

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Kanker serviks merupakan keganasan akibat tumbuhnya sel-sel yang abnormal pada serviks. Kanker ini sekitar 99.7% disebabkan oleh virus HPV. Virus HPV yang paling sering teridentifikasi pada kanker serviks adalah HPV tipe 16 dan 18. Selain itu, Kanker ini merupakan salah satu penyebab utama kematian akibat kanker pada perempuan di seluruh dunia.^{1,2}

Selama 30 tahun terakhir, proporsi wanita muda yang menderita kanker serviks meningkat dari 10% hingga 40%. Menurut perkiraan WHO dan International Agency for Research on Cancer (IARC), pada tahun 2008 tercatat 529.000 kasus baru kanker serviks secara global. Proporsi penderita kanker serviks di Indonesia sekitar 16% dari seluruh jenis kanker. Pada tahun 2021, kanker serviks menempati peringkat kedua setelah kanker payudara, dengan jumlah kasus sebanyak 36.633 atau 17,2% dari seluruh kanker pada wanita.^{2,3}

Terdapat berbagai metode pemeriksaan yang dapat digunakan dalam mendiagnosis kanker serviks, antara lain dengan pemeriksaan IVA, Pap smear maupun pemeriksaan histopatologi. Terdapat dua jenis 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.⁴ SCC cenderung lebih kompak dan padat, sedangkan *adenocarcinoma* memiliki lebih banyak struktur tubular, dengan tingkat keagresifan lebih tinggi dibandingkan SCC. Pemeriksaan histopatologi ini merupakan gold standar dalam

mendeteksi dan mendiagnosis kanker serviks.

Selain pemeriksaan tersebut, modalitas dalam bidang radiologi juga berperan dalam mendiagnosis kanker serviks, khususnya dalam mengevaluasi penyebaran yang dapat membantu dalam penegakan diagnosa dan pemberian terapi yang tepat. Berbagai modalitas seperti ultrasound, CT Scan dan MRI dapat digunakan dalam mendeteksi penyebaran kanker. Ultrasound 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 lainnya serta resolusi lesi yang ditampilkan yang rendah sehingga hanya cocok dalam penilaian awal lesi pada serviks.

Modalitas CT Scan merupakan modalitas pencitraan non invasif dan cepat yang dapat mengevaluasi penyebaran kanker serviks. Namun untuk menilai invasi lokal dan stadium awal, MRI lebih sering menjadi pilihan utama. 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, menentukan stadium penyakit dengan akurat, menunjukkan penyakit berulang dan evaluasi respon terapeutik, dimana penilaian tersebut dapat berguna untuk optimalisasi penanganan kanker serviks.⁵

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.⁵ 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 kanker serviks.^{6,7} Namun hal ini belum banyak diteliti khususnya di Indonesia. Beberapa penelitian menunjukkan ADC value memiliki potensial klinis dalam membedakan klasifikasi FIGO pada kanker serviks stadium penyakit dan jenis histopatologis dan derajat diferensiasinya.⁴ Manfaat lain dalam menentukan derajat differensiasi adalah untuk penentuan jenis terapi yang akan diberikan.⁸

Selain ADC value, malignansitas kanker serviks juga dapat dievaluasi dengan spectroscopy MR yang memberikan informasi non invasif untuk diagnosis. Spektroskopi MR adalah teknik MRI fungsional yang menilai keberadaan molekul *invivo* pada MRI 1,5T dan 3T. Ini biasanya digunakan dalam diagnosis patologi sistem saraf pusat jinak dan ganas serta keganasan di seluruh tubuh termasuk prostat, kanker colon, mammae dan serviks. Molekul-molekul yang dapat dinilai pada MR spectroscopy adalah choline, kreatinin dan N-asetilaspargat, laktat atau alanin. Choline merupakan jenis senyawa amonium kuarternar, merupakan nutrisi penting yang terlibat dalam berbagai fungsi biologis, seperti menjaga integritas membran sel, memfasilitasi reaksi metilasi, dan membantu sintesis neurotransmitter. Nilai choline meningkat pada tumor yang berproliferasi aktif dan menurun sebagai respons terhadap terapi.^{9, 10}

Menurut penelitian De silva et al, pasien dengan kanker serviks menunjukkan peningkatan nilai choline dibandingkan dengan pasien

dengan CIN pada epitel, akan tetapi, tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada stroma.¹¹ Na JH et al, juga memberikan kesimpulan tentang penelitiannya bahwa terdapat kelayakan spektroskopi MR ¹H secara lokal in vivo untuk mengkategorikan berdasarkan jenis histologis.¹² Nilai ADC dan total choline berkaitan dengan kepadatan sel dan aktivitas proliferasi dalam jaringan, secara teori memungkinkan terdapat korelasi antara ADC jaringan dan tCho. Choline peak akan muncul pada resonansi 3.2 ppm dan ditemukan meningkat pada kasus keganasan termasuk kanker serviks, namun belum banyak penelitian yang meneliti hal ini terutama terhadap histopatologinya.

Pengetahuan tentang ADC MRI dan choline MRS diharapkan dapat memberikan informasi kepada klinisi untuk menentukan pemilihan terapi yang tepat kepada pasien serta dapat memprediksi prognosis terapi yang diberikan.

Berdasarkan uraian di atas maka peneliti bermaksud melakukan penelitian untuk mengetahui bagaimana spesifitas, sensitivitas, nilai prediktif positif dan negatif serta akurasi ADC value MRI dan choline peak MR spectroscopy terhadap tipe histopatologi pada penderita kanker serviks preterapi di RS Universitas Hasanuddin.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana spesifitas, sensitivitas, nilai prediktif positif dan negatif serta akurasi ADC value MRI dan choline peak MR spectroscopy terhadap tipe histopatologi pada penderita kanker serviks preterapi

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan utama penelitian ini adalah untuk menganalisis nilai diagnostik ADC value MRI dan choline peak MR spectroscopy

terhadap tipe histopatologi pada penderita kanker serviks preterapi di RS Universitas Hasanuddin

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Menentukan ADC value MRI pada penderita kanker serviks preterapi.
- b. Menentukan choline peak MRS pada penderita kanker serviks preterapi.
- c. Menganalisis spesifitas, sensitivitas, nilai prediktif positif dan negatif serta akurasi ADC value MRI terhadap tipe histopatologi penderita kanker serviks preterapi.
- d. Menganalisis spesifitas, sensitivitas, nilai prediktif positif dan negatif serta akurasi choline peak MR spectroscopy terhadap tipe histopatologi penderita kanker serviks preterapi.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritik

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan data ilmiah mengenai uji diagnostik ADC *value* MRI dan choline peak MR spectroscopy terhadap tipe histopatologi pada penderita kanker serviks preterapi

1.4.2 Manfaat aplikatif

Hasil penelitian diharapkan dapat dijadikan acuan dan memberikan masukan bagi klinisi dalam optimalisasi penanganan lebih lanjut serta menentukan prognosis penderita dengan kanker serviks

1.4.3 Manfaat metodologi

Data penelitian juga diharapkan dapat digunakan sebagai acuan untuk pengembangan penelitian lebih lanjut mengenai penilaian ADC value MRI dan choline peak sebagai salah satu biomarker tumor pada MRS.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi

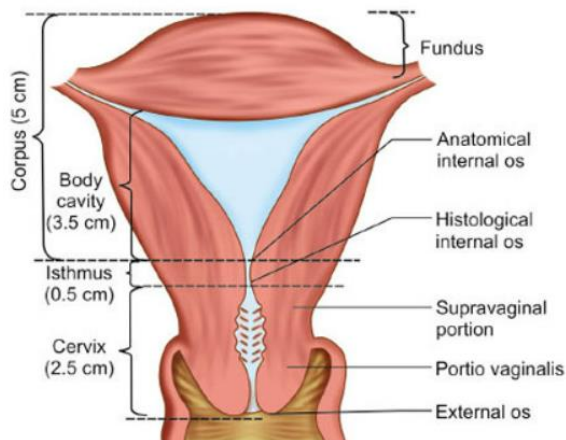
Serviks merupakan bagian dari saluran reproduksi wanita yang menghubungkan cavum uteri dengan vagina. Serviks berada pada uteri, di bagian anterior rektum dan di bagian posterior vesica urinaria, serta ditopang oleh ligamen uterosakral dan lateral. Serviks menerima suplai darah dari cabang-cabang arteri uterus dan arteri vagina dari arteri iliaka.

