan sinyal ke sitoskeleton dan menjaga jaringan tetap kaku²⁹. Lingkungan mikro mekanis berkontribusi pada peningkatan pertumbuhan dan kekakuan fibroid²⁹. Perubahan epigenetik, seperti hipometilasi ER- α dan pola metilasi yang tidak normal, dapat berkontribusi pada perkembangan fibroid melalui mekanisme pengaturan tambahan²⁹.

Variabel hormonal, khususnya estrogen dan progesteron, merupakan regulator penting pertumbuhan leiomioma^{27,29}. Estrogen mendorong faktor pertumbuhan seperti PDGF dan TGF- β sambil menghambat mekanisme penekan tumor seperti aktivasi p53^{27,29}. Progesteron, melalui reseptornya PR-A dan PR-B, meningkatkan kelangsungan hidup dan proliferasi sel dengan mengatur faktor-faktor seperti protein limfoma sel B (Bcl-2)^{27,29}. Faktor pertumbuhan seperti VEGF dan IGF mendorong perkembangan fibroid dan angiogenesis^{27,29}. Lebih jauh, sitokin, kemokin, dan enzim perombakan matriks ekstraseluler seperti metaloproteinase matriks (MMP) berkontribusi pada sifat fibrotik dan proliferasi leiomioma^{27,29}.

Tidak seperti leiomioma jinak, leiomiosarkoma adalah kanker yang berasal dari otot polos yang sangat agresif³¹. Meskipun leiomioma mengandung mutasi tertentu seperti MED12, mutasi ini tidak terbatas pada tumor jinak³¹. Menurut penelitian, mutasi MED12 terdapat pada leiomiosarkoma uterus tetapi tidak pada leiomiosarkoma non-uterus, yang menunjukkan potensi selektivitas untuk kanker otot polos uterus³¹. Jalur Wnt/ β -catenin, yang terkait dengan mutasi MED12, tampaknya memainkan peran terbatas dalam etiologi leiomiosarkoma³¹. Sebaliknya, kanker ini dibedakan oleh variabilitas genetik dan ketidakstabilan kromosom yang signifikan³¹.

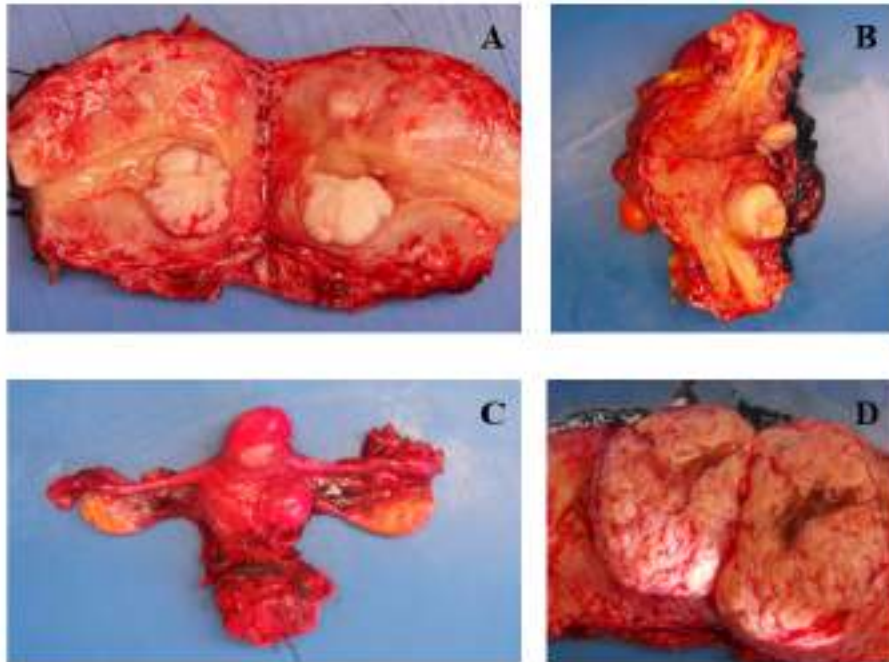
Faktor pertumbuhan, komponen ECM, dan komunikasi seluler yang tidak teratur semuanya memainkan peran penting dalam pembentukan leiomiosarkoma³¹. Peningkatan ekspresi faktor pemacu pertumbuhan, seperti TGF- β dan VEGF, menambah sifat invasif keganasan³¹. Lebih jauh lagi, perubahan mekanis dan struktural dalam lingkungan mikro ECM mendorong pertumbuhan dan metastasis tumor³¹. Tidak seperti leiomioma, leiomiosarkoma memiliki peningkatan kapasitas proliferasi dan angiogenik, yang dipicu oleh perubahan genetik intrinsik dan efek stroma ekstrinsik³¹.

Pada adenomyosis, ketiadaan suatu lapisan khusus yang membagi antara endometrium dan miometrium diperkirakan mempermudah invaginasi lapisan basal endometrium ke dalam miometrium apabila terdapat suatu pemicu invasi sel-sel endometrium. Pemicu invaginasi lapisan basal endometrium ke dalam miometrium dapat berupa gangguan mekanis seperti disfungsi kontraktilitas. Gangguan hiperperistaltik dan disperistaltik pada uterus dapat menyebabkan mikrotrauma pada myometrial junctional zone (JZ) dan mendukung infiltrasi lapisan basal endometrium ke dalam myometrium.²⁸

2.3 Radiologi dan Histopatologi Tumor Uteri

2.3.1 Leiomyoma

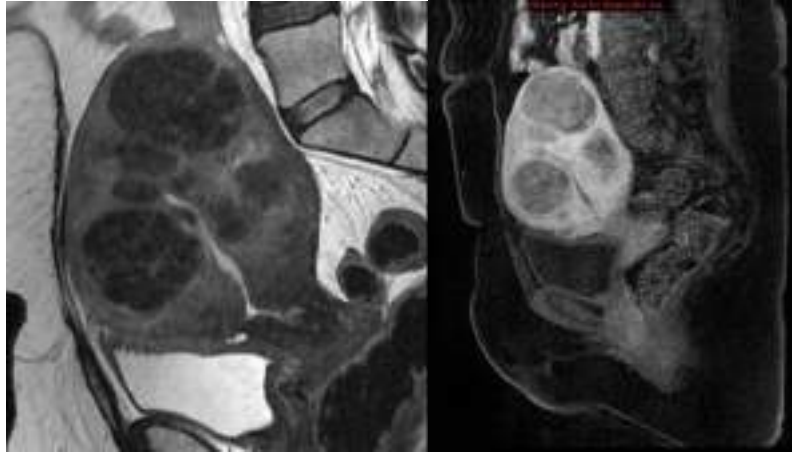
Leiomyoma merupakan tumor jinak yang terdiri dari sel otot polos dan terbagi oleh jaringan ikat fibrosa. Tumor ini memiliki tampilan seperti lingkaran, bertrabekulasi, dan berbatas tegas, terbungkus dalam pseudokapsul. Leiomyoma uterus dapat berupa tumor mikroskopis atau tumor besar yang memenuhi perut, tergantung pada ukurannya. Leiomyoma dapat berupa satu atau, yang paling umum, multipel. Mereka sering tidak menunjukkan gejala dan ditemukan secara tidak sengaja. Tanda dan gejala yang terkait dengan fibroid meliputi pendarahan vagina yang tidak normal, nyeri, infertilitas dan massa yang teraba^{2,31}



Gambar 5. (A) Submucosal leiomyoma; (B) Intramural leiomyoma; (C) Subserosal leiomyomas; (D) Apoplectic leiomyoma

Karena leiomyoma berkembang pada wanita usia reproduksi, sering membesar selama kehamilan atau penggunaan kontrasepsi oral, dan mengecil setelah menopause, lesi dan progesteron merupakan faktor penting dalam pembentukannya. Leiomyoma dapat melebihi suplai darahnya saat membesar, yang dapat menyebabkan berbagai degenerasi, termasuk kalsifikasi, hemoragik, kistik, dan hialin atau miksoid.

MRI lebih sensitif daripada ultrasonografi dalam mendeteksi, menentukan lokasi, dan mengkarakterisasi fibroid. Ukuran, lokasi, dan intensitas sinyal yang penting. Tampilan MRI pada leiomyoma biasanya menunjukkan lesi yang berbatas jelas, dengan sinyal yang bervariasi tergantung pada komposisi jaringan. Leiomyoma sering muncul sebagai massa isointens atau hipointens di T1WI dan hipointens di T2WI. Kadang-kadang, dapat terlihat adanya perubahan degeneratif, seperti kista atau nekrosis, yang dapat mempengaruhi sinyal. Selain itu, leiomyoma dapat menunjukkan peningkatan sinyal setelah pemberian kontras.



