

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker serviks adalah pertumbuhan sel yang abnormal dari jaringan epitel serviks. Kanker serviks berhubungan dengan *Human Papilloma Virus (HPV)*, infeksi menular seksual yang dapat menyerang kulit, area genital, dan tenggorokan. (Kemenkes, 2024)

Kanker serviks merupakan salah satu penyebab utama kematian akibat kanker pada wanita, terutama di negara berkembang. Deteksi dini dan penilaian respons terhadap terapi sangat krusial dalam meningkatkan prognosis pasien. Menurut *World Health Organization (WHO)*, secara global kanker serviks merupakan kanker keempat yang paling umum terjadi pada perempuan, dengan sekitar 660.000 kasus baru pada tahun 2022. Sekitar 94% dari 350.000 kematian akibat kanker serviks terjadi di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah. Tingkat kejadian dan kematian akibat kanker serviks tertinggi terjadi di Afrika Sub-Sahara, Amerika Tengah, dan Asia Tenggara. (WHO, 2024). Menurut Kementerian Kesehatan Indonesia, kanker serviks menimbulkan dampak signifikan terhadap perempuan dan keluarga mereka. Di Indonesia lebih dari 103 juta perempuan berusia 15 tahun ke atas berisiko terkena karsinoma serviks. Sekitar 36.000 perempuan terdiagnosis penyakit ini setiap tahun dan sekitar 70% diantaranya berada pada stadium lanjut sehingga angka kematian akibat karsinoma serviks tergolong tinggi, yaitu sekitar 21.000 kematian pada tahun 2020. (Kemenkes, 2024)

Secara histologis untuk tumor serviks uteri terbagi atas tiga kategori yaitu tumor epitel serviks yaitu skuamosa, kelenjar (adenocarcinoma) dan tumor epitel lainnya. Namun dari ke-3 tipe histopatologi ini *squamous cell carcinoma (SCC)* dan *adenocarcinoma* menempati insidens tertinggi yaitu *squamous cell carcinoma* sekitar 80%, adenocarcinoma sekitar 15%, sedangkan tumor epitel lain jarang ditemukan sekitar yaitu 5%. (Schorge, 2018)

Di bidang obstetri dan ginekologi, teknologi pencitraan peranan penting untuk diagnosis dan tata laksana kanker serviks, terutama melalui penggunaan Magnetic Resonance Imaging (MRI). MRI merupakan modalitas pencitraan yang ideal dan memiliki kualitas yang lebih baik dibandingkan dengan modalitas pencitraan lain dalam evaluasi kelainan pelvis dan memberikan resolusi tinggi

terhadap jaringan lunak, tanpa menggunakan radiasi ionisasi. Pada kanker serviks, MRI memiliki keunggulan dalam menilai ukuran tumor, invasi parametrial, keterlibatan organ sekitarnya, serta keterlibatan nodus limfa. Hal ini membuat MRI sangat bermanfaat dalam penentuan stadium FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) serta dalam perencanaan terapi, baik radioterapi, kemoterapi, maupun pembedahan.

Dalam manajemen kanker serviks, pemeriksaan histopatologi merupakan gold standar untuk diagnosis, klasifikasi histologis dan grading tumor. Namun, karena pemeriksaan histopatologi memerlukan prosedur invasif, maka diperlukan metode non-invasif yang dapat memberikan gambaran yang mendekati hasil PA. Disinilah peran penting dari MRI diantaranya untuk gambaran morfologi tumor serviks dapat dievaluasi melalui sekuens T1WI dan T2WI, selain itu T1WI kontras dapat mengidentifikasi pola vaskularisasi tumor dan sekuens Dynamic Contrast-Enhanced MRI (DCE-MRI) yang menggunakan kurva intensitas sinyal waktu untuk menentukan laju aliran wash-in dan wash-out kontras ke dalam lesi yang dapat membantu menentukan derajat peningkatan dan karakteristik suplai darah dari lesi sehingga bermanfaat untuk memperkirakan karakteristik patologis tumor. MRI juga berkontribusi dalam penilaian prognosis, misalnya ukuran residual tumor pasca terapi atau adanya keterlibatan kelenjar getah bening yang dapat menjadi prediktor penting terhadap kemungkinan kekambuhan dan harapan hidup pasien. Dengan demikian, pemanfaatan MRI dalam manajemen kanker serviks tidak hanya sebatas alat diagnostik, tetapi juga menjadi bagian dalam evaluasi respons terapi dan prognostik klinis, yang pada akhirnya dapat meningkatkan ketepatan penatalaksanaan dan keselamatan pasien di bidang klinis obstetri dan ginekologi.

Berdasarkan uraian diatas terkait karakteristik gambaran MRI dengan jenis histopatologi kanker serviks belum banyak referensi yang menjelaskan tentang hal tersebut, oleh karena itu kami tertarik melakukan penelitian ini.

1.2. Rumusan Masalah

“Bagaimana perbandingan karakteristik gambaran MRI yaitu morfologi, pola vascular dan kurva kinetik berdasarkan histopatologi kanker serviks ?”

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui perbandingan karakteristik gambaran MRI yaitu morfologi, pola vascular dan kurva kinetik berdasarkan histopatologi kanker serviks

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menentukan morfologi kanker serviks berdasarkan MRI sekuens T1-Weighted Image (T1WI) dan T2-Weighted Image (T2WI)
2. Menentukan pola vascular kanker serviks berdasarkan MRI sekuens T1-Weighted Image (T1WI) dengan kontras
3. Menentukan kurva kinetik kanker serviks berdasarkan MRI sekuens Dynamic Contrast-Enhanced MRI (DCE-MRI)
4. Menentukan perbandingan karakteristik morfologi, pola vascular dan kurva kinetik dengan MRI berdasarkan jenis histopatologi kanker serviks

1.4. Hipotesis

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah :

Terdapat perbedaan karakteristik morfologi, pola vascular dan kurva kinetik antara *squamous cell carcinoma* dan *adenocarcinoma* serviks berdasarkan pemeriksaan MRI

1.5. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Teoritis

Mengidentifikasi dan menganalisis perbedaan mendasar gambaran MRI dengan hasil histopatologi kanker serviks untuk memahami karakteristik tumor

2. Manfaat Aplikatif

Hasil penelitian dapat membantu klinisi dalam menentukan pilihan terapi, prognosis serta respon terapi sehingga dapat meningkatkan tingkat kelangsungan hidup pasien kanker serviks

3. Manfaat Metodologi

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangsih data ilmiah sebagai sarana referensi untuk penelitian - penelitian selanjutnya pada pemeriksaan MRI terhadap kanker serviks

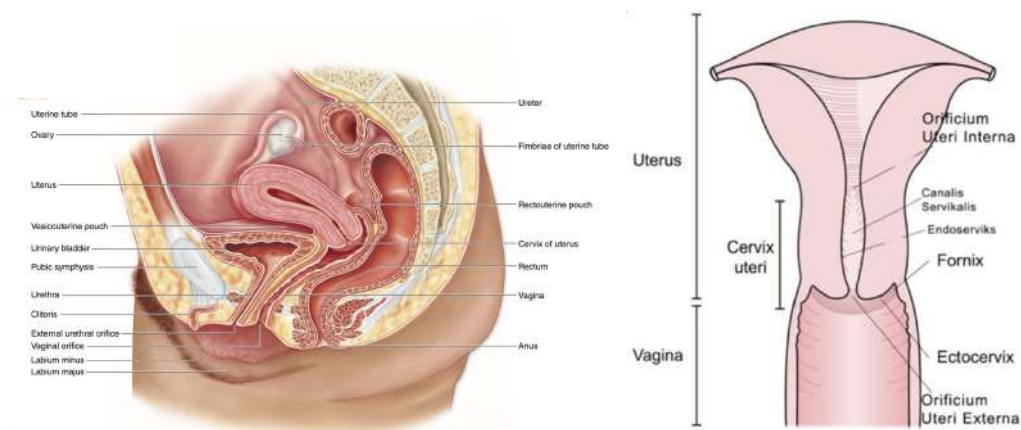
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Serviks