13

Serviks memiliki panjang sekitar 4 cm serta diameter 3 cm, dengan bentuknya menyerupai silindris. Dinding anterior dan posterior biasanya bersentuhan satu sama lain. 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 ($\pm 2,5$ 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 vesica urinaria. Saluran yang menghubungkan cavum uteri dan vagina adalah saluran endoserviks, yang berlanjut ke endometrium di atas pada tingkat os internal dan vagina di bawah pada os eksternal. Saluran endoserviks berbentuk fusiform dan panjangnya sekitar 3 cm, dan tertekan dari depan ke belakang dengan ukuran sekitar 7 mm.^{14,15}

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 osteum uteri internum anatomikum yang merupakan batas dan kavum uteri dan kanalis servikalis dengan osteum 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 squamokolumnar. Isthmus uteri ini akan menjadi segmen bawah rahim. ^{14,16}



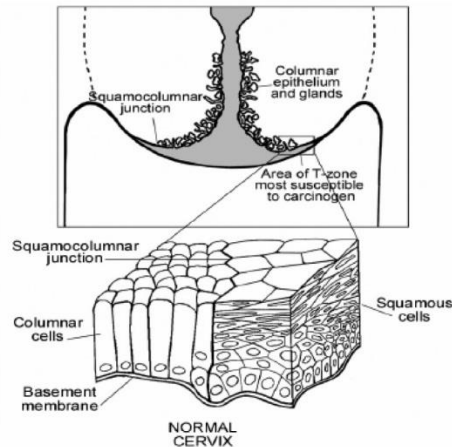
Gambar 1. Anatomi serviks uteri ¹⁷

Ostium eksternal serviks hampir selalu terlihat dengan mata telanjang saat pemeriksaan spekulum. Lapisan eksternal yang terlihat dari serviks berasal dari epitel vagina (squamous). Epitel endoserviks atau epitel kelenjar biasanya tidak terlihat dengan mata telanjang saat

pemeriksaan spekulum. Di ujung atas saluran serviks, epitel endoserviks berlanjut menjadi lapisan endometrium rongga rahim. Setengah bagian bawah, atau bagian intravaginal, serviks terletak di atas vagina, dikelilingi oleh fornix vagina. Ini terdiri dari fornix lateral, anterior, dan posterior, di mana epitel vagina melingkar masuk ke serviks. Kanker serviks squamous merupakan penyebab utama kanker serviks dan berasal dari zona transisi (TZ). Kanker serviks kelenjar berasal dari TZ atau epitel kelenjar di atas TZ.¹⁸

2.1.1 Histologi

Permukaan serviks dilapisi oleh dua jenis epitel, yaitu lapisan yang terdapat pada kulit dan bagian dalam organ berongga. Ektoserviks dilapisi oleh epitel skuamosa berlapis-lapis yang kuat dan protektif, yang merupakan kelanjutan dari lapisan vagina. Kanal ditutupi oleh satu lapisan sel kolumnar tinggi – epitel kolumnar – yang melapisi kanal serviks. Epitel skuamosa berlapis, terdiri dari lapisan tebal dan tipis yang diatapi oleh beberapa lapisan sel yang semakin menyerupai ubin dan semakin pipih. Epitel kolumnar, satu lapisan sel tinggi, melapisi kanal serviks dan memanjang ke luar ke bagian ektoserviks yang bervariasi. Epitel ini jauh lebih tipis dan lebih rapuh daripada epitel skuamosa ektoserviks dan mengandung beberapa kelenjar yang melumasi kanal. Persambungan skuamokolumnar (SCJ) adalah tempat kedua jenis epitel bertemu. SCJ terlihat sebagai garis tajam dengan anak tangga yang disebabkan oleh perbedaan ketebalan kedua epitel. Lokasi SCJ bervariasi tergantung pada usia wanita, status hormonal, riwayat trauma kelahiran, status kehamilan, dan penggunaan kontrasepsi oral.¹⁹

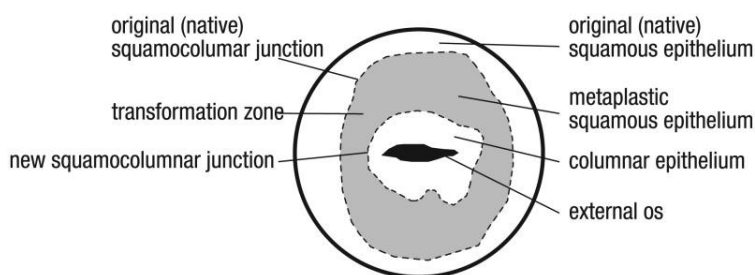


Gambar 2 Serviks normal, dengan dua jenis epitel serviks dan *squamocolumnar junction* (SCJ)²⁰

Selain perubahan epitel pada serviks yang dijelaskan diatas, tampilan serviks juga mengalami perubahan normal pada tampilan serviks seiring bertambahnya usia wanita sejak lahir hingga pascamenopause. Sejak lahir hingga prapubertas, SCJ asli sudah berdeferensiasi pada anak perempuan saat lahir, dan ditemukan di atau dekat os eksternal. Pada usia menarche hingga usia reproduksi awal, ketika ovarium mulai mengeluarkan estrogen, serviks membesar; sel-sel kolumnar dari endoserviks dan SCJ asli terlihat pada ektoserviks. Saat wanita berusia 30-an dengan pengaruh estrogen, proses pematangan normal atau metaplasia skuamosa telah terjadi dan SCJ asli dan baru berada di tempatnya. Zona transformasi adalah area di antara kedua SCJ. Ketika terpapar pada lingkungan vagina yang asam, epitel kolumnar yang lebih rapuh yang memanjang keluar dari kanal serviks ke permukaan serviks digantikan oleh epitel skuamosa yang lebih kuat. Proses penggantian normal ini disebut metaplasia skuamosa; proses ini menimbulkan SCJ kedua. Area dengan ukuran yang bervariasi antara SCJ asli dan yang baru adalah zona transformasi. Sel-sel zona transformasi

sangat rentan terhadap infeksi HPV dan di sinilah sebagian besar squamous cell carcinoma berkembang.²¹

Pada wanita perimenopause seiring bertambahnya usia wanita dan pengaruh estrogen menurun di sekitar masa menopause, serviks menyusut, dan epitel kolumnar serta zona transformasi mundur dari ektoserviks ke dalam kanal serviks. Pada wanita pascamenopause, tanpa adanya stimulasi estrogen, SCJ asli masih terlihat pada pemeriksaan spekulum, tetapi SCJ baru dan sebagian epitel metaplastik zona transformasi telah mundur ke dalam kanal serviks.²²



Gambar 3. Tampilan serviks pada wanita usia reproduktif.²³

2.2 Kanker Serviks

2.2.1 Etiologi

Literatur terkini melaporkan bahwa HPV ditemukan pada sebagian besar orang yang aktif secara seksual di beberapa titik selama hidup mereka. Ada lebih dari 130 jenis HPV yang diketahui, dengan 20 jenis HPV diidentifikasi sebagai terkait kanker. Tingkat paparan HPV hanya diketahui pada wanita karena pria tidak diskriminasi di luar protokol penelitian. HPV tipe 16 dan 18 adalah jenis HPV yang paling umum diidentifikasi pada kanker serviks invasif. Studi prevalensi HPV berbasis populasi menunjukkan prevalensi terbesar HPV risiko tinggi terjadi pada orang dewasa yang berusia di bawah 25 tahun, dan kematian akibat kanker serviks mencapai puncaknya pada wanita paruh baya antara 40

dan 50 tahun. Studi telah menunjukkan bahwa penyakit serviks terkait HPV pada wanita yang berusia di bawah 25 tahun sebagian besar dapat sembuh sendiri. Namun, mereka yang mengalami koinfeksi beberapa jenis HPV mungkin lebih kecil kemungkinannya untuk sembuh secara spontan dan, dengan demikian, berkembang menjadi kanker.^{24,25}