Gambar 6. Potongan sagittal, uteri sebagian besar digantikan oleh banyak lesi berukuran bervariasi yang tak terhitung jumlahnya, dengan batas yang jelas dan hipointens di T2WI. Lesi-lesi ini menunjukkan menyangat pada sekuens T1WI post-Gadolinium, dengan pola enhancement yang cenderung lebih heterogen pada lesi yang berukuran besar. Lesi-lesi ini merepresentasikan leiomyoma uterus (fibroid), yang sebagian besar bersifat intramural, kecuali satu lesi kecil subserosal dan satu lesi lainnya yang bersifat submukosa.³²

Sebagian besar hasil histopatologi tidak banyak berhubungan dengan gejala klinis. Peningkatan jaringan protein di ruang ekstraseluler diwakili oleh pita atau plak eosinofilik seragam, yang merupakan tanda degenerasi hialin.^{2,31} Pada *gross examination*, leiomyoma biasanya berbatas tegas tetapi tidak memiliki kapsul sejati. Permukaan yang dipotong memperlihatkan tekstur putih atau putih kecokelatan, melingkar, dan keras, sering kali dengan tampilan menggebu. Pada tumor yang lebih besar, area perdarahan dan infark dapat diamati, dan kalsifikasi juga dapat terjadi. Perubahan apoplektik, yang ditandai dengan perdarahan fokal, terkadang terlihat, terutama pada kasus yang terkait dengan terapi progesteron. Pengambilan sampel yang ekstensif sering kali diperlukan selama pemeriksaan kasar, terutama untuk leiomyoma yang menyimpang dari tampilan klasik. Hal ini penting untuk menyingkirkan keganasan seperti leiomyosarkoma, terutama pada kasus dengan fitur kasar yang tidak biasa. Misalnya,

adanya area mikroid memerlukan penyelidikan lebih lanjut untuk menyingkirkan leiomyosarkoma mikroid.^{2,31}



Gambar 7. (a) Leiomyoma uteri. Terlihat banyak serat kolagen dengan kepadatan dan intensitas yang bervariasi (berwarna biru). (b) Miometrium normal yang berdekatan dengan leiomyoma. Kumpulan sel otot polos saling bersilangan dan tersusun dalam berkas (berwarna merah). Pewarnaan: trikrom Masson. Pembesaran: 100x^{19, 2}

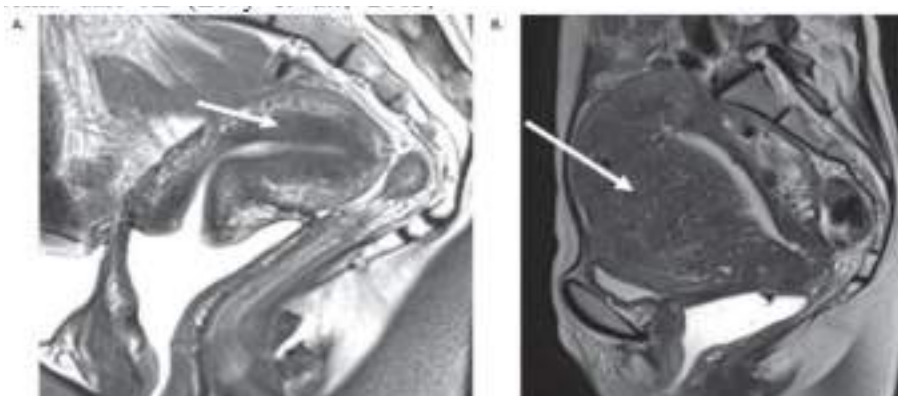
Meskipun dikatakan tidak umum, transformasi sarkomatosa dari leiomyoma yang sudah ada memang terjadi; sebagian besar leiomyosarkoma berkembang dengan sendirinya. Pertumbuhan leiomyoma yang cepat bukanlah tanda yang baik dari degenerasi sarkomatosa. Kurang dari 3% pasien dengan leiomyosarkoma dalam analisis retrospektif memiliki rahim yang berkembang pesat. Tampak serat otot yang terputar atau serat dalam lapisan tumpang tindih, ditembus oleh jaringan ikat dengan jumlah pembuluh darah dan fibroblas yang bervariasi masuk dalam matriks ekstraseluler yang melimpah terutama terdiri dari kolagen tipe I dan III, terungkap melalui analisis histopatologi formasi tumor. Serat kolagen padat dan bervariasi dalam intensitas di bagian tengah nodul leiomyoma seperti yang ditunjukkan dalam fotomikrograf. Sebaliknya, serat kolagen yang berbeda yang menembus serat otot terlihat di miometrium normal di tepi leiomyoma.^{2,31}

Spindel leiomyoma konvensional atau normal memiliki batas yang jelas, sitoplasma eosinofilik, nukleus berbentuk cerutu, nukleolus kecil, dan fasikula normoseluler dari sel spindel monoton dengan tepi yang kabur. Leiomyomatosis seluler, hematopoietik, apoplektik, diseksi, difus, dan difus termasuk di antara sub tipe. Sel otot polos spindel normal yang bercampur merupakan kunci diagnostik.^{2,31}

2.3.2 Adenomyosis

Adenomyosis adalah kondisi di mana jaringan endometrium tumbuh ke dalam miometrium. Sebagian besar pasien dengan adenomyosis tidak menunjukkan gejala. Gejala yang berkaitan dengan adenomyosis termasuk dismenore, menorrhagia, dispareunia, nyeri panggul kronis, dan menometrorrhagia. Kelenjar endometrium ektopik di dalam miometrium tidak merespons hormon ovarium siklik, tidak seperti endometriosis. Nyeri panggul pada pemeriksaan dikaitkan dengan pembesaran uteri.³³

Gambaran Magnetic Resonance Imaging (MRI) pada adenomyosis memiliki karakteristik khas yang sering digunakan untuk diagnosis. Tampilan MRI pada adenomyosis tampak penebalan asimetris myometrium terutama di dinding posterior rahim. Pada sekuens T2-weighted imaging (T2WI), tampak penebalan junctional zone (perbatasan antara endometrium dan miometrium) +/- >12-15 mm yang disebabkan oleh invasi jaringan endometrium ke miometrium. Tampak fokus kecil yang hiperintens di T2WI, yang merepresentasikan kelenjar endometrium yang terjebak dalam myometrium, dapat muncul sebagai kista kecil atau area difus. Area hipointens di T2WI pada miometrium akibat fibrosis dan hipertrofi otot. Tampak lesi yang menyangat heterogen di T1WI dengan kontras gadolinium. Secara histologis, diagnosis adenomyosis dikatakan positif apabila terdapat kelenjar dan stroma endometrium dalam miometrium dan terdapat hiperplasia atau hipertrofi dari jaringan otot polos miometrium yang mengelilingi. Jaringan ektopik endometrium akan terlihat sebagai foci dengan ukuran beragam dan memiliki penempatan yang acak dalam myometrium.³³



Gambar 8. Gambaran adenomyosis pada pencitraan T2 weighted MRI. (A) Penebalan myometrium junctional zone (JZ) (panah putih) dengan perbandingan JZ maksimum terhadap ketebalan dinding myometrium melebihi 40%. (B) Adenomyosis pada dinding uteri anterior (panah putih) dengan kista miometrium (hiperekoik).³³

Berbedaan pendapat terkait kriteria kedalaman invasi jaringan endometrium ke dalam myometrium untuk memastikan diagnosis adenomiosis. Apabila jaringan endometrium ektopik berjarak sekurang-kurangnya 2,5 mm dari myometrial junctional zone (JZ). Hingga saat ini, belum ada kesepakatan terkait jarak minimal jaringan endometrium ektopik ke dalam miometrium dari JZ. Namun, jarak 2,5 mm dari JZ merupakan kriteria yang paling umum digunakan.³³

Klasifikasi adenomiosis berdasarkan ciri-ciri histologinya terbagi menjadi tiga. Pertama focal adenomyosis adalah sekumpulan nodul yang terdiri atas kelenjar dan stroma endometrium dengan batas yang jelas serta dikelilingi dengan jaringan miometrium normal. Kedua, adenomyoma adalah sekumpulan jaringan endometrium ektopik yang dikelilingi oleh jaringan otot polos yang mengalami hipertrofi. Ketiga diffuse adenomyosis adalah jaringan endometrium berupa kelenjar dan stroma yang terlihat tersebar merata hampir diseluruh jaringan miometrium dengan pembesaran uterus yang merata juga.^{33,34}