2.1.1 Anatomi Serviks

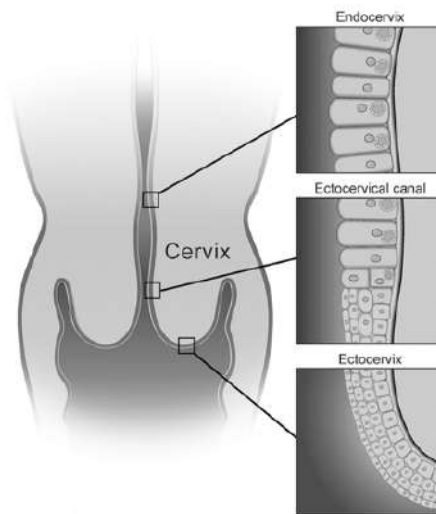
Secara anatomi serviks merupakan bagian bawah dari uterus, berbentuk silinder atau kerucut, dan berukuran panjang 3 - 4 cm dan diameter 2,5 - 3,5 cm. Ukuran dan bentuknya bervariasi tergantung pada usia, paritas, dan status hormonal wanita tersebut. Setengah bagian bawah serviks, disebut portio vaginalis, menonjol ke dalam vagina melalui dinding anteriornya, dan setengah bagian atas, disebut bagian supravaginal, tetap berada di atas vagina (Gambar 1). Serviks terbuka ke dalam vagina melalui ostium eksternal. Bagian supravaginal bertemu dengan corpus uterus di ostium internal. Bagian serviks yang berada di luar ostium eksternal disebut ektoserviks, bagian di atas ostium eksternal disebut endoserviks. Kanal endoserviks, yang melintasi endoserviks, menghubungkan rongga rahim dengan vagina dan memanjang dari ostium internal ke eksternal. Bagian rongga vagina atas yang mengelilingi portio vaginalis disebut forniks (WHO, 2024)



Gambar. 1 Anatomi serviks (McKinley M, 2012, National Cancer Institute, 2022)

2.1.2 Histologi Serviks

Secara histologis, serviks terdiri dari dua lapisan yaitu epitel dan stroma. Serviks ditutupi oleh dua jenis epitel yaitu epitel skuamosa berlapis dan epitel kolumnar. Ektoserviks dilapisi epitel skuamosa berlapis, dan endoserviks dilapisi oleh epitel musinosa kolumnar selapis. Squamocolumnar junction (SCJ) adalah daerah yang menandai batas antara ectocervix dan endocervix (Gambar 2). SCJ bersifat dinamis di lokasinya, yang berubah sepanjang masa reproduksi (Mansoori B et al, 2020)



Gambar 2. Ilustrasi histologis berbagai bagian serviks. Endoserviks dilapisi oleh epitel musinosa kolumnar sederhana, dan ektoserviks dilapisi oleh epitel skuamosa berlapis. Area transisi antaranya disebut squamocolumnar junction (SCJ) (Mansoori B et al, 2020)

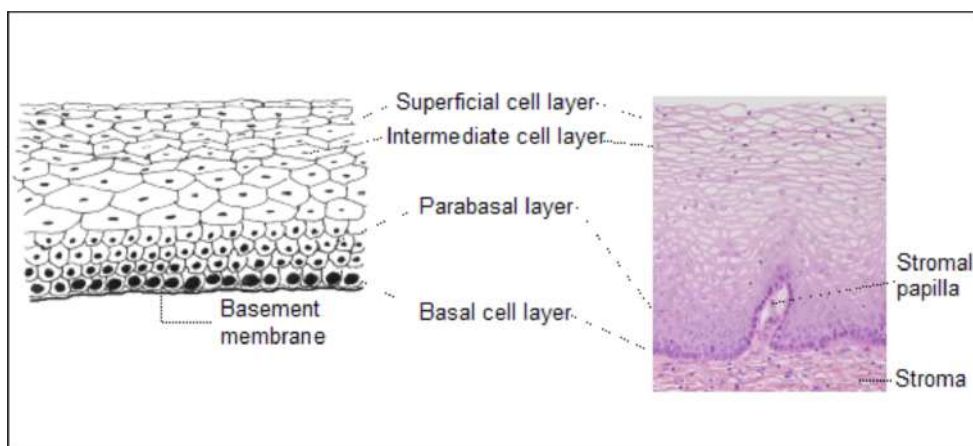
A. Stroma

Stroma serviks tersusun atas jaringan fibromuskular padat yang dilalui oleh pembuluh darah, pembuluh limfatik, dan saraf menuju serviks dan membentuk pleksus kompleks. Suplai arteri serviks berasal dari arteri iliaka interna melalui cabang serviks dan vagina arteri uterus. Cabang serviks arteri uterus turun di aspek lateral serviks pada posisi jam 3 dan 9. Vena serviks berjalan sejajar dengan arteri dan mengalir ke pleksus vena hipogastrikus. Pembuluh limfatik dari serviks mengalir ke nodus iliaka komunis, iliaka eksterna, iliaka interna, nodus obturator, dan parametrium. Suplai saraf ke serviks berasal dari pleksus hipogastrikus. Endoserviks memiliki banyak ujung saraf sensorik, sedangkan di ektoserviks jumlahnya sangat sedikit. Oleh karena itu, prosedur seperti biopsi, koagulasi termal,

dan krioterapi relatif dapat ditoleransi dengan baik oleh sebagian besar Wanita. (Prendiville W, 2017)

B. Epitel Skuamosa

Sebagian besar ektoserviks dan sepanjang vagina dilapisi epitel skuamosa, yang seragam, berlapis, dan tidak berkeratin. Lapisan sel terendah dalam epitel skuamosa adalah satu lapisan sel basal bulat dengan inti besar yang berwarna gelap dan sedikit sitoplasma, yang melekat pada membran basal (Gambar 3). Membran basal memisahkan epitel dari stroma yang mendasarinya. Sel-sel basal membelah dan berdiferensiasi untuk membentuk lapisan parabasal, intermediet, dan superfisial. Dari lapisan basal ke lapisan superfisial, sel-sel mengalami peningkatan sitoplasma dan pengurangan ukuran nukleus. Sel-sel lapisan intermediet dan superfisial mengandung glikogen yang melimpah dalam sitoplasma. (Prendiville W, 2017)

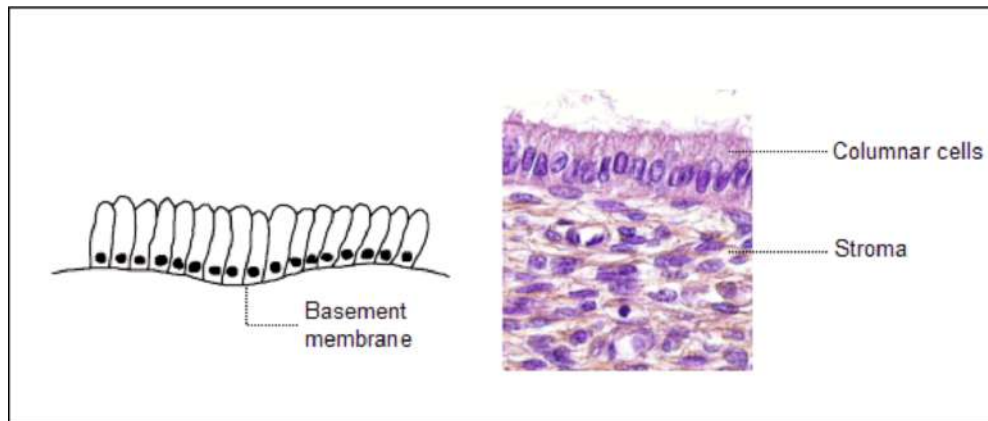


Gambar 3. Histologi epitel skuamosa (Prendiville W, 2017)

C. Epitel Kolumnar

Kanal endoserviks dilapisi oleh epitel kolumnar (kadang-kadang disebut epitel glandular), yang terdiri dari satu lapisan sel tinggi dengan inti yang berwarna gelap (Gambar 4). Pada pemeriksaan visual, tampak kemerahan, karena lapisan sel tunggal yang tipis memungkinkan penetrasi vaskular stroma yang membentuk beberapa invaginasi ke dalam substansi stroma serviks, mengakibatkan pembentukan kript endoserviks (kelenjar endoserviks). Sel-sel kolumnar mengeluarkan lendir yang melumasi serviks dan vagina. Pada batas atasnya menyatu dengan epitel endometrium di corpus uterus, dan pada batas bawahnya,