HPV ditularkan melalui kontak kulit ke kulit, termasuk selama hubungan seksual, kontak tangan ke alat kelamin, dan seks oral. Faktor risiko HPV dan kanker serviks meliputi usia muda saat pertama kali berhubungan seksual, banyak pasangan seksual, paritas tinggi, merokok, herpes simpleks, HIV, koinfeksi dengan infeksi genital lainnya, dan penggunaan kontrasepsi oral.²

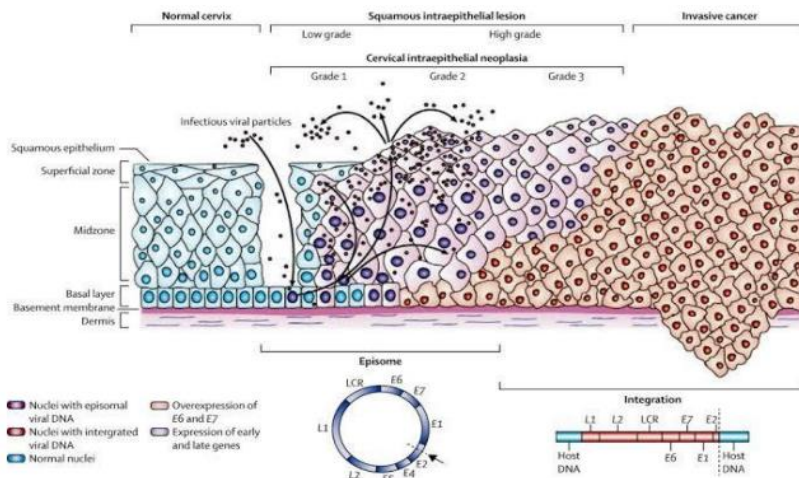
2.2.2 Epidemiologi

Infeksi HPV persisten menyebabkan lebih dari 99% dari semua kanker serviks. Setiap tahun, terdapat lebih dari 500.000 kasus baru kanker serviks dan sekitar 250.000 kematian akibat kanker serviks di seluruh dunia. Delapan puluh persen kasus terjadi di negara-negara berkembang.²⁶ Di Amerika Serikat, sekitar 4000 wanita meninggal setiap tahun akibat kanker serviks. Warga kulit hitam, Hispanik, dan wanita di daerah dengan sumber daya rendah memiliki lebih banyak kesenjangan dalam perawatan berbasis bukti dan tingkat kematian yang jauh lebih tinggi.^{20, 27} Kematian lebih tinggi di antara wanita yang tidak diskriminasi dalam 5 tahun terakhir dan mereka yang tidak memiliki tindak lanjut yang konsisten setelah mengidentifikasi lesi serviks prakanker. Tren menunjukkan bahwa wanita dengan risiko kematian tertinggi mungkin lebih kecil kemungkinannya untuk menerima vaksinasi HPV.

2.2.3 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.²⁸

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 4).²⁸



Gambar 4. Patogenesis Kanker Serviks ²⁸

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. 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.^{28,29}

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. 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.^{28,29}

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. Sel pejamu menjadi immortal dan terus membelah tanpa terkontrol.²⁸

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 (*antigen 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.²⁸

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. 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, kategori ini

disebut juga karsinoma in situ.

2.2.4 Histopatologi

Squamous cell carcinoma dan adenokarsinoma adalah sub tipe histologis kanker serviks yang paling umum, dengan squamous cell carcinoma yang jauh lebih sering terjadi. Adenokarsinoma merupakan sekitar 5% dari kanker serviks invasif di seluruh dunia, meskipun persentase ini meningkat di beberapa negara. Kedua sub tipe tersebut merupakan hasil dari lesi prekursor, neoplasia intraepitel serviks (CIN), atau karsinoma in situ (CIS). CIS skuamosa dan adenokarsinoma in situ (AIS) adalah prekursor dari kanker serviks invasif. Adenokanker serviks harus dibedakan secara hati-hati dari adenokarsinoma endometrium dengan imunohistokimia dan hibridisasi HPV in situ.¹⁹

Sangat penting bahwa semua kanker harus dikonfirmasi melalui pemeriksaan mikroskopis. Kasus diklasifikasikan sebagai kanker serviks jika pertumbuhan primer terjadi di serviks. Semua jenis histologis harus disertakan. Jenis histopatologi, seperti yang dijelaskan dalam *WHO Classification of Female Genital*.³⁰

Epithelial tumors
Squamous tumors and precursors
Squamous intraepithelial lesions
High-grade squamous intraepithelial lesion
Squamous cell carcinoma, not otherwise specified
Keratinizing
Nonkeratinizing
Papillary
Basaloid
Warty
Verrucous
Squamotransitional
Lymphoepithelioma-like
Glandular tumors and precursors
Adenocarcinoma <i>in situ</i>
Adenocarcinoma
Endocervical adenocarcinoma, usual type
Mucinous carcinoma, not otherwise specified
Gastric type
Intestinal type
Signet-ring cell type
Villoglandular carcinoma
Endometrioid carcinoma
Clear cell carcinoma
Serous carcinoma
Mesonephric carcinoma
Adenocarcinoma admixed with neuroendocrine carcinoma
Other epithelial tumors
Adenosquamous carcinoma
Glassy cell carcinoma
Adenoid basal carcinoma
Adenoid cystic carcinoma
Undifferentiated carcinoma
Neuroendocrine tumors
Low-grade neuroendocrine tumor
Carcinoid tumor
Atypical carcinoid tumor
High-grade neuroendocrine carcinoma
Small cell neuroendocrine carcinoma
Large cell neuroendocrine carcinoma
Mixed epithelial and mesenchymal tumors
Carcinosarcoma

Gambar 5. Tipe histopatologi kanker serviks berdasarkan WHO Agency for Research on Cancer (IARC)

Dari lebih dari 150 jenis HPV yang diketahui ada, hanya sekitar 15 jenis virus HPV yang diketahui dapat meningkatkan risiko kanker serviks. Tipe HPV risiko tinggi (karsinogenik) meliputi HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, dan 82. Dari semua tipe tersebut, tipe 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, dan 35 mencakup lebih dari 95% squamous cell carcinoma serviks, dengan tipe 16 dan 18 dikaitkan dengan risiko karsinoma terbesar. Tipe HPV risiko rendah yang paling umum adalah HPV 6 dan 11, yang infeksiya biasanya mengakibatkan lesi non-preneoplastik tingkat rendah.³¹

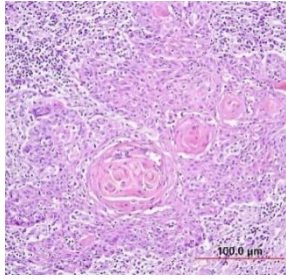
2.2.4.1 Squamous cell carcinoma (SCC)

Merupakan tumor serviks yang paling umum. Secara mikroskopis, SCC invasif ditandai dengan infiltrasi sarang epitel skuamosa neoplastik di stroma. Sarang-sarang ini biasanya menunjukkan bentuk yang tidak teratur dan bersudut, dan dapat menunjukkan peningkatan keratinisasi sitoplasma (yang disebut pematangan paradoks). Kedua fitur ini membantu membedakan invasi sejati dari hasil yang meluas ke kelenjar endoserviks (yang masih dianggap sebagai proses in situ).³¹

Berbagai sub tipe SCC serviks telah dijelaskan. Pada tahun 1958 Wentz dan Reagan membagi SCC serviks menjadi tiga tipe sel: sel besar berkeratinisasi, sel besar nonkeratinisasi, dan sel kecil. Dengan munculnya mikroskop elektron dan imunohistokimia, menjadi jelas bahwa apa yang disebut SCC sel kecil benar-benar mewakili kelompok tumor heterogen, termasuk SCC basaloïd dan karsinoma neuroendokrin sel kecil. Subklasifikasi SCC WHO saat ini adalah sebagai berikut: *Keratinizing, Non-keratinizing, Basaloïd, Warty, Papillary, Verrucous, Squamotransitional, Lymphoepithelioma-like*.