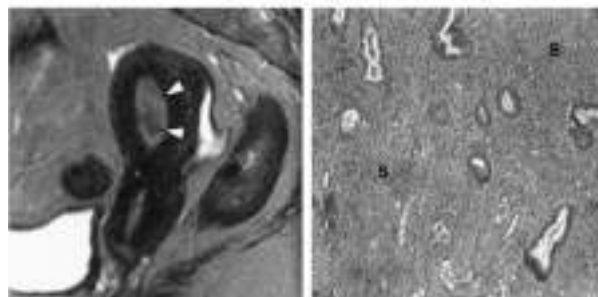
Gambar 9. Gambaran histopatologis adenomiosis.(A) Keberadaan jaringan endometrium ektopik dalam miometrium (panah putih). (B) Gambaran makroskopis adenomiosis: terdapat pembesaran uterus dengan jaringan otot polos yang mengalami hiperplasia/hipertrofi ditandai dengan pola swirl trabeculated pattern serta tanpa batas yang jelas. Panah putih menunjukkan keberadaan kista hemoragik pada miometrium, dan panah hitam menunjukkan jaringan endometrium eutopik. (C) Gambaran mikroskopis adenomiosis tahap awal. Proses adenomiotik (panahpanah biru) yang berasal dari myometrial junctional zone (garis putus-putus) menuju myometrium.³³

2.3.3 Polip Endometrium

Polip endometrium adalah pertumbuhan jinak di dalam lapisan endometrium, yang sering terlihat sebagai massa yang menonjol ke dalam kavitas uteri. Sebagian besar polip tidak menunjukkan gejala meskipun dapat menjadi penyebab umum perdarahan pascamenopause (dapat menyumbang ~30% dari kasus). Pada wanita premenopause, dapat menyebabkan perdarahan intermenstrual, metrorrhagia, dan infertilitas. Magnetic

Resonance Imaging (MRI) adalah alat pencitraan yang berguna untuk mengidentifikasi polip endometrium, terutama ketika ultrasonografi transvaginal tidak memberikan informasi yang memadai.³⁵

Gambaran polip endometrium pada MRI sebagai sebuah lesi berbatas tegas dan menonjol di dalam cavitas endometrium yang isointense di T2WI. Lesi sering dikelilingi oleh cairan (seperti sekret atau darah) di kavitas rahim, yang memberikan kontras visual. Polip sering memiliki dasar atau tangkai (stalk) yang terlihat jelas pada T2WI sebagai struktur kecil yang menghubungkan massa ke dinding uterus. Pada T1WI polip mungkin menunjukkan intensitas isointens atau sedikit hipointens terhadap miometrium. Jika terdapat perdarahan atau kista dalam polip, area ini akan tampak sebagai fokus hypersignal. Polip biasanya menunjukkan penyangatan homogen atau heterogen setelah pemberian gadolinium pada T1WI dengan kontras, yang membedakannya dari jaringan sekitarnya sehingga membantu membedakan polip dari massa ganas seperti karsinoma endometrium. Beberapa polip mungkin menunjukkan kista kecil di dalamnya, yang tampak sebagai area hypersignal di T2WI. Pada Diffusion-Weighted Imaging (DWI) polip biasanya menunjukkan sedikit atau tidak ada restriksi difusi, berbeda dengan lesi ganas yang biasanya restriksi difusi. Polip endometrium memiliki penyangatan yang lebih homogen dengan margin yang jelas dibandingkan dengan karsinoma endometrium. Polip endometrium tidak invasi ke miometrium atau struktur sekitarnya, yang sering ditemukan pada lesi ganas.³⁵



Gambar 10. Polip endometrium yang disalahartikan sebagai carcinoma oleh 2 dari 3 pembaca pada pasien post menopause 59 tahun. (a) T2-weighted fast SE 6,000/126 sagittal (Gambaran MR menunjukkan massa heterogen intermediet (anak panah) pada rongga endometrium yang membesar. Tidak tampak kista atau inti fibrous. Gambaran yang tidak khas ini menjadi pitfall / penyulit diagnosis polip. (b) Photomicrograph spesimen menunjukkan multiple glandula endometrium didalam stroma (S) yang nampak hampir sama dengan endometrium normal. (Pewarnaan Hematoxylin-eosin; pembesaran asli, $\times 40$.)³⁵

Polip endometrium dapat didiagnosa secara histeroskopis oleh dokter yang merawat, namun, harus dikonfirmasi secara mikroskopis oleh ahli patologi. Petunjuk awal polip, berdasarkan Dengan pemeriksaan mikroskopik yang menggunakan pembesaran

rendah, seringkali didapatkan fragmen cocktail yang secara morfologi berbeda dengan endotel silindris normal. Stroma merupakan jaringan fibrous padat jika dibandingkan dengan endotel disekitarnya, susunan glandula endometrial parallel long axis ke permukaan endotel yang menjadi karakteristik penyakit, anomaly structural glandular, dan glandula seringkali berdilatasi, berdekatan, dan bentuknya irregular, jaringan ikat ekstrasellular, dan seringkali memiliki pembuluh darah stromal berinding tebal. Aktifitas proliferasi sering didapatkan pada polip endometrial, bahkan jika aktifitasnya terhenti pada struktur disekitarnya. Mayoritas polip endometrium terdiri dari endometrium immature yang tidak berespon terhadap stimuli hormonal. Polip endometrial tersebut memiliki tampilan hyperplasia cystic selama semua stadium siklus menstruasi. Polip endometrial lainnya yang jarang ditemukan terdiri dari endometrium fungsional yang mengalami perubahan histologi siklik.³⁵

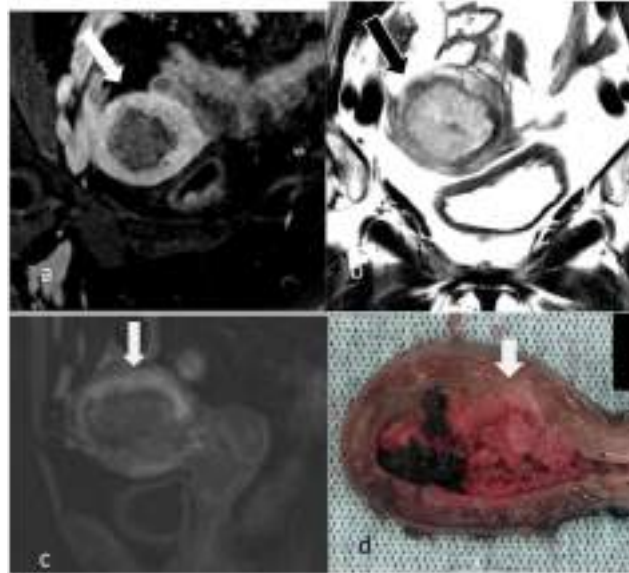
2.3.4 Karsinoma Endometrium

Karsinoma endometrium adalah kanker yang berasal dari lapisan endometrium, paling sering berjenis adenokarsinoma. Pasien biasanya muncul pada tahap awal, dengan perdarahan pascamenopause sebagai gejala awal (hadir pada 90% pasien). Magnetic Resonance Imaging (MRI) adalah modalitas pencitraan pilihan untuk menilai tingkat invasi lokal dan penyebaran kanker endometrium. Tampilan MRI pada karsinoma endometrium tampak sebagai lesi dengan intensitas heterogen atau iso/hiperintens di endometrium. Lesi sering mengisi ke dalam cavitas endometrium.³⁶

Pada T1WI dengan kontras gadolinium, invasi miometrium ditandai dengan hilangnya perbatasan normal antara endometrium dan miometrium. Pada kontras, tumor sering menunjukkan penyangatan awal cepat dan mencolok dibandingkan dengan miometrium. Invasi ke serviks uteri ditandai dengan hilangnya margin antara tumor dan serviks pada T2WI. Penyebaran ke parametrium atau vagina dapat terlihat pada T2WI atau T1WI dengan kontras. Tingkat invasi miometrium (kurang atau lebih dari 50%) adalah parameter penting untuk menentukan stadium. Tumor menunjukkan restriksi difusi dengan sinyal tinggi pada DWI dan sinyal rendah pada peta ADC. Infiltrasi jaringan sekitar dapat ke kandung kemih, rektum, atau nodus limfa regional.³⁶

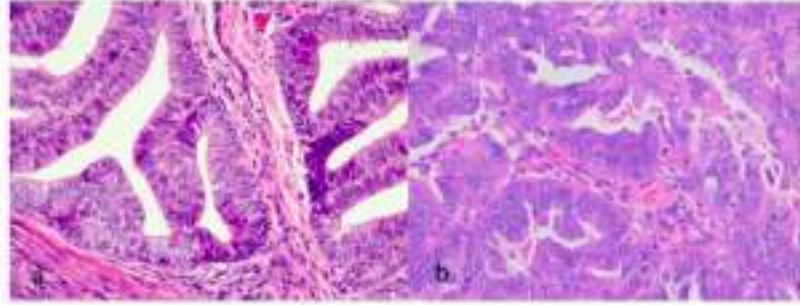
Kanker endometrium secara garis besar dapat dibagi menjadi dua jenis: Tipe I dan Tipe II (Gambar 9). Kanker endometrium Tipe 1 yang paling umum adalah adenokarsinoma endometrioid, yang mencakup 75–80% kanker endometrium [3] dan sering muncul dengan latar belakang hiperplasia atipikal. Tipe II kurang bergantung pada estrogen dan menunjukkan perilaku yang lebih agresif dengan kecenderungan invasi myometrium yang

lebih dalam. Karsinoma serosa, sel jernih, dan tidak berdiferensiasi merupakan subtipe histologis umum dari kanker tipe II.³⁶