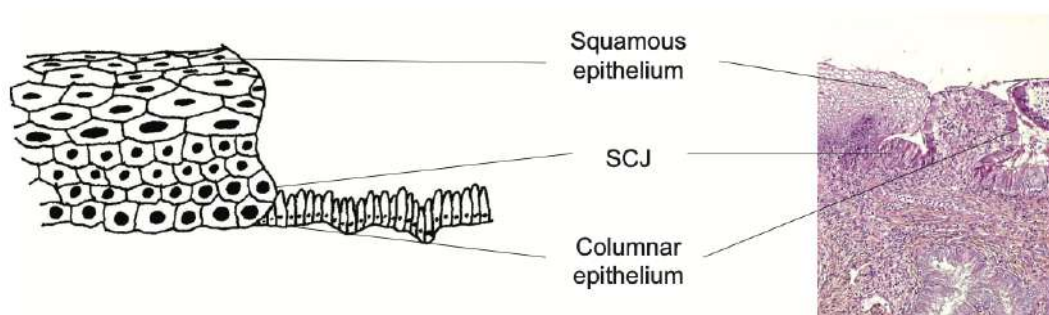
bertemu dengan epitel skuamosa di squamocolumnar junction. (Prendiville W, 2017)



Gambar 4. Histologi epitel kolumnar (Prendiville W, 2017)

D. Squamolumnar Junction (SCJ)

Squamocolumnar junction tampak sebagai garis tajam. Lokasi SCJ dalam kaitannya dengan ostium eksternal bervariasi, tergantung pada faktor-faktor seperti usia, status hormonal, trauma kelahiran dan kondisi fisiologis tertentu seperti kehamilan (Gambar 5.). Selama masa kanak-kanak dan perimenarche, SCJ terletak pada atau sangat dekat dengan ostium eksternal. Setelah pubertas dan selama masa reproduksi, organ genital wanita tumbuh di bawah pengaruh estrogen. Dengan demikian, serviks membesar dan kanal endoserviks memanjang. Hal ini menyebabkan eversi epitel kolumnar ke ektoserviks, terutama pada bibir anterior dan posterior, yang mengakibatkan ektropion atau ektopi. Dengan demikian, SCJ terletak di ektoserviks, jauh dari ostium eksternal selama masa reproduksi dan kehamilan



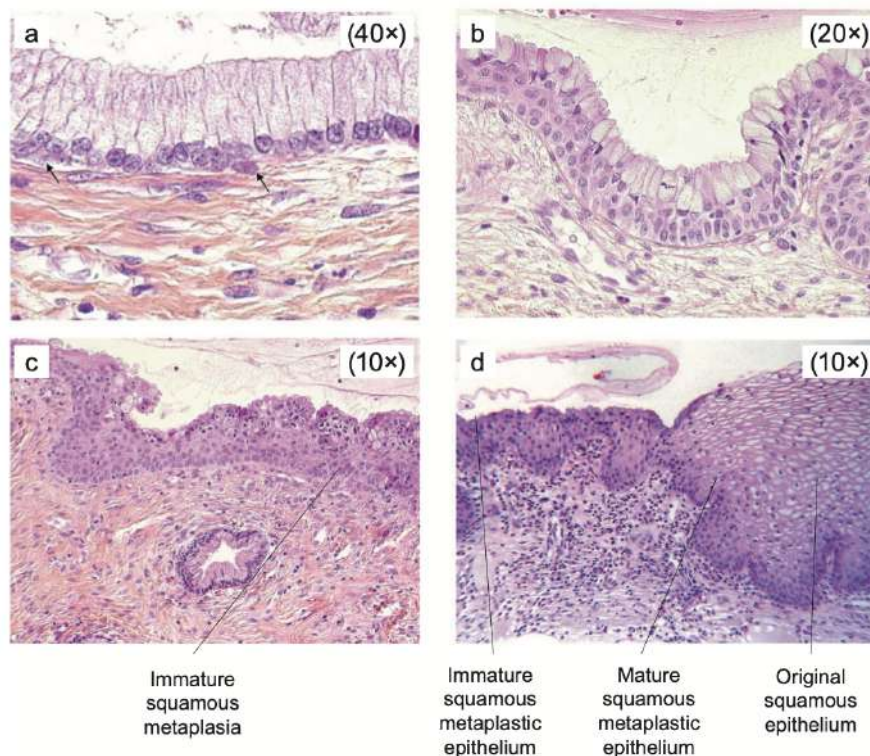
Gambar 5. Histologi squamocolumnar junction. (Prendiville W, 2017)

E. Transformation Zone (ZT)

Zona transformasi adalah area serviks tempat epitel kolumnar telah diganti dan/atau sedang diganti oleh epitel skuamosa metaplastik. Pada wanita premenopause, zona transformasi terutama terletak di ektoserviks. Setelah menopause, dan usia tua, serviks menyusut dengan menurunnya kadar estrogen. Akibatnya, zona transformasi dapat bergerak sebagian, dan kemudian sepenuhnya, ke dalam kanal endoserviks. Hampir semua neoplasia serviks terjadi di zona ini, dekat dengan squamocolumnar junction. (Prendiville W, 2017)

F. Metaplasia Skuamosa

Penggantian fisiologis epitel kolumnar oleh epitel skuamosa disebut metaplasia skuamosa. Lingkungan vagina relatif asam selama kehidupan reproduksi dan selama kehamilan. Keasaman tersebut diduga berperan dalam metaplasia skuamosa. Sel-sel kolumnar yang terekspos akhirnya digantikan oleh epitel skuamosa metaplastik. Awalnya, iritasi epitel kolumnar yang terekspos oleh lingkungan vagina yang asam mengakibatkan munculnya sel-sel cadangan subkolumnar, dan sel-sel ini berkembang biak, menghasilkan hiperplasia sel cadangan, dan akhirnya menjadi epitel skuamosa metaplastik. Peristiwa paling awal dalam metaplasia skuamosa adalah munculnya sel-sel subkolumnar bulat kecil di area epitel kolumnar yang terekspos, disebut sel cadangan. Sel-sel cadangan ini berproliferasi dan berdiferensiasi untuk membentuk epitel multiseluler tipis, tidak berlapis, yang disebut epitel skuamosa yang immatur. Sel-sel dalam epitel metaplastik skuamosa yang immatur tidak menghasilkan glikogen. Banyak fokus metaplasia skuamosa yang immatur dapat muncul pada saat yang sama. Pada sebagian besar wanita, berkembang menjadi epitel skuamosa metaplastik yang matur, berlapis, dan menghasilkan glikogen, yang mirip dengan epitel skuamosa yang ditemukan pada ektoserviks (Gambar 6). (Prendiville W, 2017)



Gambar 6. Perkembangan epitel skuamosa metaplastik. (a) Anak panah menunjukkan sel cadangan subkolumnar. (b) Sel cadangan berproliferasi. (c) Sel cadangan selanjutnya berproliferasi dan berdiferensiasi. (d) Sel skuamosa matur tidak dapat dibedakan dengan native epitel skuamosa (Prendiville W, 2017)