a. Keratinizing

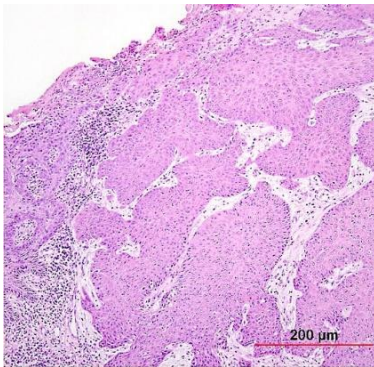
SCC Keratinizing atau tipe keratinisasi dicirikan oleh sel skuamosa berdiferensiasi baik yang menyusup sebagai sarang, tali, dan lembaran sel (Gambar. 6). Sel-sel tersebut memiliki sitoplasma yang melimpah, nukleus pleomorfik yang besar, dan nukleolus yang tidak mencolok. Mutiara keratin dan jembatan antarsel terlihat jelas. Gambar mitosis kadang-kadang terlihat tetapi biasanya tidak banyak. Kehadiran satu mutiara keratin saja sudah dianggap cukup untuk diagnosis. Mutiara keratin adalah lingkaran epitel skuamosa dengan sarang keratin aseluler di bagian tengah. Granula keratohyalin dan keratinisasi sel individu juga terlihat.^{31,33}



Gambar 6. SCC, tipe keratinisasi : Sel skuamosa ganas membentuk sarang tidak beraturan yang menyerang stroma. Di bagian tengah sarang, terdapat mutiara keratin berlapis. Sel-sel individual memiliki sitoplasma keratinisasi eosinofilik yang melimpah ^{31,33}

b. Non-keratinizing

SCC nonkeratinisasi ditandai dengan sel-sel besar dengan ukuran dan bentuk yang sama dengan batas sel yang tidak jelas, seperti sarang dan lembaran (Gambar 7). Sitoplasma berjumlah sedang dan eosinofilik hingga amfofilik. Keratinisasi sel individual dapat terlihat, tetapi pembentukan mutiara keratin seharusnya tidak ada. Nukleolus menonjol dan gambaran mitosis umum terjadi.³³

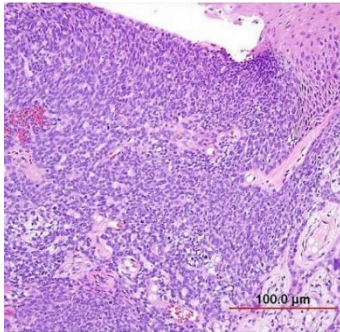


Gambar 7. SCC, tipe nonkeratinisasi : Sel skuamosa ganas memiliki sitoplasma eosinofilik yang melimpah, batas sel yang jelas, dan keratinisasi sel individual. Nukleus yang besar dan tidak teratur mengandung banyak nukleolus ³¹

c. Basaloid

SCC Basaloid (sebelumnya disebut SCC nonkeratinisasi sel kecil) adalah varian agresif yang ditandai dengan sarang dan lembaran sel berukuran kecil hingga sedang yang kohesif longgar dengan inti hiperkromatik, sitoplasma sedikit, dan nukleolus kecil. Keratinisasi minimal atau tidak ada, dan figur mitosis melimpah. Kromatin nukleus bergranular halus hingga kasar, dan nukleolus kecil sering terlihat. Sel skuamosa ganas memiliki inti bulat hingga oval kecil, kromatin bergranular halus, dan nukleolus kecil. Sebagian besar sel tumor

mengandung sedikit sitoplasma eosinofilik. Gambaran mitosis berlimpah.³¹



Gambar 8. SCC tipe basaloid : Artefak remuk dan noda nukleus tidak menonjol. Rasio nukleus terhadap sitoplasma lebih rendah daripada pada karsinoma neuroendokrin sel kecil. Batas sel juga lebih jelas. Keratinisasi sitoplasma yang jarang mungkin ada, memungkinkan pengenalan sifat skuamosa lesi. Nekrosis sering ditemukan.³¹

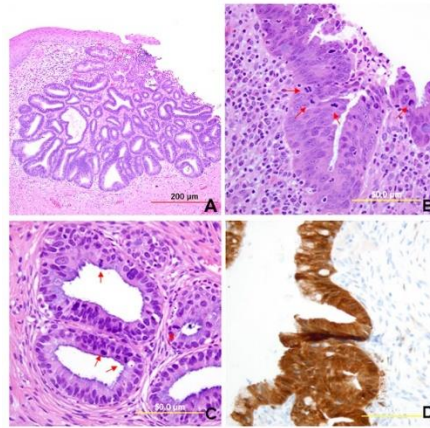
Derajat histologis mencerminkan derajat diferensiasi sel tumor. Sistem penilaian yang paling umum digunakan untuk SCC adalah modifikasi dari sistem Broders asli, yang terdiri dari tiga derajat berdasarkan jumlah keratin, derajat atipia nukleus, dan aktivitas mitosis. Tumor yang berdiferensiasi baik (derajat 1) menunjukkan banyak jembatan antarsel, keratinisasi sitoplasma, dan mutiara keratin. Sel-selnya relatif seragam dengan pleomorfisme nukleus minimal. Laju mitosis umumnya rendah. Tumor yang berdiferensiasi sedang (derajat 2) terutama menunjukkan keratinisasi sel individual, pleomorfisme nukleus sedang, dan lebih banyak figur mitosis daripada yang terlihat pada tumor derajat 1. Tumor yang berdiferensiasi buruk (derajat 3) menunjukkan sedikit bukti diferensiasi skuamosa.³⁴ Sel-sel tumor belum matang, dengan pleomorfisme nukleus yang jelas, sitoplasma yang sedikit, dan banyak figur mitosis per medan daya tinggi. Nekrosis juga umum terjadi. Derajat histologis dapat memengaruhi respons terhadap terapi dan prognosis.²³ Saat ini, derajat SCC digunakan secara luas dalam praktik sehari-hari.

2.2.4.2 Adenocarcinoma

Adenokarsinoma diduga juga muncul melalui jalur paralel neoplasia intraepitel glandular serviks yang terkait erat dengan CIN skuamosa. Hubungan adenokarsinoma dan HPV onkogenik sama kuatnya dengan karsinoma skuamosa, meskipun HPV 18 memainkan peran utama dan HPV 16 dan 18 bersama-sama ditemukan pada lebih dari 80% adenokanker serviks. Adenokarsinoma ini dikenali melalui kombinasi perubahan arsitektur dalam organisasi glandular dan kelainan sitologi termasuk stratifikasi seluler, nukleus besar dan tidak teratur, nukleolus yang menonjol, dan mitosis.³⁴

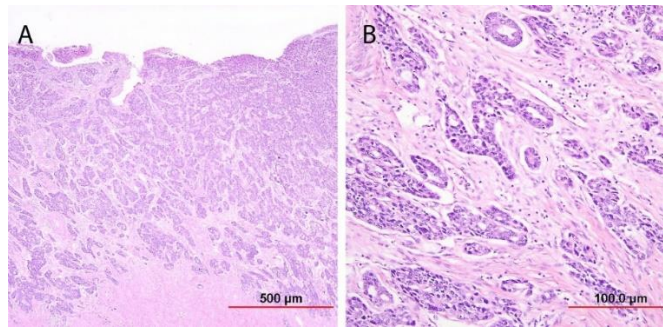
Sebagian besar lesi adenocarcinoma *in situ* (AIS) bermula di daerah skuamokolumnar *junction* dan menyebar ke proksimal. Dengan beberapa pengecualian, baik permukaan mukosa endoserviks maupun kelenjar di bawahnya terlibat. Permukaan yang terkena mungkin tampak datar, papiler, atau vili. Sementara sel endoserviks normal tersusun dalam satu lapisan dan memiliki nukleus kecil yang terletak di basal dengan nukleolus yang tidak ada hingga jarang dan figur mitosis, sel endoserviks neoplastik menunjukkan pembesaran nukleus, hiperkromasia, dan pseudostratifikasi, dengan tampilan memanjang berbentuk cerutu yang khas. Nukleolus banyak, dan figur mitosis mudah diidentifikasi dalam musin apikal (memberikan tampilan "mengambang"). Apoptosis juga sering terjadi. Sitoplasma tampak basofilik, bening, atau bervakuolus. Di bagian kelenjar endoserviks yang lebih dalam, transisi tajam antara sel normal dan neoplastik sering terlihat. Arsitektur normal dan pola percabangan kelenjar dipertahankan, meskipun beberapa tunas dan proliferasi intraglandular serta cribiforming dapat terlihat. Ciri khas yang membedakan lesi ini dari adenokarsinoma invasif adalah pelestarian arsitektur normal, konfigurasi profil kelenjar yang halus, tidak adanya kelenjar neoplastik yang lebih dalam dari kelenjar yang tidak

terlibat, dan stroma fibromuskular normal tanpa desmoplasia.