Gambar 11. Tumor meluas ke cornu kanan pada pasien dengan carcinoma endometrium stadium 1a. Gambar T2W axial (a), coronal obliq (b), dan axial obliq (c), 3D T1W GRE fat suppressed reformat post kontras menunjukkan tumor yang melibatkan rongga endometrium dan meluas ke cornu kanan (tanda panah). Terdapat penipisan normal myometrium (anak panah) pada cornu jika dibandingkan dengan myometrium lainnya. Spesimen makroskopik midline sagittal dan parasagittal cornu kanan (d) menunjukkan tumor (garis putih putus-putus) dan penipisan myometrium pada cornu (tanda panah). Penipisan myometrium pada dasarnya harus dipertimbangkan untuk mengevaluasi persentase kedalaman invasi untuk menghindari terjadinya overestimasi.³⁶

Subtipe histologi spesifik dari karsinoma endometrium dapat mempengaruhi prognosis serta pola penyebaran ekstrasuterin. Subtipe endometrioid cenderung menyebar melalui perluasan langsung dan penyakit nodal pada awalnya. Sebaliknya, karsinoma endometrium serosa dan sel jernih lebih agresif dengan peningkatan invasi limfovaskular, penyebaran peritoneal dan ekstraabdomen. Prognosis kanker endometrium bergantung pada subtipe histologis, grade histologis, invasi limfovaskular dan stadium FIGO. Tumor berisiko lebih tinggi mengalami metastasis kelenjar getah bening dengan tingkat yang lebih tinggi atau invasi miometrium yang lebih dalam. Pada pasien ini, stadium bedah tambahan dengan limfadenektomi atau kelenjar sentinel biopsi dapat dilakukan. Limfadenektomi tidak memberikan dalam hal keuntungan kelangsungan hidup tetapi memungkinkan penentuan stadium nodal yang mengidentifikasi pasien yang memerlukan terapi adjuvan lebih lanjut setelah operasi.³⁶

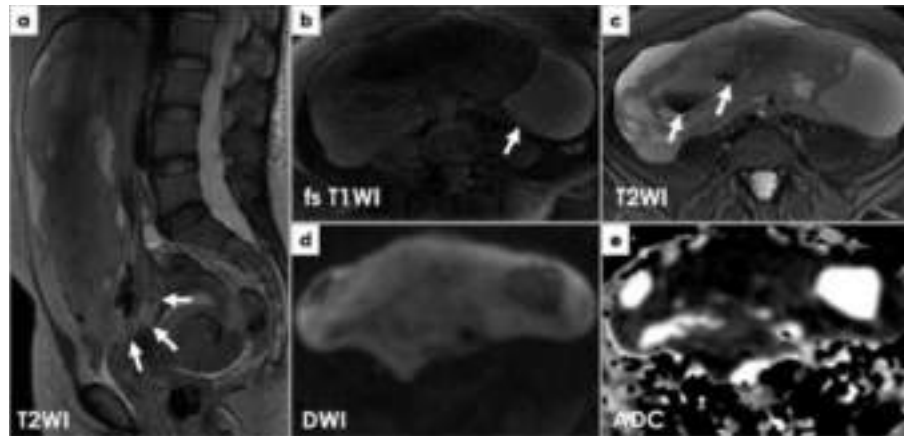


Gambar 12. Gambaran histologi Tipe 1 (a) dan Tipe 2 (b) karsinoma endometrium. a) menunjukkan adenokarsinoma endometrioid tingkat 1. Terdapat kelenjar yang terbentuk dengan baik dengan inti berbentuk pensil yang tampak seragam. B) menunjukkan adenokarsinoma serosa—tumor Tipe 2 dengan kecenderungan lebih besar untuk penyebaran ekstrauterin dini. Terdapat pertumbuhan kelenjar yang lebih tidak teratur dengan nukleus yang membesar dan pucat serta nukleolus yang menonjol.³⁶

2.3.5 Leiomyosarcoma

Leiomyosarcoma adalah tumor ganas pada otot polos yang jarang terjadi, termasuk di miometrium rahim. Paling umum, pasien mengalami pendarahan vagina yang tidak normal, massa panggul, dan/atau nyeri panggul. Jarang, pasien hadir dengan gejala dari ekstensi lokal atau metastasis. Magnetic Resonance Imaging (MRI) adalah alat penting untuk membantu diagnosis dan membedakan leiomyosarcoma dari kondisi jinak seperti leiomioma.³⁷

Tampilannya pada MRI sering tampak sebagai lesi heterogen di T2WI, dengan area yang hiperintens (nekrosis, degenerasi) dan hipointens (jaringan fibrotik atau padat). Area nekrosis intratumoral terlihat sebagai area yang hiperintens di T2WI dan hipointens di T1WI. Pada T1WI dengan kontras, area ini mungkin menunjukkan penyangatan pada tepinya. Dengan pemberian gadolinium, tumor menunjukkan penyangatan yang heterogen, menandakan vaskularisasi abnormal dan nekrosis. Tumor sering berukuran besar (>10 cm) dan bisa mengalami pertumbuhan cepat, yang membantu membedakannya dari tumor jinak seperti leiomioma. Tampak pula, ciri spesifik lain seperti adanya area perdarahan intralesional yang tampak hiperintens di T1WI dan cystic degeneration yang muncul sebagai fokus hiperintens di T2WI.³⁷



Gambar 13. MRI menunjukkan gambaran yang mencurigakan untuk leiomyosarcoma. T2WI sagital (a) menunjukkan massa yang besar dan heterogen dengan batas tidak beraturan (panah) mendekati endometrium. T1WI axial (b) dan T2WI (c) menggambarkan area internal SI T1WI tinggi (b, panah) dan area SI T2WI rendah (c, panah). Difusi terbatas terlihat di seluruh massa pada gambar DWI (d) dan ADC (e).³⁷

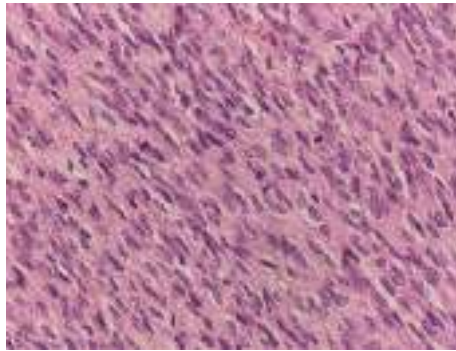
Leiomyosarkoma (LMS) terbagi menjadi variasi spindle, miksoid, dan epiteloid, dengan beberapa kasus menampilkan kombinasi histotipe ini. Tumor LMS yang berdiferensiasi baik memiliki karakteristik histologis seperti spindle yang mirip dengan otot polos, terdiri dari sel spindle memanjang yang dikelompokkan dalam berkas fasikular yang berpotongan dengan sitoplasma eosinofilik dan jumlah sel pleomorfik yang bervariasi. Tumor LMS miksoid memiliki sitoplasma yang jarang dan inti oval, spindle, atau stellate dan sering kali hiposeluler, sedangkan tumor LMS epiteloid sering kali hiperseluler, dikelompokkan dalam sarang atau lembaran, dengan sitoplasma eosinofilik dan atipia sitologis yang signifikan. LMS didiagnosis menggunakan biomarker diferensiasi otot polos seperti α -aktin otot polos (α -SMA), desmin, dan h-caldesmon, yang umumnya ditemukan pada tumor. Namun, tidak ada biomarker yang spesifik untuk otot polos, dan ekspresi penanda ini dapat terlihat di jaringan dan neoplasma lain, oleh karena itu pewarnaan IHC untuk penanda otot polos harus dibaca dengan hati-hati.³⁸⁻⁴¹

LMS terkadang dapat menunjukkan diferensiasi sedang atau buruk, dengan ciri-ciri otot polos yang menurun. Beberapa tumor yang berdiferensiasi lemah dapat disalahartikan sebagai sarkoma pleomorfik yang tidak berdiferensiasi (UPS) karena hilangnya penanda otot polos seperti α -SMA, desmin, dan h-caldesmon. Lebih jauh, tumor LMS yang kambuh atau metastasis jauh lebih berdiferensiasi sedang atau buruk daripada tumor LMS asli, yang memiliki proporsi tumor berdiferensiasi baik yang lebih tinggi.^{2,31}

LMS uteri sering kali sulit dibedakan dari leiomioma miometrium jinak, dan kriteria untuk diagnosis banding masih diperdebatkan. Tumor otot polos non-uteri dengan sejumlah aktivitas mitosis umumnya dianggap ganas, karena leiomioma jinak sangat jarang terjadi di lokasi ekstra-uteri. Beberapa publikasi menjelaskan kriteria aktivitas mitosis untuk keganasan yang berbeda berdasarkan varian histologis, dengan varian spindel, epiteloid, dan miksoid yang masing-masing memerlukan setidaknya sepuluh, empat, atau dua mitosis per sepuluh bidang pandang daya tinggi.