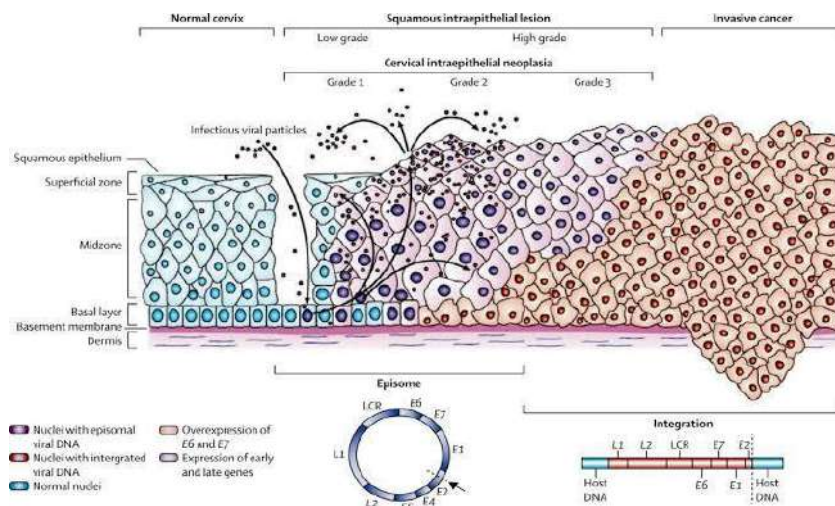
2.1.3 Patofisiologi

Perkembangan lebih lanjut dari epitel metaplastik immatur yang baru terbentuk dapat berlangsung dalam dua arah. Pada sebagian besar wanita, epitel ini berkembang menjadi epitel metaplastik skuamosa matur, yang serupa dengan epitel skuamosa asli yang mengandung glikogen normal. Pada sebagian kecil wanita, epitel displastik atipikal dapat berkembang. Jenis HPV onkogenik tertentu dapat menginfeksi sel metaplastik skuamosa basal yang imatur dan mengubahnya menjadi sel prakanker. Proliferasi dan perluasan sel atipikal yang tidak terkendali ini dapat menyebabkan pembentukan epitel displastik abnormal, yang dapat kembali normal, bertahan sebagai displasia, atau berkembang menjadi kanker invasif setelah beberapa tahun, tergantung apakah infeksi HPV dibiarkan menjadi infeksi yang bertransformasi (Prendiville W, 2017)

Infeksi kronis subtype onkogenik HPV adalah risiko tertinggi penyebab hampir semua kasus karsinoma serviks. Adanya faktor risiko lainnya yang berhubungan dengan tertularnya infeksi HPV seperti aktivitas seksual pertama

pada usia muda, berganti-ganti pasangan seksual, immunosupresi (misalnya, setelah transplantasi organ atau gangguan imunodefisiensi seperti HIV), riwayat infeksi menular seksual, riwayat displasia vulva atau vagina terkait HPV. (Cohen PA et al, 2019)

Kanker serviks merupakan suatu bentuk keganasan yang terjadi pada leher rahim (serviks) yang disebabkan oleh adanya pertumbuhan yang abnormal dari jaringan epitel serviks. Jaringan epitel serviks memiliki beberapa lapisan yakni lapisan basal (stratum basal), tengah (stratum spinosum dan stratum granulosum), dan bagian suprabasal (stratum korneum). Pada tahap awal kanker serviks, ditemukan lesi abnormal sel-sel epitel serviks yang bersifat noninvasif namun dapat berkembang menjadi kanker serviks disebut *Cervical Intraepithelial Neoplasia* (CIN). Ada beberapa stadium CIN yaitu CIN tahap I, CIN tahap II, dan CIN tahap III. Pada CIN tahap I lesi abnormal terjadi pada 1/3 bagian jaringan epitel. CIN tahap II lesi abnormal mencapai 2/3 jaringan epitel. CIN tahap III lesi abnormal terjadi pada lebih dari 2/3 jaringan epitel bahkan hampir seluruh jaringan epitel mengalami lesi abnormal (carcinoma in situ). CIN tahap III memerlukan waktu 3-6 tahun. Apabila tidak mendapat pengobatan, infeksi HPV dapat menjadi persisten selama 5-10 tahun dan kemudian dapat berkembang menjadi kanker invasif (Gambar 7). (Paulina et al, 2019)



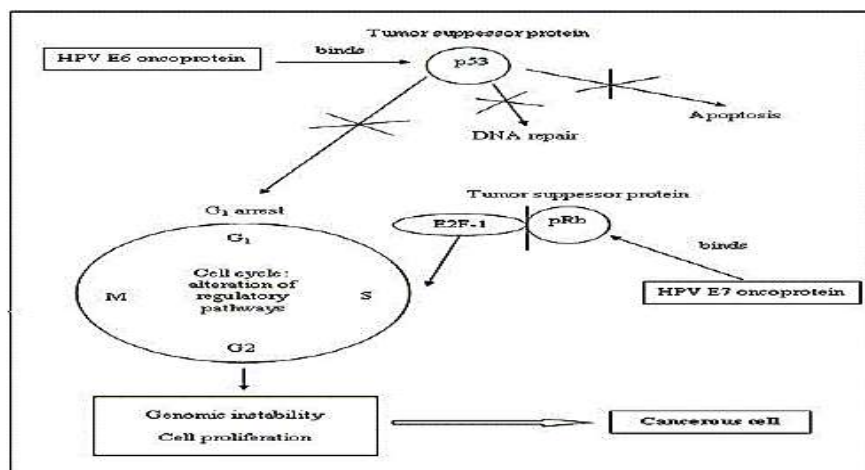
Gambar 7. Perkembangan kanker serviks. Sel epitel normal (warna sel biru) mengalami mikroabrasi atau luka sehingga partikel virus masuk dan menginfeksi sel basal epitel. Infeksi HPV mulai menyebar ke sel-sel epitel seiring diferensiasi sel epitel (sel epitel warna pink berinti ungu). Pada tahap selanjutnya HPV mengintegrasikan genomnya ke sel host (sel warna jingga berinti merah) sehingga terjadi deleksi pada gen E2 virus. Delesi gen E2 menyebabkan overekspresi E6 dan E7 yang berujung pada terbentuknya kanker serviks. (Paulina et al, 2019)

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 imatur 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 sangat lamban namun konstan. Pada fase ini, belum muncul perubahan yang abnormal pada sel.

Saat sel epitel pejamu matur dan tidak lagi berdiferensiasi, replikasi genom HPV meningkat, gen E6 dan E7 yang mengkode oncoprotein, 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 (CIN grade 1) dan respon imun sebenarnya masih dapat mengeliminasi infeksi pada tahap ini. Namun bila terjadi toleransi, infeksi HPV akan menjadi persisten. Infeksi HPV yang persisten akan menyebabkan lesi makin meluas dan makin invasif (CIN grade 2 dan CIN grade 3. Pada CIN grade 1, genom HPV belum terintegrasi secara sempurna pada sel pejamu bahkan sebagian ada yang tidak terintegrasi dalam genom sel pejamu. Namun, pada CIN 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. Kedua protein ini menghalangi regulasi siklus sel dengan cara mengikat dan menginaktivasi dua protein suppressor tumor yaitu protein p53 dan retinoblastoma (pRb). Protein E6 yang terdiri atas 150 asam amino 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. Protein E7 terdiri atas 100 asam amino membentuk kompleks dengan pRB 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.

Pada keadaan normal, perubahan pada sel akan memicu respon imun sehingga kelainan pada tahap ini dapat di atasi dan sel-sel abnormal di apoptosis. Secara alamiah sel yang terinfeksi virus akan melepaskan interferon (IFN) tipe 1 seperti IFN- α dan IFN- β . Interferon menghambat replikasi virus pada sel pejamu dan mengaktifkan Natural Killer (NK). Akan tetapi HPV menghasilkan protein E6 dan E7 yang dapat menghambat regulasi transkripsi dari faktor regulator interferon 3 untuk mengaktifasi interferon beta sehingga membatalkan respon awal dari sistem imun bawaan terhadap infeksi virus. E7 juga mengikat faktor regulator interferon 1 untuk mencegah aktivasi dari interferon alfa dan beta. Selain itu, protein E6 dan E7 juga menghambat translokasi makrofag ke titik yang terinfeksi virus dengan cara menghambat regulasi Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), suatu senyawa kemotaksis. Normalnya senyawa ini akan dilepaskan oleh sel keratin yang terinfeksi virus sehingga makrofag akan bermigrasi ke sel yang terinfeksi. Lalu, makrofag akan teraktivasi bila berikatan dengan komponen virus, seperti materi genetik dari virus maupun kapsidnya. Makrofag yang teraktivasi akan melepaskan sitokin inflamatori, kemokin atau interferon. Senyawa yang dilepaskan makrofag akan memicu TNF- α maupun antibodi untuk membunuh HPV. (Gambar 7). (Paulina et al, 2019)