Gambar 9. Adenokarsinoma endoserviks in situ: (A) Kelenjar endoserviks neoplastik mempertahankan pola percabangan dan tunas dari kelenjar endoserviks normal. Kelenjar ini memiliki batas yang halus dan dikelilingi oleh stroma fibromuskular normal tanpa reaksi desmoplastik. Di dasar tumor, sel-sel ganas menggantikan sel-sel endoserviks normal. (B),(C) Pembesaran yang lebih tinggi menunjukkan sel-sel neoplastik kolumnar tinggi dengan stratifikasi nuklir (B), hiperkromasia, pemanjangan, ketidakteraturan (C), dan peningkatan mitosis (panah merah, B,C). (Pewarnaan hematoksilin-eosin, batang merah dan kuning: pembesaran asli). (D) Kelenjar neoplastik bersifat imunoreaktif secara difus terhadap p16.

Adenokarsinoma endoserviks tipe umum merupakan tipe adenokarsinoma endoserviks yang paling umum. Tumor yang berdiferensiasi baik sebagian besar menunjukkan arsitektur glandular, dengan cribriforming, konfluensi, dan terkadang pembentukan papila. Sel-sel pelapis berbentuk kolom dan sering kali bertingkat, dan memiliki sitoplasma eosinofilik atau bervakuol halus yang menyerupai sel-sel endoserviks normal. Aktivitas mitosis dan badan apoptosis berlimpah. Tumor yang berdiferensiasi sedang menunjukkan proporsi pertumbuhan padat yang lebih besar (11–50%), sedangkan tumor yang berdiferensiasi buruk menunjukkan >50% pertumbuhan padat (Gambar 10). Tumor yang berdiferensiasi buruk juga dapat memiliki sel anaplastik dan sel dengan tampilan sel signet ring.



Gambar 10 Adenokarsinoma endoserviks invasif, tipe umum : Adenokarsinoma invasif berdiferensiasi sedang yang terdiri dari kelenjar kecil yang tidak teratur dan sarang padat (A). Pandangan dengan daya lebih tinggi (B) menunjukkan sitoplasma bervakuol dengan fitur musinosa. Atipia nuklir tampak jelas. (Pewarnaan hematoksilin-eosin, garis merah: perbesaran asli.)

2.2.5 Stadium

Penentuan stadium kanker serviks berdasarkan *The International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO), dimana stadium ditentukan pada hasil pemeriksaan klinis, sistoskopi, proktoskopi, histeroskopi, urografi, dan sinar-X. Pada kondisi dimana modalitas pencitraan canggih seperti pemindaian MRI dan PET tersedia, pemeriksaan ini telah menjadi bagian dari pemeriksaan stadium. MRI lebih disukai untuk menentukan stadium tumor, mengingat penggambaran jaringan yang lebih unggul dibandingkan dengan pemindaian CT dengan kontras.

Stadium	Keterangan
I	Karsinoma terbatas pada serviks
IA	Karsinoma invasif yang hanya dapat didiagnosis melalui mikroskopi, dengan kedalaman invasi maksimum ≤ 5 mm IA1 Invasi stroma dengan kedalaman ≤ 3 mm IA2 Invasi stroma ukuran >3 dan kedalaman ≤ 5 mm
IB	Karsinoma invasif dengan invasi terdalam yang dengan ukuran >5 mm (lebih besar dari Stadium IA); lesi terbatas pada serviks uteri diukur berdasarkan diameter tumor maksimum)

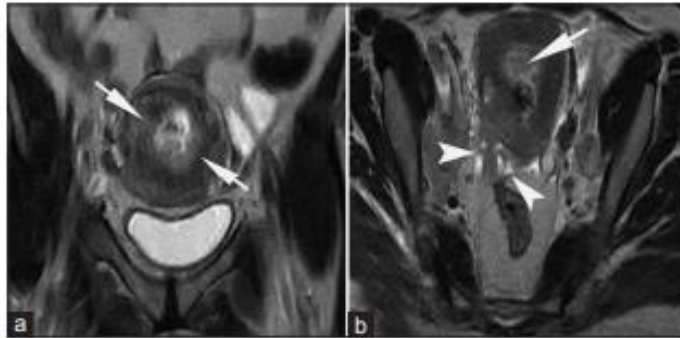
	IB1 Karsinoma invasif >5 mm kedalaman invasi stroma dan ≤2 cm pada dimensi terbesar IB2 Karsinoma invasif >2 dan ≤4 cm pada dimensi terbesar IB3 Karsinoma invasif >4 cm pada dimensi terbesar
II	Karsinoma menginvasi hingga melewati uterus, tetapi belum hingga meluas ke sepertiga bagian bawah vagina atau ke dinding panggul.
IIA	Keterlibatan terbatas pada dua pertiga bagian atas vagina tanpa keterlibatan parametrium. IIA1 Karsinoma invasif ≤4 cm pada dimensi terbesar. IIA2 Karsinoma invasif >4 cm pada dimensi terbesar.
	IIB Dengan keterlibatan parametrium tetapi tidak sampai ke dinding panggul.
III	Karsinoma melibatkan sepertiga bagian bawah vagina dan/atau meluas ke dinding panggul dan/atau menyebabkan hidronefrosis atau ginjal yang tidak berfungsi dan/atau melibatkan kelenjar getah bening panggul dan/atau para-aorta
IIIA	Karsinoma melibatkan sepertiga bagian bawah vagina, tanpa perluasan ke dinding panggul
IIIB	Perluasan ke dinding panggul dan/atau hidronefrosis atau ginjal yang tidak berfungsi (kecuali diketahui karena penyebab lain)
IIIC	Keterlibatan kelenjar getah bening panggul dan/atau para-aorta (termasuk mikrometastasis), terlepas dari ukuran dan luas tumor IIIC1 Hanya metastasis kelenjar getah bening panggul IIIC2 Metastasis kelenjar getah bening para-aorta
IV	Karsinoma telah meluas hingga keluar rongga pelvis sejati atau telah melibatkan (terbukti melalui biopsi) mukosa kandung kemih atau rektum
IVA	Lesi bersifat agresif secara lokal, melibatkan organ-organ yang berdekatan seperti kandung kemih atau rektum.
IVB	Lesi telah menyebar ke organ padat lain yang jauh

Tabel 2.2 Stadium Kanker Serviks ³⁵

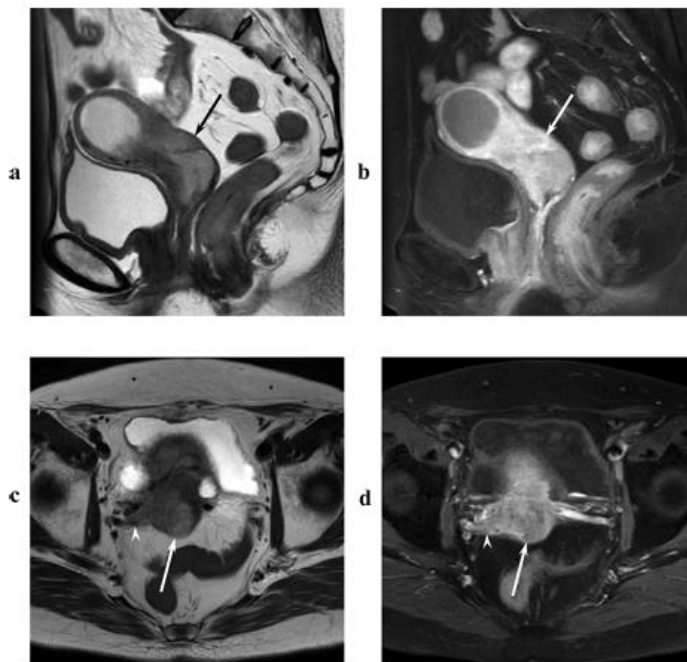
2.4 Pemeriksaan MRI pada Kanker Serviks

Serviks merupakan bagian uterus yang menyempit di bagian bawah yang paling baik dievaluasi dengan MRI karena resolusi kontras dan jaringan lunak yang lebih tinggi. MRI merupakan modalitas pencitraan yang paling dapat diandalkan dalam mengevaluasi berbagai lesi serviks, mengidentifikasi tumor serviks, menentukan stadium keganasan serviks, dan menentukan stratifikasi pasien untuk operasi dan terapi radiasi. MRI juga berperan penting dalam mendeteksi kekambuhan penyakit lokal.³⁶