Gambar 14. Leiomyosarcoma uteri. Gambaran mikroskopis leiomyosarcoma uteri yang menunjukkan atipia nukleus, >5 hingga 10 mitosis per medan daya tinggi, dan nekrosis tumor.⁴²

Tumor leiomyosarkoma berukuran sangat besar (910 cm), massa soliter berwarna kuning atau coklat dengan permukaan lunak berdaging dan perdarahan serta nekrosis



yang jelas. Keganasan muncul di miometrium dan sering menyerang rongga rahim. Secara histologis, tumor sering menunjukkan batas infiltratif yang tidak rata dan invasi vaskular. Meskipun kriteria histopatologis masih diperdebatkan, lebih dari 15 angka mitosis per 10 bidang pandang daya tinggi (HPF), nekrosis, dan atipia sitologis sedang hingga berat lazim terjadi. Banyak tumor otot polos jinak yang dapat menunjukkan karakteristik leiomyosarcoma. Dalam keadaan yang jarang terjadi, mungkin mustahil untuk membedakan antara tumor jinak dan ganas, dan spesimen tersebut diklasifikasikan sebagai tumor otot polos dengan potensi ganas yang tidak diketahui. Imunohistokimia juga dapat membantu membedakan LMS dari kanker lainnya.³⁸⁻⁴¹

Mayoritas LMS uteri dibagi menjadi beberapa subkelompok histologis berdasarkan fitur seluler dan elemen stroma antarsel. Mayoritas adalah sel spindel (diferensiasi yang paling umum). Leiomyosarcoma dengan diferensiasi epiteloid atau miksoid jarang terjadi, dan kriteria diagnostiknya berbeda. Secara klinis, tumor ganas dari diferensiasi yang terakhir ini biasanya memiliki lebih sedikit atipia sitologis dan jumlah mitosis yang lebih rendah.³⁸⁻⁴¹

Leiomyosarcoma diklasifikasikan sebagai spindel, epiteloid, atau miksoid, sementara campuran yang bervariasi tidak jarang terjadi. Kebanyakan leiomyosarcoma

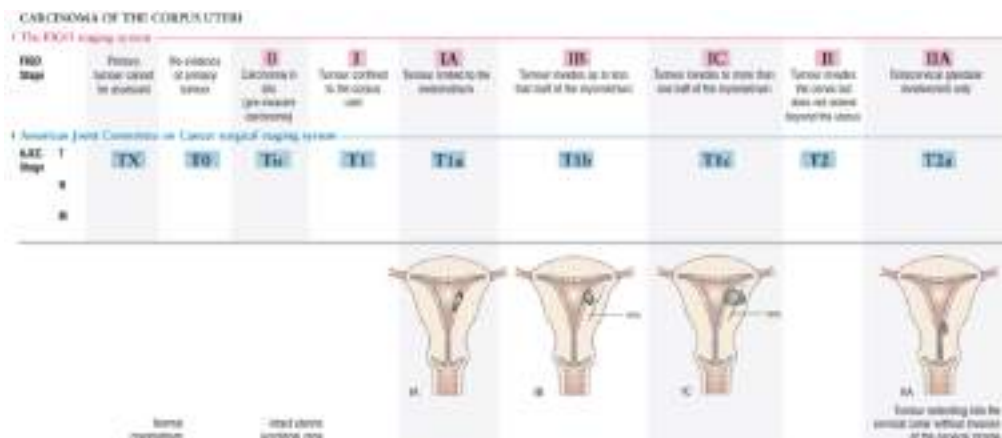
spindled dan epiteloid bersifat hiperseluler, tetapi bisa juga normoseluler atau hiposeluler, dengan yang terakhir lebih umum pada bentuk miksoid, yang memiliki sel-sel yang tertanam dalam matriks basofilik lemah yang melimpah yang sangat positif untuk Alcian biru dan zat besi koloid. ³⁸⁻⁴¹











2.4 Stadium dan Penyebaran Karsinoma Uteri

Berdasarkan sistem FIGO penanganan karsinoma corpus uteri adalah pembedahan (tidak seperti karsinoma serviks). Pada 1971 sistem stadium hanya dilakukan pada pasien yang belum menjalani operasi.

FIGO staging of the uteri cancer	STAGE	DESCRIPTION
	I	Tumor confined to the corpus uteri
	IA	No or less than half myometrial invasion
	IB	Invasion equal to or more than half of the myometrium
	II	Tumor invades cervical stroma, but does not extend beyond the uterus
	III	Local and/or regional spread of the tumor
	IIIA	Tumor invades the serosa of the corpus uteri and/or adnexae
	IIIB	Vaginal involvement and/or parametrial involvement
	IIIC	Metastases to pelvic and/or para-aortic lymph nodes
	IIIC1	Positive pelvic nodes
IIIC2	Positive para-aortic nodes with or without positive pelvic lymph nodes	
IV	Tumor invades bladder and/or bowel mucosa, and/or distant metastases	
IVA	Tumor invasion of bladder and/or bowel mucosa	
IVB	Distant metastasis, including intra-abdominal metastases and/or inguinal nodes)	

Tabel 1. Staging FIGO Karsinoma Uteri (FIGO, 2018)¹²



FIGO I	FIGO II	FIGO IIIA	FIGO IIIB	FIGO IIIC	FIGO IVA	FIGO IVB
Localized disease confined to the uterus.	Local spread beyond the uterus, confined to vagina, cervix, or parametria.	Further spread: The tumor invades adjacent pelvic structures or metastasizes within the pelvic cavity.	Stage treatment: Abdominopelvic hysterectomy or oophorectomy.	Metastasis to the pelvic and/or para-aortic lymph nodes.	Tumor extends to distant tissues and/or to bowel fixation.	Distant metastases (excluding metastases to the lungs, upper cortex of kidneys, involving osteons in ribs, abdominal lymph nodes, other than para-aortic, and/or equal nodes).
T2a	T2b a/b/c/d/e	T3a	T3b	T1, 2, 3, 3a, 3b N1	T4	any T any N M1
						
						

Tabel 2.. Stadium carcinoma corpus uteri FIGO (FIGO, 2009)

Semua stadium dikelompokkan menurut diferensiasi histologis:

- G1 Adenocarcinoma yang berdiferensiasi baik
- G2 Adenocarcinoma yang berdiferensiasi moderate dengan setengah bagian solid
- G3 Adenocarcinoma yang berdiferensiasi buruk (dominan solid) atau undifferentiated.

2.5 Choline Peak MR Spectroscopy pada Keganasan

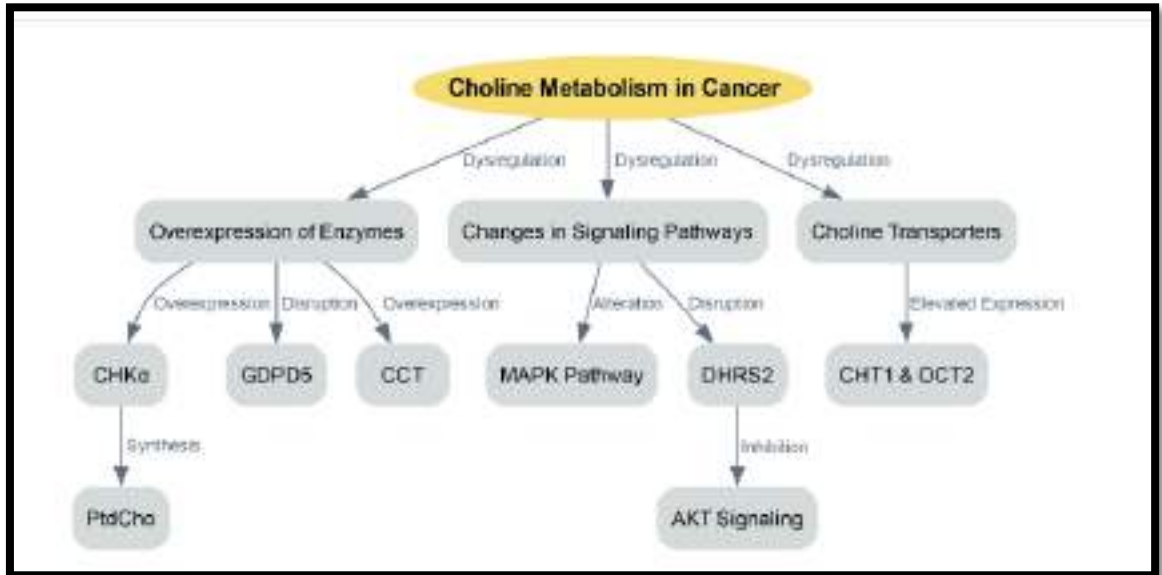
Magnetic resonance spectroscopy (MRS) adalah teknologi pencitraan canggih yang memberikan wawasan biokimia yang berharga ke dalam jaringan secara in vivo, menjadikannya pelengkap penting untuk *magnetic resonance imaging* (MRI) konvensional⁴³. Tidak seperti MRI standar, yang terutama memberikan informasi struktural, MRS menyelidiki lebih dalam profil metabolik jaringan dengan mengidentifikasi senyawa biokimia⁴³. Hal ini memungkinkan pemahaman yang lebih dalam tentang proses patologis seperti yang ditemukan pada tumor, infeksi, dan gangguan inflamasi^{43,44}