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

2.1.4 Gejala Klinis

Pada umumnya, lesi prakanker belum memberikan gejala. Bila telah menjadi kanker invasif, gejala yang paling umum adalah perdarahan (contact bleeding, perdarahan saat berhubungan intim) dan keputihan. Pada stadium lanjut, gejala dapat berkembang menjadi nyeri pinggang atau perut bagian bawah karena desakan tumor di daerah pelvis ke arah lateral sampai obstruksi ureter, bahkan sampai oligo atau anuria. Gejala lanjutan bisa terjadi sesuai dengan infiltrasi tumor ke organ yang terkena, misalnya: fistula vesikovaginal, fistula rektovaginal, edema tungkai. (Kemenkes, 2014)

2.1.5 Klasifikasi

A. Klasifikasi FIGO

Klasifikasi kanker serviks menggunakan sistem *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO), yang diperbarui pada tahun 2018, mencantumkan MRI sebagai metode untuk mengukur ukuran tumor secara akurat dan menggambarkan adanya keterlibatan parametrium serta keterlibatan kelenjar getah bening (Tabel 1). (Salib MY et al, 2020)

Tabel 1. FIGO staging of cancer of the cervix uteri (2018) (Bhatla N et al, 2021)

Stage	Description
I	The carcinoma is strictly confined to the cervix (extension to the uterine corpus should be disregarded)
IA	Invasive carcinoma that can be diagnosed only by microscopy, with maximum depth of invasion ≤ 5 mm ^a
IA1	Measured stromal invasion ≤ 3 mm in depth
IA2	Measured stromal invasion >3 and ≤ 5 mm in depth
IB	Invasive carcinoma with measured deepest _b invasion >5 mm (greater than Stage IA); lesion limited to the cervix uteri with size measured by maximum tumor diameter
IB1	Invasive carcinoma >5 mm depth of stromal invasion and ≤ 2 cm in greatest dimension
IB2	Invasive carcinoma >2 and ≤ 4 cm in greatest dimension
IB3	Invasive carcinoma >4 cm in greatest dimension
II	The carcinoma invades beyond the uterus, but has not extended on to the
IIA	Involvement limited to the upper two-thirds of vagina without parametrial involvement
IIA1	Invasive carcinoma ≤ 4 cm in greatest dimension
IIA2	Invasive carcinoma > 4 cm in greatest dimension

IIB	With parametrial involvement but not up to the pelvic wall
III	The carcinoma involves the lower third of the vagina and/or extends to the pelvic wall and/or causes hydronephrosis or nonfunctioning kidney and/or involves pelvic and/or para-aortic lymph nodes
IIIA	The carcinoma involves the lower third of the vagina, with no extension to the pelvic wall
IIIB	Extension to the pelvic wall and/or hydronephrosis or nonfunctioning kidney (unless known to be due to another cause)
IIIC	Involvement of pelvic and/or para-aortic lymph nodes (including micrometastases) ^c , irrespective of tumor size and extent (with r and p notations) ^d
IIIC1	Pelvic lymph node metastasis only
IIIC2	Para-aortic lymph node metastasis
IV	The carcinoma has extended beyond the true pelvis or has involved (biopsy proven) the mucosa of the bladder or rectum. A bullous edema, as such, does not permit a case to be allotted to stage IV
IVA	Spread of the growth to adjacent pelvic organs
IVB	Spread to distant organs

B. Klasifikasi Histologis

Klasifikasi histologis WHO untuk tumor serviks uteri terbagi atas tiga kategori yaitu tumor epitel serviks yaitu skuamosa, kelenjar (adenocarcinoma) dan tumor epitel lainnya. (Tabel 2) (Marth C et al, 2017)

Tabel 2. Klasifikasi histologis WHO untuk tumor serviks uteri (Marth C et al, 2017)

Epithelial tumours	
1.	Squamous tumours and precursors
	Squamous cell carcinoma, not otherwise specified
	Keratinising
	Non-keratinising
	Basaloid
	Verucous
	Warty
	Papillary
	Lymphoepithelioma-like
	Squamotransitional
	Early invasive (microinvasive) squamous cell carcinoma
	Squamous intraepithelial neoplasia
	Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 3/ Squamous cell carcinoma in situ
	Benign squamous cell lesions
	Condyloma acuminatum
	Squamous papilloma
	Fibroepithelial polyp
2.	Glandular tumours and precursors
	Adenocarcinoma
	Mucinous adenocarcinoma
	Endocervical

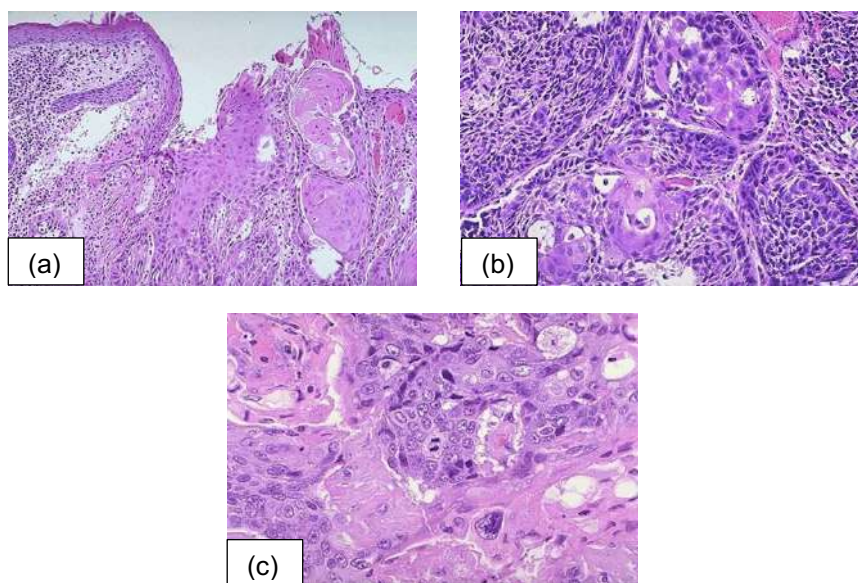
	Intestinal Signet-ring cell Minimal deviation Villoglandular Endometroid adenocarcinoma Clear cell adenocarcinoma Serous adenocarcinoma Mesonephric adenocarcinoma
	Early invasive adenocarcinoma
	Adenocarcinoma in situ
	Glandular dysplasia
	Benign glandular lesions Mullerian papilloma Endocervical polyp
3.	Other epithelial tumours
	Adenosquamous carcinoma Glassy cell carcinoma variant
	Adenoid cystic carcinoma
	Adenoid basal carcinoma
	Neuroendocrine tumours Carcinoid Atypical carcinoid Small cell carcinoma Large cell neuroendocrine carcinoma
	Undifferentiated carcinoma
	Mesenchymal tumours and tumour-like conditions
	Mixed epithelial and mesenchymal tumours
	Melanocytic tumours
	Miscellaneous tumours
	Lymphoid and haematopoietic tumours
	Secondary tumours

1) Tipe *Squamous cell carcinoma*

Sel kanker berkembang pada sel-sel skuamosa yang melapisi permukaan ektoserviks. Sebanyak 60-80 % dari *squamous cell carcinoma* adalah invasif. Pada pemeriksaan makroskopis umumnya tumbuh secara eksofitik, tampak menonjol dari permukaan, seringkali berbentuk papillary atau polypoid dan bisa juga tumbuh secara endofitik, menginfiltrasi ke struktur sekitarnya tanpa menonjol keluar, dapat juga dijumpai dalam bentuk ulcerating. Pola pertumbuhan, tipe sel dan tingkat differensiasi bervariasi. Sebagian besar karsinoma menginfiltrasi jaringan dan beranastomose dengan stroma sekitarnya dan terlihat sebagai kelompok-kelompok tidak teratur, irregular islands, kadang tampak bulat, tetapi lebih sering angular atau spiked. Beberapa sistem grading histologis berdasarkan tipe dan tingkat differensiasi sel-sel dominan, klasifikasi sederhana yang merupakan modifikasi dari empat tingkatan Borders, pembagian tumor menjadi tipe *well differentiated* (keratinizing), *moderately differentiated*, dan *poorly differentiated*. Hampir 60 % merupakan *moderately differentiated* dan sisanya terbagi merata antara *well*

differentiated dan *poorly differentiated*. Pada stroma dari jaringan serviks akan tampak kelompok-kelompok invasif sel-sel malignan dengan berbagai jenis sel, terutama sel-sel limfosit dan sel-sel plasma. Kadang - kadang dapat juga dijumpai stroma yang eosinofilik ataupun reaksi giant cell tipe benda asing (Quint KD, et al, 2010; Maniar. K, et al, 2017).