Serviks dibagi menjadi bagian supravaginal dan vagina oleh forniks; bagian supravaginal dilapisi oleh sel-sel kolumnar dan bagian vagina oleh sel-sel skuamosa. Anatomi MRI serviks paling baik digambarkan pada gambar T2WI, karena menggambarkan empat zona utama serviks.³⁷ Sekuens T2WI sagital berguna dalam menilai lokasi lesi di serviks (anterior atau posterior), hubungannya dengan badan uterus, vagina, serta dengan rektum dan kandung kemih. Keterlibatan os internal dan jarak tumor/lesi dari os internal juga paling baik dilihat pada bidang ini.³⁸ Selain sequens T2WI, serviks juga dapat dinilai dengan sequens tambahan lainnya.



Gambar 11 . Karsinoma serviks stadium IIB pada wanita berusia 45 tahun. (a) potongan koronal dan (b) aksial T2-WI menunjukkan bahwa serviks hampir sepenuhnya digantikan oleh massa dengan intensitas tinggi yang melibatkan dinding anterior dan posteriornya dengan keterlibatan seluruh ketebalan stroma (panah pendek). Tumor menonjol ke dalam parametrium (kepala panah pada b). Hal ini terbukti sebagai karsinoma sel skuamosa dengan diferensiasi sedang.³⁹



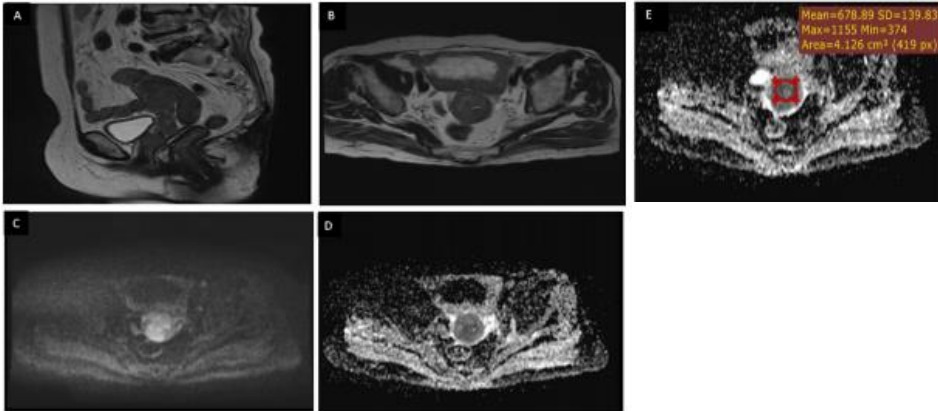
Gambar 12. Wanita, 70 tahun dengan adenokarsinoma serviks (stadium IIB). a. Potongan sagittal T2-WI (TR/TE, 4.199/90 ms) menunjukkan lesi dengan intensitas tinggi yang heterogen pada seluruh serviks dibandingkan dengan

miometrium dengan pola pertumbuhan invasif (panah). b. Potongan sagittal T1-weighted dengan penekanan lemak dan kontras gadolinium (TR/TE, 586/10 ms) menunjukkan lesi dengan intensitas rendah yang heterogen dibandingkan dengan miometrium (panah). c. Aksial T2-weighted (TR/TE, 5.918/100 ms) menunjukkan lesi dengan intensitas tinggi yang heterogen dibandingkan dengan miometrium (panah) dengan invasi parametrium (kepala panah). d. Aksial T1-weighted dengan penekanan lemak dan kontras gadolinium (TR/TE, 620/12 ms) menunjukkan lesi dengan intensitas rendah yang heterogen dibandingkan dengan miometrium (panah) dengan invasi parametrium (kepala panah).⁴⁰

2.4.1 ADC Value MRI pada Kanker Serviks

MRI merupakan modalitas yang sangat baik untuk menggambarkan kanker serviks invasif: MRI dapat memberikan pengukuran objektif ukuran tumor dan memberikan nilai prediktif negatif yang tinggi untuk invasi parametrium dan penyakit stadium IVA.⁴¹ *ADC Value* diukur dari gambar DWI dan telah dilaporkan bahwa evaluasi kuantitatif nilai ADC dapat digunakan untuk membedakan jaringan jinak dari ganas. DWI merupakan pendekatan terkini untuk mengevaluasi keganasan.⁴²

Nilai ADC (Apparent Diffusion Coefficient) dihitung secara otomatis oleh perangkat lunak dan kemudian ditampilkan sebagai peta parametrik yang mencerminkan tingkat difusi molekul air melalui berbagai jaringan. Selanjutnya, dengan menggunakan workstation khusus, pengukuran ADC dilakukan secara manual dengan menggunakan ROI (Regions of Interest) pada peta ADC.⁴³ ROI diletakkan pada lesi dengan menggunakan diameter 0,5-1,0 mm. Dalam kasus lesi heterogen, ROI ditempatkan pada bagian padat lesi dengan menggunakan sekunes MRI kontras. ROI tidak mencakup jaringan parenkim normal, area hemoragik, atau area nekrotik.



Gambar 13. T2WI Sagittal (A) dan T2WI Axial (B): Terlihat massa pada daerah serviks dengan ukuran 7,6×4 cm yang menunjukkan intensitas iso hingga hipointens pada T2. (C): Massa menunjukkan sinyal tinggi pada DWI axial (D) dengan sinyal rendah pada peta ADC axial (E). Nilai ADC tumor adalah $0,67 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{detik}$. Histopatologi: menunjukkan squamous cell carcinoma yang berdiferensiasi buruk, grade III.⁴⁵

Nilai ADC pada jaringan biologis ditentukan oleh banyak faktor. Pergerakan proton dibatasi oleh penghalang seperti membran, organel, sitoskeleton, dan makromolekul di dalam kompartemen jaringan yang berbeda. Selain itu, ukuran dan jumlah proton bergerak di kompartemen ini dapat bervariasi. Dengan difusivitas yang lebih tinggi yang ditemukan dalam volume ekstraseluler, peningkatan ruang intraseluler karena kepadatan sel didalam jaringan igabungkan dengan penurunan ADC.⁴⁶

Perbedaan antara nilai ADC pada jaringan normal dan tumor yang berdiferensiasi baik/sedang atau berdiferensiasi buruk memungkinkan visualisasi subjektif daerah tumor tanpa memperhatikan derajat diferensiasi. ADC secara signifikan lebih rendah pada tumor yang berdiferensiasi buruk dibandingkan dengan tumor yang berdiferensiasi baik/sedang, tetapi tidak berbeda secara signifikan ketika tumor dibagi berdasarkan fitur histologis lainnya (jenis, invasi limfovaskular, dan metastasis kelenjar getah bening, dan terdapat perbedaan signifikan dalam

nilai ADC antara kedua jenis gambaran histopatologis tumor, dan terdapat pula perbedaan signifikan antara nilai rata-rata ADC pada stadium I dan stadium (II, III), dimana rata-rata nilai ADC pada kanker serviks stadium awal lebih rendah daripada stadium lanjut.^{4,51}