Di antara metabolit yang ditemukan oleh MRS, choline peak sangat menonjol. Choline, adalah jenis senyawa amonium kuarterner, merupakan nutrisi penting yang terlibat dalam berbagai fungsi biologis, seperti menjaga integritas membran sel, memfasilitasi reaksi metilasi, dan membantu sintesis neurotransmitter. Hati merupakan pusat metabolisme choline, di mana senyawa ini diubah menjadi fosfocholine dan

kemudian menjadi PtdCho. Metabolisme choline memainkan peran sentral dalam berbagai fungsi sel, termasuk pembentukan membran sel, metabolisme karbon tunggal, dan neurotransmisi cholinergik. Choline peak pada 3,2 ppm dalam proton MRS didominasi oleh sinyal dari fosfokolin dan gliserofosfokolin, dengan kolin bebas yang membentuk proporsi yang lebih sedikit⁴⁵. Puncak ini biasanya dikaitkan dengan peningkatan selularitas atau produksi dan kerusakan membran, menjadikannya prediktor penting keganasan pada tumor.⁷

Langkah pertama dalam metabolisme choline adalah penyerapannya ke dalam sel, suatu proses yang difasilitasi oleh transporter choline. Transporter ini adalah protein yang tertanam di membran sel dan berfungsi untuk mengangkut choline dari lingkungan ekstraseluler ke dalam sel. Proses ini sangat penting untuk mempertahankan konsentrasi choline intraseluler dan memastikan bahwa sel memiliki cukup choline untuk memenuhi kebutuhan metabolismenya. Ketika choline memasuki sel, ia difosforilasi oleh choline kinase alfa (CHKA), menghasilkan produksi PtdCho. Tahap ini dianggap sebagai langkah penentu dalam produksi PtdCho, komponen utama membran sel. PtdCho sangat penting.⁷

Salah satu faktor kunci dalam disregulasi choline adalah ekspresi berlebihan enzim yang terlibat dalam metabolisme choline, seperti CHKA. CHKA sangat penting karena penting untuk sintesis PtdCho, yang merupakan protein utama komponen membran sel. Berbagai kanker telah menunjukkan ekspresi berlebihan CHKA, menyebabkan peningkatan produksi PtdCho, yang mendukung proliferasi sel yang cepat. Selain CHKA, enzim lain yang terlibat dalam metabolisme choline juga menunjukkan gangguan pada kanker. Misalnya, glycerophosphodiester phosphodiesterase domain containing 5 (GDPD5) berperan dalam mengatur metabolisme choline. Ekspresi berlebihan GDPD5 telah dikaitkan dengan peningkatan penyerapan dan penggunaan choline, yang berkontribusi terhadap disregulasi metabolisme choline pada kanker. Selain itu, timbulnya kanker hati telah dikaitkan dengan peningkatan aktivitas CCT dan ekspresi mRNA. Demikian pula, peningkatan ekspresi dan aktivitas CCT telah diamati pada kanker usus besar, yang menyebabkan tingkat PtdCho yang lebih tinggi.⁷



Gambar 15. Disregulasi metabolisme choline berperan penting dalam inisiasi kanker. Kompleksitas ini muncul dari beberapa faktor, termasuk ekspresi berlebihan enzim yang terlibat dalam metabolisme choline, perubahan jalur pensinyalan yang mendorong penyerapan dan penggunaan choline, dan variasi transporter choline.⁷

Pada kanker, metabolisme choline menjadi tidak teratur tidak hanya karena ekspresi enzim yang berlebihan tetapi juga karena perubahan jalur sinyal yang meningkatkan penyerapan dan penggunaan choline. Jalur MAPK, yang merupakan pengatur utama berbagai proses seluler, diubah dalam kanker, yang menyebabkan peningkatan penyerapan dan penggunaan choline. Aktivasi CHKA dan peningkatan kadar PtdCho pertama kali diamati pada fibroblas NIH3T3 yang distimulasi dengan serum dan ditransformasi dengan KRAS atau HRAS. Aktivasi jalur MAPK oleh HRAS onkogenik menghasilkan regulasi transkripsi CCT. Secara khusus, DHRS2 pasca-transkripsi menurunkan regulasi CHKA, menghambat aktivasi sinyal AKT, yang pada gilirannya menyebabkan berkurangnya rasio PtdCho/gliserofosforilcholine.⁷

Transporter choline adalah komponen penting lain dari metabolisme choline dalam kanker. Transporter ini bertugas menyerap choline bebas dari lingkungan sekitar, sebuah proses yang dapat menjadi tahap penentu kecepatan dalam penciptaan PtdCho dan dalam jalur Kennedy. Genom manusia mengandung empat set protein yang mampu mengangkut choline antara lain transporter kation/karnitin organik, transporter choline 1 (CHT1/SLC5A7), transporter kation organik (OCT) dan protein mirip transporter choline. Untuk memastikan penyerapan nutrisi penting ini, sel kanker biasanya mengekspresikan setidaknya satu kategori transporter choline. Tingkat ekspresi gen transporter choline dan kecepatan penyerapan choline pada sel kanker seringkali jauh lebih besar dibandingkan

pada sel non-kanker. Meningkatnya kebutuhan choline pada sel kanker menyiratkan potensi kerentanannya terhadap penghambatan transporter choline.⁷

2.6 Advance sequence MRI Tumor Uteri

2.6.1 ADC Value MRI pada Tumor Uteri

Pengukuran koefisien difusi nyata (ADC) yang diperoleh dari pencitraan tertimbang-difusi (DWI) menunjukkan tingkat difusi molekul air dalam jaringan⁴⁶. Nilai ADC dihasilkan dan ditampilkan sebagai peta parametrik, dengan regions of interest (ROI) yang diletakkan di atasnya untuk memungkinkan pengukuran yang tepat⁴⁶. Nilai ADC di bawah $1,0$ hingga $1,1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ menunjukkan difusi terbatas, tetapi interpretasinya bervariasi menurut organ dan penyakit²⁷. Leiomioma yang khas adalah massa yang terbatas tegas dengan intensitas sinyal (SI) rendah yang seragam pada gambar tertimbang-T2 dan tertimbang-difusi, yang membantu dalam diagnosis⁴⁶.

Namun, perubahan degeneratif atau perbedaan seluler pada beberapa leiomioma dapat memberikan hasil pencitraan yang tidak normal, seperti SI tinggi yang heterogen pada T2WI atau perdarahan intratumoral, yang mungkin keliru dianggap sebagai sarkoma rahim⁴⁶. Membedakan antara sarkoma uteri dan leiomioma atipikal sebelum operasi sulit dilakukan tetapi perlu dilakukan karena sarkoma uteri lebih agresif dan invasif⁴⁶. Leiomiosarkoma memiliki peningkatan kapasitas proliferasi dan angiogenik, yang sering kali dipicu oleh mutasi genetik dan perubahan matriks ekstraseluler (ECM) yang mendorong perkembangan dan penyebaran tumor⁴⁶.

Leiomiosarkoma memiliki kadar molekul pemacu pertumbuhan yang lebih tinggi seperti TGF- β dan VEGF, yang berkontribusi terhadap keganasannya. Menurut penelitian yang menggunakan parameter DWI kuantitatif, nilai ADC rata-rata pada sarkoma uteri secara konsisten lebih rendah daripada pada leiomioma atipikal⁴⁶. Kim dkk. menemukan nilai batas ADC sebesar $1,05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ dan $0,87 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ untuk sarkoma, masing-masing⁴⁶. Nilai ADC rata-rata untuk berbagai kondisi uteri seperti **leiomioma (mioma uteri)** bervariasi, tetapi umumnya berada dalam rentang **$1,2-1,5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$** . Sedangkan **Leiomyosarcoma** sebagai tumor ganas, leiomyosarcoma dan jenis sarkoma lainnya cenderung memiliki nilai ADC yang lebih rendah dibandingkan leiomyoma, mencerminkan kepadatan sel yang lebih tinggi dan difusi air yang terbatas. Nilai ADC rata-rata untuk leiomyosarcoma biasanya berada dalam rentang **$0,8-1,0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$** . Tumor jenis **adenomyosis** merupakan tumor jinak umumnya memiliki nilai ADC yang lebih tinggi, dengan rata-rata sekitar **$1,2-1,4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$** . Pada lapisan endometrium seperti **polip endometrium** menunjukkan nilai ADC yang lebih tinggi, dengan rata-rata sekitar **$1,4-1,6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$** . Sedangkan, **karsinoma endometrium** sebagai tumor ganas ini biasanya

menunjukkan nilai ADC yang lebih rendah dibandingkan endometrium normal, dengan rata-rata sekitar $0,9-1,1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.⁴⁶ Data ini menunjukkan kegunaan pengukuran ADC dalam membedakan antara kanker rahim jinak dan ganas, sehingga memudahkan diagnosis dan perencanaan pengobatan yang tepat⁴⁶.