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

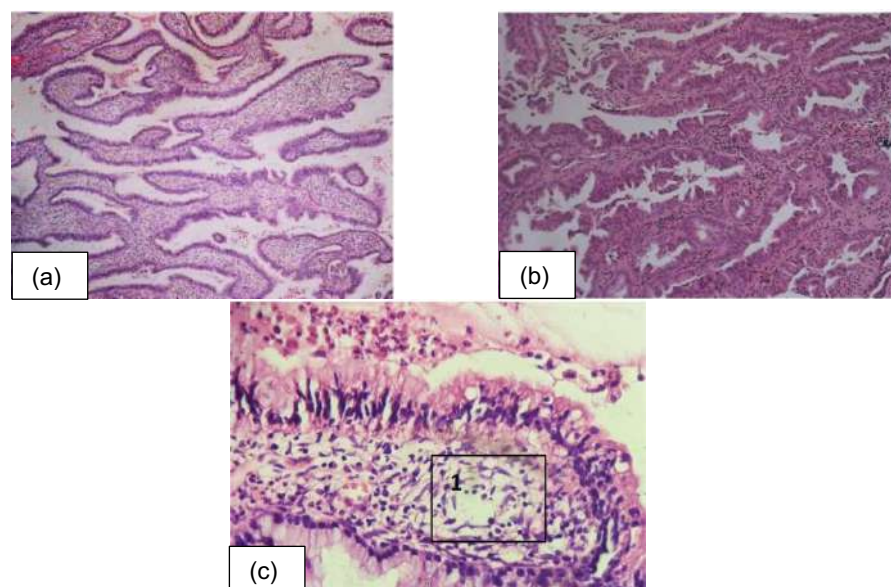


Gambar 9. Histopatologi *Squamous cell carcinoma* dengan derajat diferensiasi (a) Diferensiasi baik (b) Diferensiasi sedang (c) Diferensiasi buruk

2) Tipe **Adenocarcinoma**

Adenocarcinoma berasal dari berkembangnya sel-sel kelenjar penghasil mukus dari endoserviks. Secara makroskopis tumor ini terlihat sebagai massa eksofitik, plak ulserasi, ataupun serviks yang berbentuk seperti tong (*barrel-shaped*

cervix). Sekitar setengah dari semua *adenocarcinoma* adalah massa yang eksofitik, polipoid, atau papillary. Sedangkan yang lain berupa nodul dengan pembesaran yang difus atau ulserasi. Infiltrasi yang dalam dari dinding menyebabkan serviks berbentuk barrel. Terdapat derajat diferensiasi sel pada *adenocarcinoma* yaitu ; Grade I diferensiasi dengan baik, tumor mengandung kelenjar teratur formasi baik dengan papilla, selnya memanjang dan berbentuk kolumnar dengan inti oval yang seragam, stratifikasi minimal (ketebalan kurang dari 3 lapisan sel), sel mitosis yang jarang terjadi; Grade II diferensiasi sedang, tumor mengandung kelenjar kompleks dengan bridging dan formasi cribriform, inti lebih bulat dan tidak beraturan, ada nukleolus kecil, mitosis lebih sering; Grade III diferensiasi buruk, lapisan sel ganas, selnya besar dan tidak beraturan dengan inti pleomorfik, sel signet bisa ada, mitosis berlimpah dengan bentuk abnormal, ditandai desmoplasia, nekrosis sering terjadi.



Gambar 10. Histopatologi *adenocarcinoma* dengan derajat diferensiasi (a) Diferensiasi baik (b) Diferensiasi sedang (c) Diferensiasi buruk (Schorge, 2008; Pirog, 2017)

2.1.6 Modalitas Radiologi

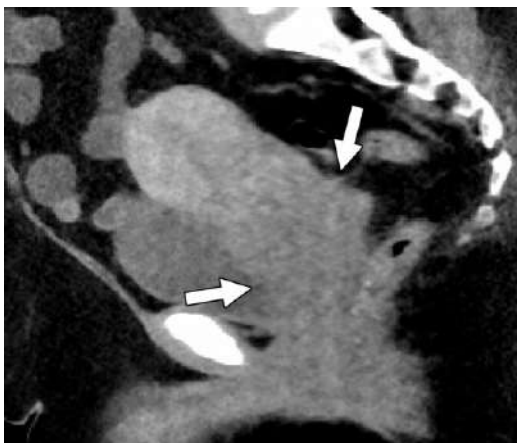
Pencitraan memainkan peran utama dalam diagnosis, perencanaan pengobatan dan sebagai indikator prognosis pada karsinoma serviks. Modalitas yang tersedia meliputi *Ultrasonography* (USG), *Computed Tomography* (CT) scan, *Positron Emission Tomography*/CT (PET/CT), *Positron Emission Tomography*/MRI (PET/MRI) dan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI). (Mansoori B et al. 2020)

A. Ultrasonography (USG)

USG (transvaginal, transrektal, atau keduanya) kemungkinan besar merupakan modalitas pertama yang digunakan untuk mendeteksi kanker serviks di seluruh dunia karena mudah diakses dan terjangkau. Pada ultrasonografi, kanker serviks umumnya digambarkan sebagai massa hipoekoik dengan peningkatan vaskularitas. Namun, ekogenisitas tumor dapat bervariasi menurut sub tipe histologis dan terkadang dapat muncul sebagai lesi isoekoik atau hiperekoik. Sejumlah penelitian terbaru telah melaporkan bahwa ultrasonografi transvaginal memiliki akurasi yang sebanding dengan MRI untuk mendeteksi perluasan dinding samping panggul dan keterlibatan parametrium. Namun, ketergantungan operator, keterbatasan ultrasonografi dalam penggambaran status kelenjar getah bening karena *field of view*-nya yang kecil menghambat penggunaannya untuk penentuan stadium kanker serviks. (Mansoori B et al. 2020)

B. Computed Tomography (CT)

Sekitar 50% kanker serviks isodens terhadap stroma yang berdekatan dan tidak dapat digambarkan pada CT. Untuk kasus-kasus di mana tumor dapat dilihat, biasanya muncul sebagai lesi hipodense yang tidak jelas dalam serviks (Gambar 12). Kontras jaringan lunak yang buruk dari CT merupakan keterbatasan untuk evaluasi lokal kanker serviks, keterbatasan lain dari CT adalah sensitivitasnya yang rendah untuk tumor kecil. Akurasi keseluruhan CT untuk stadium kanker serviks bervariasi antara 32% dan 80%. Untuk deteksi invasi parametrium dini, akurasi CT lebih rendah daripada MRI, yaitu 55%. Namun, penelitian yang hanya mencakup pasien dengan penyakit stadium awal telah melaporkan tingkat akurasi setinggi 94%, mirip dengan yang terlihat dengan MRI. Untuk kelenjar getah bening, evaluasi CT bergantung pada ukuran (dengan nilai batas berkisar 0,8 hingga 1,0 cm pada sumbu pendek) atau adanya heterogenitas atau nekrosis, dengan kinerja yang mirip dengan MRI tetapi lebih rendah daripada PET/CT. (Mansoori B et al. 2020)