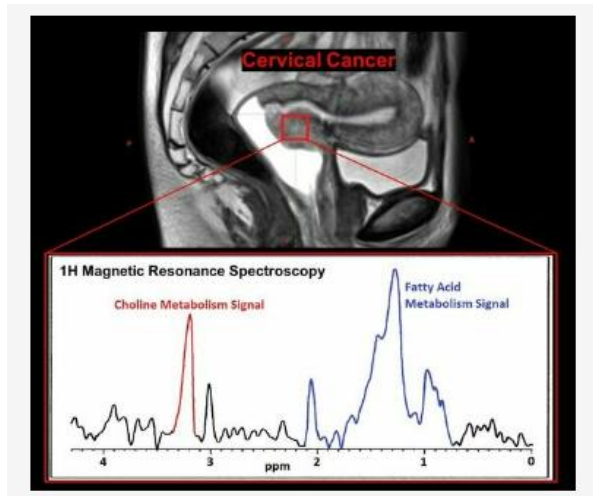
Menurut penelitian Sahar et al, DWI-MRI maupun DCE-MRI menunjukkan sensitivitas, spesifisitas, PPV, dan akurasi yang sama; masing-masing 100%, 50%, 97%, dan 97%. Nilai ADC rata-rata untuk lesi ganas adalah $(0,82 \times 10^{-3} \pm 0,1 \text{ SD mm}^2/\text{s})$. Nilai ADC $(1,07 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$ adalah batas antara jaringan serviks normal & lesi serviks ganas dengan sensitivitas 97% dan spesifisitas 95,5%. Nilai ADC rata-rata untuk squamous cell carcinoma adalah $0,88 \times 10 \text{ mm}^2/\text{s}$, adenocarcinoma adalah $0,91 \times 10 \text{ mm}^2/\text{s}$ dan residual tumor adalah $1.26 \pm 0.238 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.^{4,47}

ADC pada kanker serviks menunjukkan kecenderungan menurun mendekati normal setelah kemoterapi dan/atau terapi radiasi. Dengan demikian, pengukuran ADC pada kanker serviks dapat digunakan dalam memantau respons terhadap radiasi dan/atau kemoterapi. Jajodia *et al.*, menunjukkan bahwa dibandingkan dengan PET-CT, nilai ADC menghasilkan spesifisitas dan nilai prediktif negatif yang lebih baik, dengan tingkat akurasi yang hampir sebanding sebagai pencitraan untuk membedakan keganasan serviks residual dari perubahan pasca terapi.^{47, 51}

2.5 Pemeriksaan MR Spectroscopy

Selain karakterisasi anatomi yang disediakan oleh MRI konvensional, fitur *Magnetic Resonance Spectroscopy* (MRS) memungkinkan karakterisasi metabolik in vivo dari suatu distrik tubuh atau lesi yang mencurigakan yang memberikan informasi noninvasif yang berguna untuk diagnosis yang lebih akurat dan lebih cepat. Selama lebih dari dua dekade, MRS *in vivo* telah banyak digunakan untuk menyelidiki lesi

di berbagai lokasi anatomi selain abdomen dan pelvis, dikarenakan kesulitan teknis akibat artefak yang disebabkan oleh gerakan pernapasan, peristaltik usus, dan kemungkinan kontaminasi sinyal oleh lemak periservikal.^{48, 49}



Gambar 14. Contoh pemeriksaan MR spectroscopy pada kanker serviks¹¹

MR Spektroskopi dapat digunakan untuk menyelidiki profil metabolik tumor, dengan mengevaluasi nilai kadar choline, yang mencerminkan resonansi yang mencakup sinyal terutama dari choline, fosfocholine, dan gliserofosfocholin, tetapi mungkin juga memiliki kontribusi dari taurin dan mio-inositol, sekarang secara luas ditetapkan sebagai biomarker jaringan kanker. Choline meningkat pada tumor yang berproliferasi aktif dan menurun sebagai respons terhadap terapi.^{9, 50, 51}

Kompleks senyawa choline (choline, PCho, dan gliserofosfocholine) dan telah ditemukan meningkat pada beberapa tumor. Choline akan meningkat rata-rata untuk kasus onkology pada resonansi 3.2 ppm. Faktanya, metabolisme choline yang abnormal, yang ditandai

dengan peningkatan total senyawa yang mengandung choline, merupakan ciri khas metabolik karsinogenesis dan perkembangan tumor. Ini muncul dari perubahan enzim metabolik yang mengendalikan biosintesis dan katabolisme fosfatidilcholine. Sebagai hasil dari perubahan metabolik ini, kandungan PCho dan tCho yang tinggi sering diamati pada tumor yang tumbuh aktif. Dengan keterbatasan karena sensitivitas yang buruk, tCho telah diidentifikasi sebagai biomarker diagnostik keganasan pada kanker prostat, payudara dan otak dan sebagai prediktor agresivitas tumor pada kanker payudara. Dolciemi, *et al.*, menemukan hubungan kadar tCho dengan stadium kanker yang lebih tinggi, lesi yang berukuran lebih besar, dan tidak adanya nekrosis sentral.^{10, 52}

Nilai ADC dan total choline berkaitan dengan kepadatan sel dan aktivitas proliferasi dalam jaringan, secara teori memungkinkan terdapat korelasi antara ADC jaringan dan tCho mungkin diharapkan sampel jaringan dari tumor serviks menunjukkan peningkatan konsentrasi semua metabolit signifikan yang berkontribusi pada nilai *choline peak*.⁵³

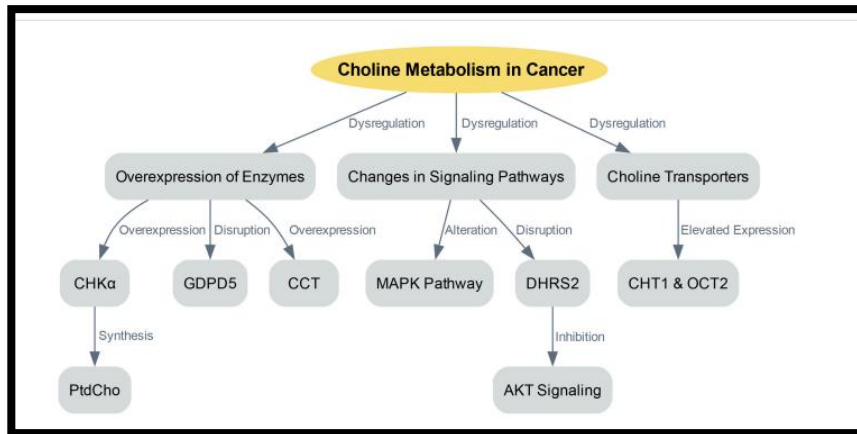
2.5.1 Choline pada Kanker Serviks

Choline, adalah jenis senyawa amonium kuartern, merupakan nutrisi penting yang terlibat dalam berbagai fungsi biologis, seperti menjaga integritas membran sel, memfasilitasi reaksi metilasi, dan membantu sintesis neurotransmiter. Choline dapat diperoleh dari makanan yang dikonsumsi atau disintesis di dalam tubuh. 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 cholineergik. Jalur metabolisme choline diatur oleh

serangkaian enzim, yang masing-masing berkontribusi terhadap keseimbangan keseluruhan choline dan turunannya di dalam sel.⁵⁴

Dalam metabolisme choline, langkah awal yang terjadi adalah penyerapan choline ke dalam sel yang dibantu oleh transporter choline. Transporter ini merupakan 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 untuk menjaga stabilitas membran sel dan berkontribusi pada pensinyalan sel dan transportasi lipid. Fosfocholine sitidililtransferase (CCT) kemudian memfasilitasi konversi PtdCho dan sitidin trifosfat menjadi sitidin 5'-difosfocholine (CDP-choline). CDP-choline, perantara choline yang paling aktif dalam jalur Kennedy, secara langsung digunakan oleh diacylglycerol cholinephosphotransferase 1 untuk menghasilkan PtdCho. CCT ada dalam keadaan larut yang tidak aktif dan keadaan terikat lipid yang aktif di dalam membran inti. Aktivitasnya diatur oleh fluktuasi konsentrasi choline intraseluler dan produk sampingannya.⁵⁴

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 (Gambar 15)



Gambar 15 . Metabolisme choline pada kanker ⁵⁴

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 (GPD5) berperan dalam mengatur metabolisme choline. Ekspresi berlebihan GPD5 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.⁵⁴