2.6.2 Choline Peak pada MR Spektroskopi pada Tumor Uteri

Magnetic resonance spectroscopy (MRS) adalah teknologi pencitraan canggih yang memberikan wawasan biokimia yang berharga ke dalam jaringan secara *in vivo*, menjadikannya pelengkap penting untuk *magnetic resonance imaging* (MRI) konvensional⁴³. Tidak seperti MRI standar, yang terutama memberikan informasi struktural, MRS menyelidiki lebih dalam profil metabolik jaringan dengan mengidentifikasi senyawa biokimia⁴³.

Hal ini memungkinkan pemahaman yang lebih dalam tentang proses patologis seperti yang ditemukan pada tumor, infeksi, dan gangguan inflamasi^{43,44}. Namun, keberhasilan MRS didasarkan pada pengetahuan operator^{43,44}. Penempatan voxel yang akurat sangat penting dalam penangkapan MRS karena penempatan yang salah dapat mengakibatkan spektrum yang tercemar atau buruk, yang menurunkan akurasi diagnostik^{43,44}. Ketergantungan operator ini menekankan pentingnya keterampilan dan pengalaman yang ketat saat menggunakan MRS dalam situasi terapeutik^{43,44}.

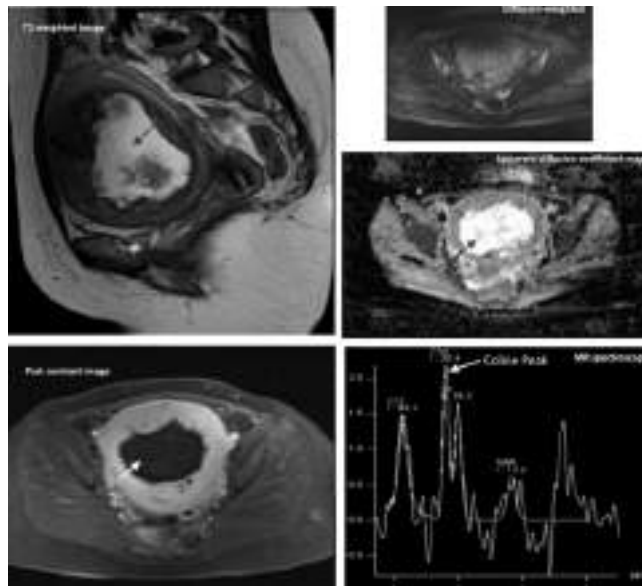
Prinsip dasar MRS adalah bahwa inti sel dapat beresonansi pada frekuensi yang sedikit bervariasi karena perubahan medan magnet yang mereka rasakan, yang disebabkan oleh dispersi elektron dalam atom⁴⁴. Mekanisme ini, yang dikenal sebagai pergeseran kimia, memungkinkan pembedaan berbagai metabolit berdasarkan spektrumnya yang berbeda.

Puncak ditunjukkan pada grafik, dengan sumbu x menunjukkan perubahan kimia dalam *parts per million* (ppm) dan sumbu y menunjukkan intensitas sinyal^{43,44}. Penggunaan ppm daripada frekuensi dalam hertz menjamin bahwa spektrum sebanding di berbagai kekuatan medan magnet, meningkatkan keseragaman temuan MRS^{43,44}. Spektrum normal dengan puncak yang terdefinisi dengan baik untuk kolin, kreatin, dan N-asetil aspartat (NAA) sering kali sejajar untuk menghasilkan pola khas yang dikenal sebagai sudut Hunter, yang berfungsi sebagai sinyal visual sederhana untuk menentukan kenormalan spektral^{43,44}.

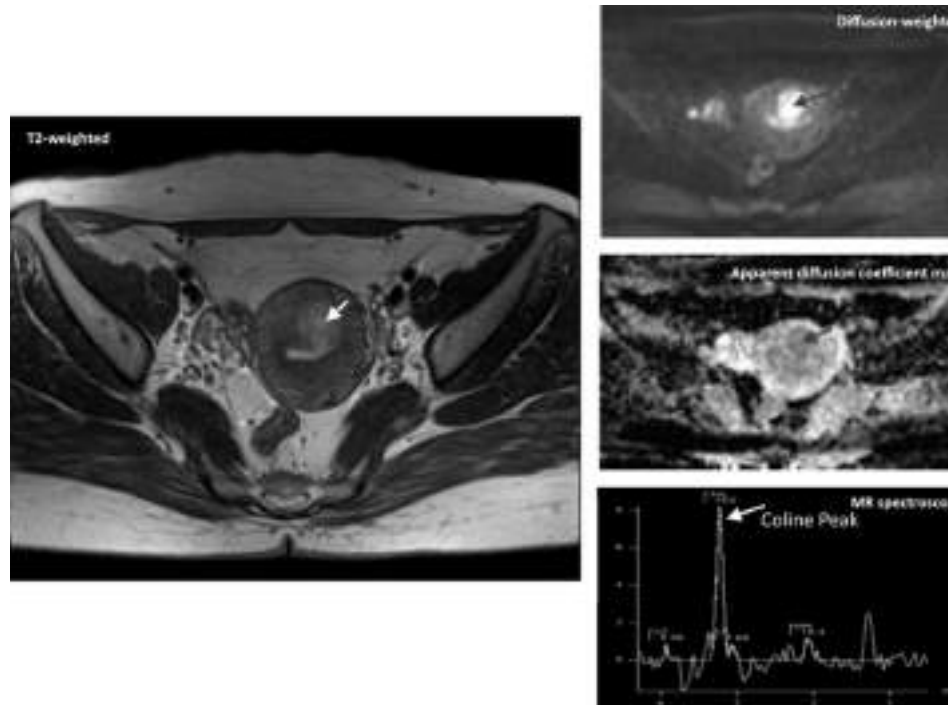
Di antara metabolit yang ditemukan oleh MRS, choline peak sangat menonjol. Namun, kendala tetap ada dalam penerapan MRS secara luas. Ketidakkonsistenan dalam profil spektral tumor otak ganas telah dijelaskan, dengan beberapa kasus glioblastoma

multiforme menunjukkan puncak kolin yang rendah karena inklusi nekrotik di dalam voksel yang diteliti.

Lebih jauh, efek terapeutik seperti radioterapi dapat memengaruhi kadar kolin, sehingga sulit untuk membedakan antara kanker yang sembuh dan kanker yang kambuh. Aspek-aspek ini menggarisbawahi pentingnya protokol standar dan pemahaman yang lebih baik tentang dasar molekuler metabolisme kolin dalam berbagai kondisi klinis. Berikut adalah contoh perbandingan ADC value dan choline MR Spectroscopy pada tumor uteri yang mengarah ke jinak dan ganas (Gambar 16 dan 17).



Gambar 16. Pasien 56 tahun dengan riwayat perdarahan uterus abnormal (AUB) dan mioma atipikal (degenerasi) tunggal. Massa menunjukkan area pusat sinyal tinggi pada T2-weighted imaging (gambar atas, kiri) dan area pusat yang tidak menyangat pada gambar post-kontras (gambar bawah, kiri); temuan umum untuk massa miometrium atipikal dan sarkoma uterus. Ditampilkan juga gambar DWI (gambar atas, kanan) dan ADC map (gambar tengah, kanan). Menurut DWI dan ADC map, daerah tersebut tidak menunjukkan restriksi difusi abnormal. Nilai ADC adalah $1,2-103 \text{ mm}^2/\text{s}$. MRS (gambar kanan bawah) dari massa tidak menunjukkan puncak kolin atau lipid yang menonjol. Massa ditunjukkan oleh panah.⁵



Gambar 17. Seorang pasien berusia 26 tahun dengan riwayat perdarahan uterus abnormal (AUB) dan sarkoma stroma endometrium yang terbukti secara histologis. Massa ganas heterogen (leiomyosarcoma) diamati pada gambar T2I (gambar kiri). Heterogenitas massa dapat menjadi ciri leiomyosarcoma dan massa miometrium atipikal. Tampak juga, gambar DWI (gambar atas, kanan) dan ADC map (gambar tengah, kanan). Nilai ADC $0,92-10^3\text{mm}^2/\text{s}$. DWI dan ADC map menunjukkan restricted difusi (indikator sarkoma uterus). Gambar MRS (gambar kanan bawah) dari massa menunjukkan choline peak yang tinggi (indikator sarkoma uterus). Massa ditampilkan menggunakan panah.⁵

1.3 Rumusan Masalah

Bagaimana sensitifitas, spesifitas, nilai prediktif positif dan negatif, serta akurasi ADC value dan choline peak MR Spectroscopy terhadap hasil histopatologi pada penderita tumor uteri di RS Universitas Hasanuddin?