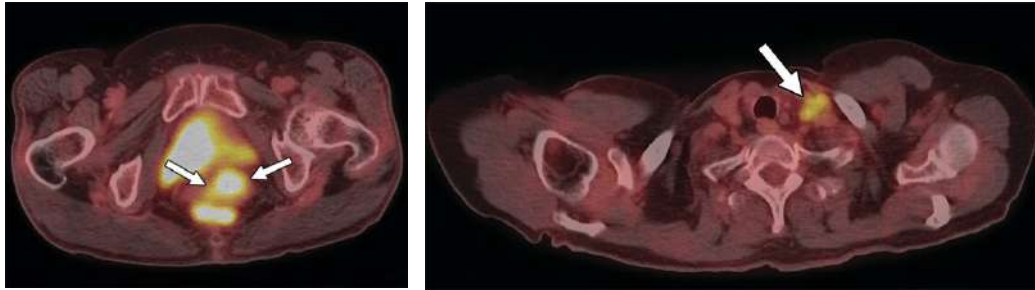


Gambar 11. CT scan kanker serviks, pada wanita berusia 38 tahun menunjukkan massa hipodens yang tidak jelas dan mengembang yang berpusat di serviks (panah). (Mansoori B et al. 2020)

C. Positron Emission Tomography/CT (PET/CT)

PET/CT merupakan modalitas pencitraan yang lebih unggul daripada CT dan MRI untuk mendeteksi limfadenopati metastasis. Untuk penentuan stadium lokal tumor serviks, dapat memberikan ukuran tumor dan beberapa informasi tentang hubungannya dengan struktur yang berdekatan, meskipun dengan beberapa keterbatasan mengingat kontras jaringan lunak yang rendah dari komponen CT. Invasi ureter distal, yang menyebabkan hidronefrosis ipsilateral, dan dinding samping panggul dapat digambarkan dengan PET/CT. Invasi kandung kemih dan rektum sulit dinilai mengingat adanya urin radioaktif di dalam kandung kemih dan tingkat penyerapan fisiologis yang bervariasi di dalam rektum. Fitur-fitur ini dapat dievaluasi lebih baik pada MRI pelvis. Pada pasien dengan kanker serviks, penyebaran penyakit ke kelenjar getah bening di luar daerah retroperitoneal dan penyebaran hematogen ke paru-paru, peritoneum, kelenjar getah bening supraklavikula dan toraks, dan tulang dapat terlihat. PET/CT memiliki keuntungan sebagai modalitas pencitraan seluruh tubuh, yang memungkinkan deteksi penyakit metastasis di lokasi yang jauh. Sebuah studi meta-analisis yang mengevaluasi peran PET dan PET/CT dalam mendeteksi kekambuhan kanker serviks menunjukkan sensitivitas sebesar 87% dan spesifisitas sebesar 97% untuk mendeteksi metastasis jauh dan

82% dan 98% untuk mendeteksi kekambuhan lokoregional. (Mansoori B et al. 2020)



Gambar 12. Kanker serviks stadium IV pada PET/CT, wanita berusia 64 tahun a Axial menunjukkan penentuan stadium awal lesi serviks avid FDG (*panah*), limfadenopati supraklavikula kiri avid FDG (*panah*), konsisten dengan penyakit metastasis (Mansoori B et al. 2020)

D. Positron Emission Tomography/MRI (PET/MRI)

PET/MRI adalah teknik pencitraan hibrida yang baru muncul yang menggabungkan keuntungan kontras jaringan lunak yang tinggi dan pencitraan MRI multiplanar (dalam stadium lokal) dengan manfaat PET yang unggul untuk stadium nodal dan penilaian metastasis jauh dan kekambuhan tumor. Pemindai baru dengan akuisisi gambar MRI dan PET secara bersamaan telah mengatasi masalah misregistrasi yang dialami dengan pemindai awal. Dengan evolusi teknik koreksi-atenuasi berbasis MRI, koreksi attenuasi tidak lagi menjadi faktor pembatas. Beberapa studi klinis telah melaporkan akurasi PET/MRI FDG yang lebih unggul dibandingkan PET dan MRI secara terpisah. Namun, PET/MRI FDG belum menjadi standar pemeriksaan disebagian besar institusi. (Mansoori B et al. 2020)

E. Magnetic Resonance Imaging (MRI)

MRI merupakan modalitas pencitraan dengan teknologi canggih yang memiliki keunggulan 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. (Abd Elsalam SM, et al, 2020. Dappa E, 2017)

1) Sekuens T1-Weighted Imaging (T1WI)

Sekuens T1WI memberikan informasi tentang anatomi panggul, membantu evaluasi kelenjar getah bening, dan sumsum tulang. Serviks tampak sebagai struktur intensitas sinyal isointens tanpa visualisasi anatomi zona yang jelas. Tumor serviks tampak sebagai area yang hipointens di T1WI (Gala FB et al, 2021)

Sekuens T1WI dengan kontras sangat berguna untuk mengevaluasi tumor, perdarahan, atau penyakit inflamasi. Penggunaan kontras gadolinium, jaringan yang kaya akan vaskularisasi atau mengalami peningkatan perfusi, seperti tumor akan terlihat lebih terang pada T1WI pasca kontras. Setelah pemberian kontras, tumor biasanya menunjukkan enhancement karena peningkatan vaskularisasi pada jaringan tumor dibandingkan jaringan normal, invasivitas tumor ke jaringan sekitarnya dapat terlihat lebih jelas, terutama jika tumor telah meluas ke parametrium atau melibatkan organ-organ lain di sekitar serviks, seperti kandung kemih atau rectum.

Pemberian kontras pada T1WI juga bertujuan untuk mengidentifikasi perbedaan pola vaskularisasi antar jenis tumor berdasarkan tipe histopatologi, yang mencerminkan karakteristik angiogenesis, permeabilitas vaskular, dan struktur mikrovaskuler dari tumor. Setiap tipe histopatologis dari karsinoma serviks menunjukkan pola vaskularisasi yang berbeda.

Gambaran T1WI kontras MRI dalam analisa pola vaskular pada kanker serviks berdasarkan tipe histopatologi :

a) *Squamous cell carcinoma*

Menunjukkan enhancement yang cepat dan intens, menandakan vaskularisasi yang tinggi. Tumor ini memiliki jaringan vaskular yang padat dan enhancement terjadi secara difus diseluruh tumor yang menunjukkan angiogenesis aktif yang sering terlihat pada tumor yang lebih agresif.

b) Adenocarcinoma

Menunjukkan enhancement yang lebih lambat dan heterogen, karena *adenocarcinoma* memiliki komponen kistik dan glandular, peningkatan kontras lebih terlokalisasi, vaskularisasi terbatas di area glandular sementara area yang bersifat lebih kistik atau nekrotik tidak menunjukkan enhancement yang signifikan, sehingga area ini tampak hipoenhancement