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

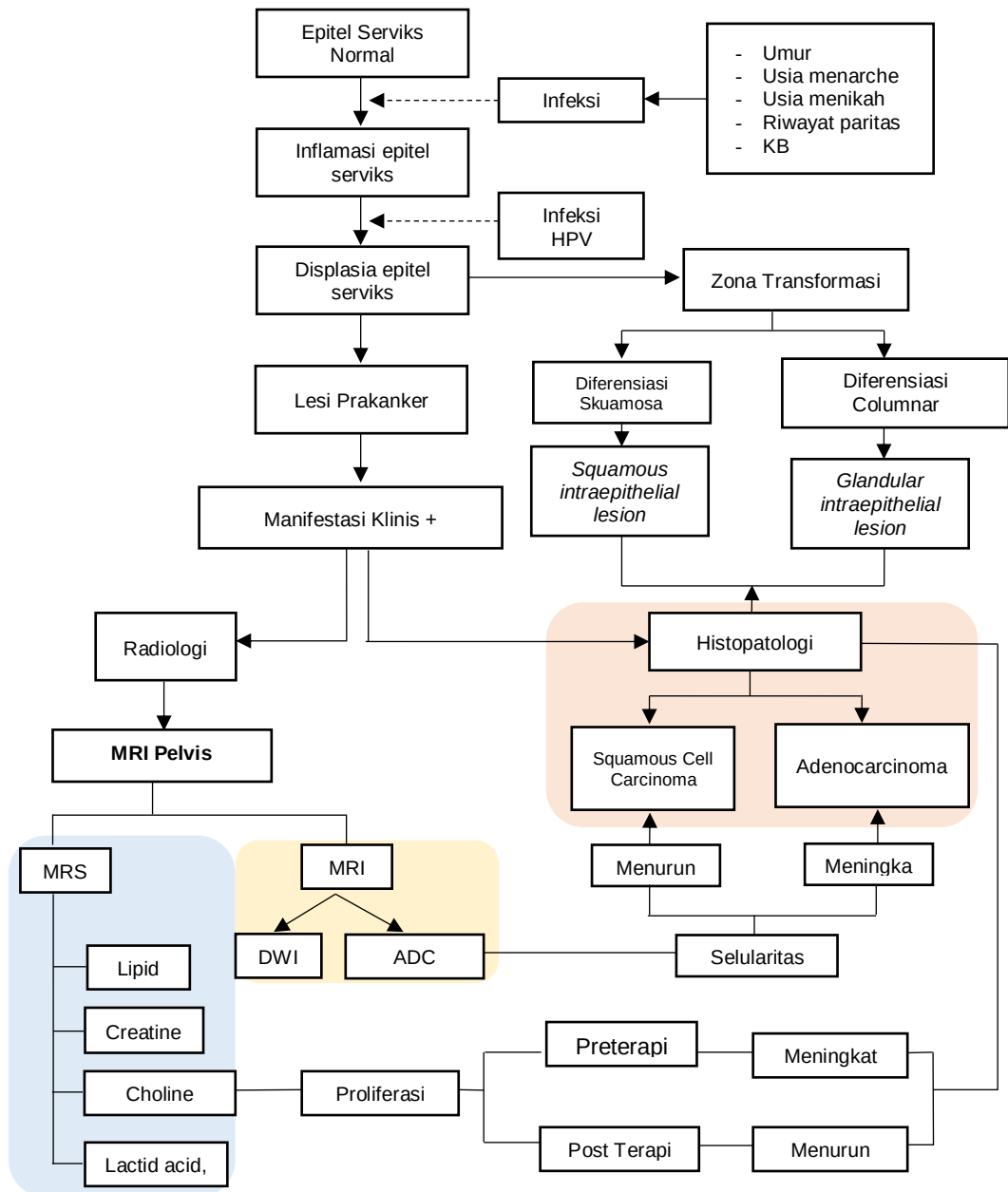
choline. Jalur MAPK, yang merupakan pengatur utama berbagai proses seluler, diubah dalam kanker, yang menyebabkan peningkatan penyerapan dan penggunaan choline. Aktivasi CHKA dan peningkatan kadar PtdCho pertama kali diamati pada fibroblas NIH3T3 yang distimulasi dengan serum dan ditransformasi dengan 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.⁵⁴

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: 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.⁵⁴

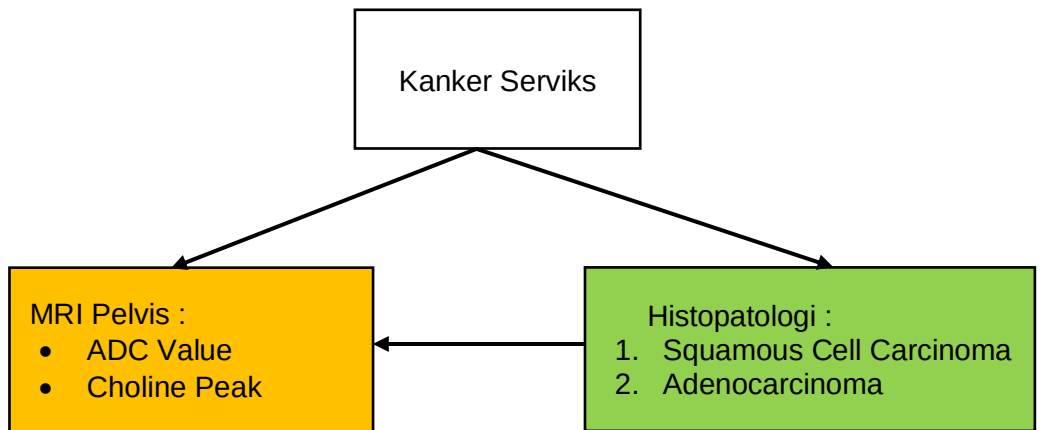
BAB III

KERANGKA TEORI, KONSEP, DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Teori



3.2 Kerangka Konsep



Variabel bebas :

Variabel tergantung :

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian uji nilai diagnostik dengan metode *cross-sectional* untuk menganalisis spesifitas, sensitivitas, nilai prediktif positif dan negatif serta akurasi ADC value MRI dan choline peak MR spectroscopy terhadap tipe histopatologi pada penderita kanker serviks preterapi di RS Universitas Hasanuddin.

4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di *workstation* MRI dan *Picture Archiving and Communication System* (PACS) di instalasi radiologi RS Universitas Hasanudin, pada bulan Februari 2024 – Maret 2025.

4.3 Populasi dan Sampel Penelitian

4.3.1 Populasi Penelitian

Populasi yang termasuk dalam penelitian ini adalah penderita kanker serviks yang telah menjalani pemeriksaan MRI pelvis ginekologi di bagian Radiologi RS Universitas hasanuddin dan telah melakukan pemeriksaan laboratorium PA serta didiagnosis kanker serviks, dimana penderita tersebut belum dioperasi, radioterapi maupun kemoterapi.

4.3.2 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel

Sampel penelitian adalah semua populasi terjangkau yang memenuhi kriteria penelitian. Sampel dilakukan dengan cara *consecutive* sampling yaitu semua penderita yang memenuhi kriteria penelitian dimasukkan dalam sampel penelitian sampai besar sampel yang diperlukan terpenuhi.

4.3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi :

1. Pasien dengan diagnosa klinis kanker serviks yang telah melakukan pemeriksaan MRI Pelvis ginekologi dan pemeriksaan patologi anatomi yang belum menjalani operasi, radioterapi maupun kemoterapi
2. Pasien bersedia menjadi subjek penelitian

Kriteria eksklusi :

1. Pasien dengan hasil pemeriksaan MRI dengan sekuens dan data yang tidak lengkap
2. Pasien dengan lesi tumor lebih kecil dengan ukuran diameter <0.5cm
3. Pasien dengan tipe histopatologi selain SCC dan adenocarcinoma

4.3.4 Besar Sampel Penelitian

Perhitungan besar sampel dikalkulasi dengan rumus uji diagnostik:

$$n = \frac{(Z_{\alpha})^2 PQ}{d^2}$$

Keterangan :

n : besaran sampel

Z_{α} : derivat baku α (1,96)

P : sensitivitas alat yang digunakan sebesar 90%

Q : $1 - P$

d : penyimpangan yang dapat diterima sebesar 10%

Dari hasil perhitungan, maka jumlah sampel minimal yang dibutuhkan pada penelitian ini adalah 30 sampel.