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Utama

Mengetahui sensitifitas, spesifitas, nilai prediktif positif dan negatif, serta akurasi ADC value dan choline peak MR Spectroscopy terhadap hasil histopatologi pada penderita tumor uteri di RS Universitas Hasanuddin

1.4.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah untuk :

- a. Menentukan nilai ADC value MRI pada penderita tumor uteri.
- b. Menentukan choline peak MR Spectroscopy pada penderita tumor uteri.
- c. Menentukan hasil histopatologi pada penderita tumor uteri.
- d. Menganalisis sensitifitas, spesifitas, nilai prediktif positif dan negatif, serta akurasi ADC value terhadap hasil histopatologi pada penderita tumor uteri.
- e. Menganalisis sensitifitas, spesifitas, nilai prediktif positif dan negatif, serta akurasi choline peak MR Spectroscopy terhadap hasil histopatologi pada penderita tumor uteri.

1.5 Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan ADC value dan choline peak MR Spectroscopy terhadap hasil histopatologi pada penderita tumor uteri di RS Universitas Hasanuddin, yaitu :

- Nilai ADC value pada tumor jinak lebih tinggi daripada tumor ganas
- Choline peak MR Spectroscopy pada tumor jinak lebih rendah daripada tumor ganas

1.6 Manfaat

1.6.1 Manfaat Teoritik

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan data ilmiah mengenai sensitifitas, spesifitas, nilai prediktif positif dan negatif, serta akurasi ADC *value* dan choline peak MR Spectroscopy terhadap hasil histopatologi penderita tumor uteri di RS Universitas Hasanuddin.

1.6.2 Manfaat Aplikatif

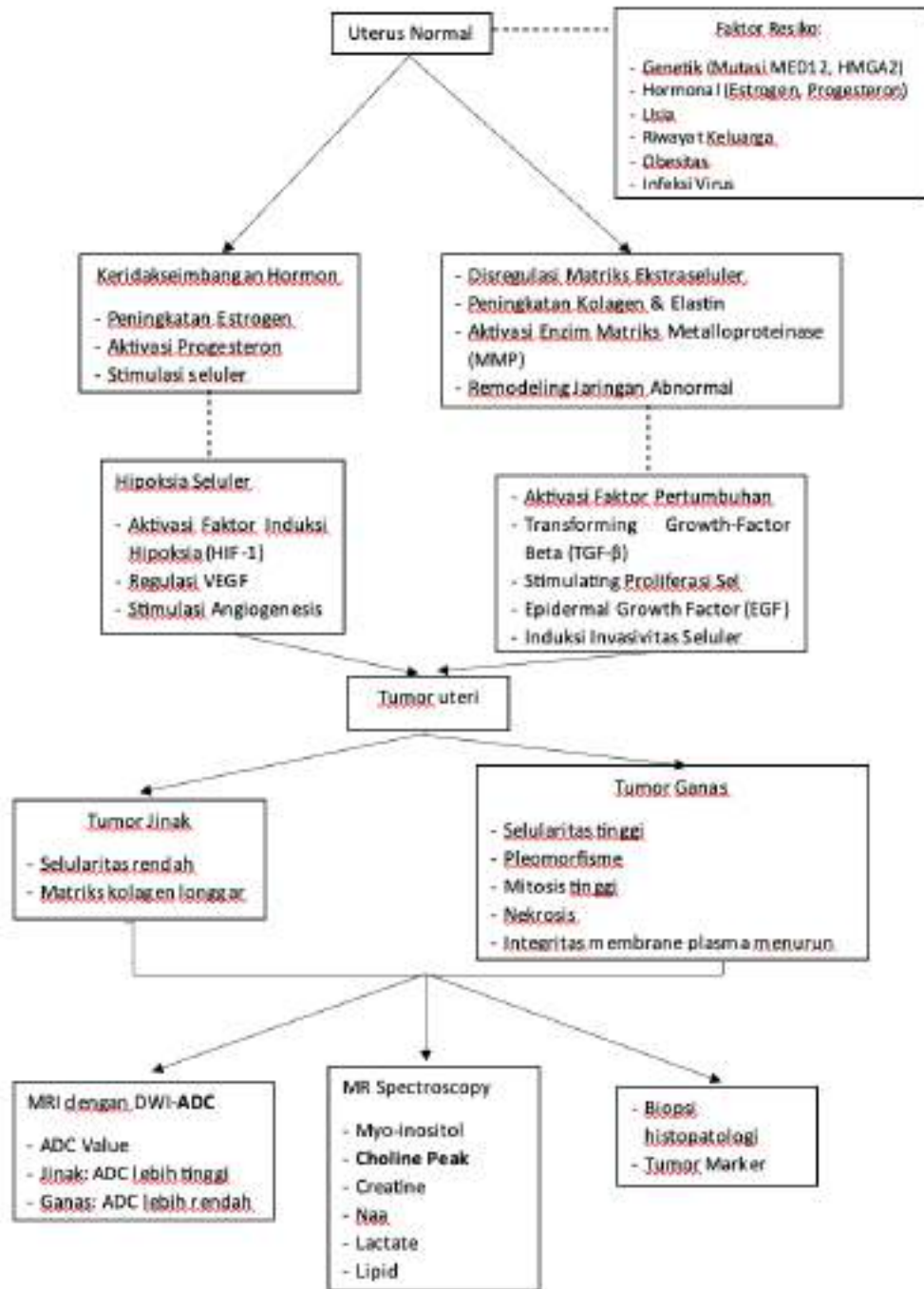
Hasil penelitian diharapkan dapat dijadikan acuan dan memberikan masukan bagi klinisi dalam optimalisasi penggunaan MRI dan MR Spectroscopy dalam menegakkan diagnosa tumor uteri. Untuk membantu perencanaan terapi dan menentukan prognosis penderita tumor uteri.

1.6.3 Manfaat Metodologi

Data penelitian juga diharapkan dapat digunakan sebagai acuan untuk pengembangan penelitian lebih lanjut mengenai sensitifitas, spesifitas, nilai prediktif positif dan negatif, serta akurasi ADC *value* dan choline peak MR Spectroscopy terhadap hasil histopatologi penderita tumor uteri.

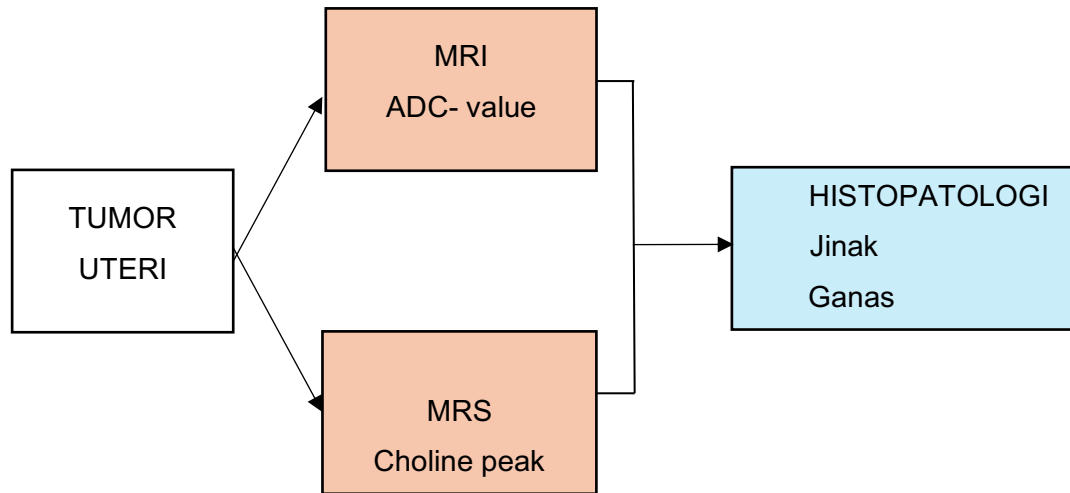
BAB II KERANGKA TEORI DAN KONSEP PENELITIAN

2.1 Kerangka Teori



Bagan 1. Kerangka Teori Penelitian

2.2 Kerangka Konsep



Keterangan :

Variabel Bebas

Variabel

Bagan 2. Kerangka Konsep Penelitian