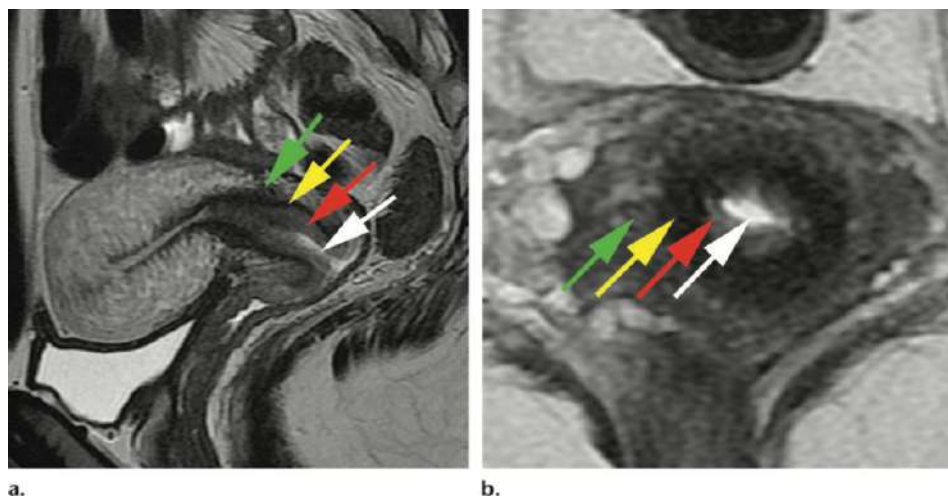
c) Tipe lainnya

- Karsinoma adenoskuamosa adalah tipe campuran dengan komponen sel skuamosa dan glandular, sering menunjukkan pola enhancement yang bervariasi tergantung pada proporsi komponen skuamosa dan glandular, komponen sel skuamosa menunjukkan peningkatan cepat seperti pada karsinoma sel skuamosa, sementara komponen glandular menunjukkan enhancement yang lebih lambat seperti pada adenokarsinoma.
- Karsinoma neuroendokrin adalah tipe yang sangat agresif dan jarang, namun bersifat sangat vaskular, sering menunjukkan pola enhancement yang sangat cepat dan intens, mencerminkan vaskularisasi yang sangat tinggi dan aliran darah yang cepat, sesuai dengan sifat tumor yang sangat agresif dengan pola vaskularisasi yang padat
- Karsinoma in situ dan lesi pra-kanker, seperti Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN), belum menunjukkan invasi ke jaringan sekitarnya, biasanya menunjukkan enhancement yang minimal atau lambat karena vaskularisasi yang terbatas, lesi ini biasanya tidak menunjukkan angiogenesis yang signifikan seperti tumor invasif, pada beberapa kasus, menunjukkan non-enhancement di area lesi
- Karsinosarkoma merupakan jenis yang jarang, dengan komponen karsinomatosa (epitel) dan sarkomatosa (mesenkimal), menunjukkan enhancement yang heterogen, mencerminkan perbedaan vaskularisasi antara komponen

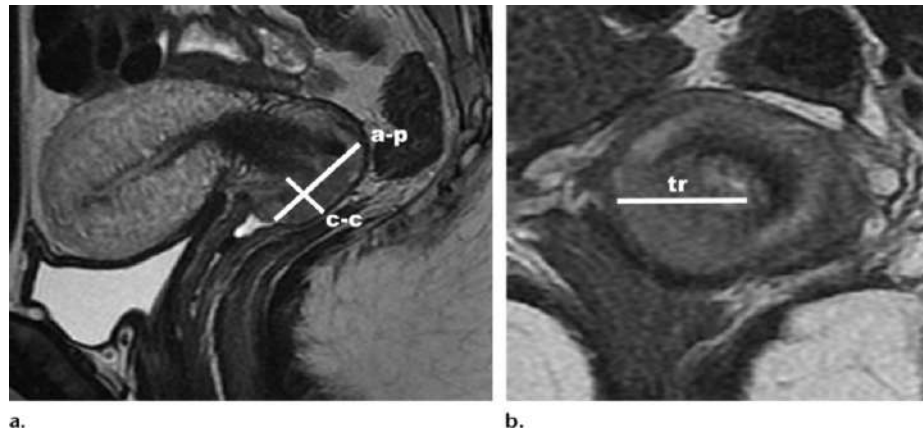
karsinoma dan sarcoma, komponen karsinomatosa biasanya menunjukkan peningkatan sinyal yang lebih intens, sementara komponen sarkomatosa bisa menunjukkan vaskularisasi yang lebih lambat atau tidak teratur

2) T2-Weighted Imaging (T2WI)

Anatomi serviks normal paling baik digambarkan pada T2WI dan terbagi atas empat zona (Gambar 11). (Noel P, 2014). Karsinoma serviks tampak sebagai area hiperintens dibandingkan dengan stroma serviks yang sehat. Untuk pengukuran tumor, diukur dengan cara tiga dimensi (transversal, anteroposterior, dan craniocaudal) berdasarkan sumbu serviks (Gambar 12). (Noel P, 2014)



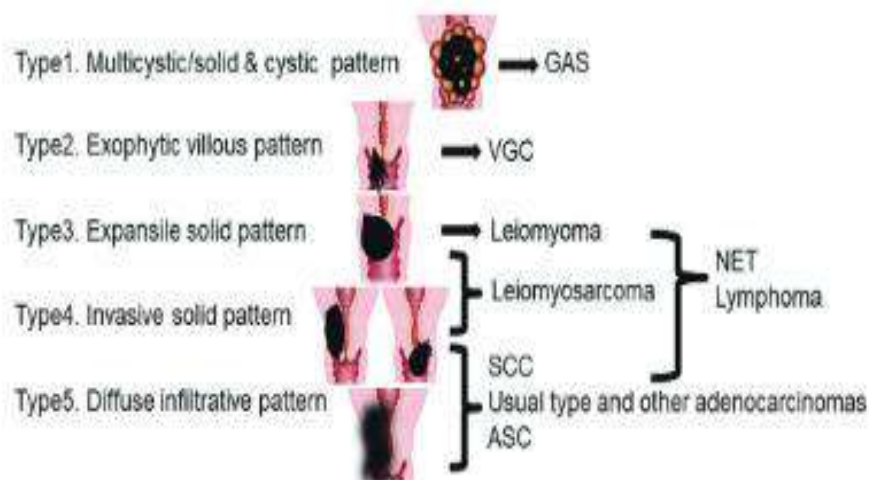
Gambar 13. MRI T2WI Anatomi zona serviks normal, pada wanita berusia 21 tahun. (a) Sagittal menunjukkan empat zona serviks : Zona paling dalam memiliki intensitas sinyal tinggi menggambarkan cairan di saluran endoserviks (panah putih). Dikelilingi oleh mukosa endoserviks (panah merah), yang memiliki intensitas sinyal menengah. Mukosa endoserviks dikelilingi oleh stroma fibrosa dengan intensitas sinyal rendah (panah kuning) dan stroma longgar (panah hijau). Miometrium mempunyai intensitas sinyal yang sangat tinggi. (b) Axial oblique menunjukkan mucus endoserviks (panah putih), mukosa endoserviks (panah merah), stroma fibrosa (panah kuning), dan loose stroma (panah hijau). (Noel P, 2014)



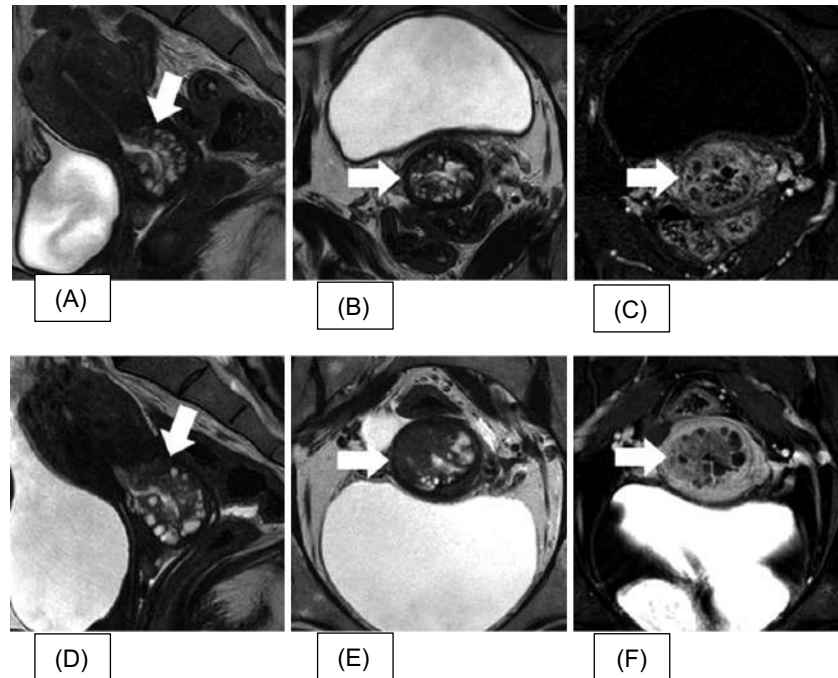
Gambar 14. MRI T2WI pengukuran tumor karsinoma serviks pada adenokarsinoma serviks stadium IB1 pada wanita berusia 20 tahun. (a) Sagittal menunjukkan lesi eksofitik intensitas sinyal intermediet. Diameter anteroposterior (a-p) dan craniokaudal (c-c) dari lesi (garis putih) sesuai dengan sumbu serviks. (b) Axial oblique (short-axis) menunjukkan diameter transversal (tr) dari lesi (Noel P, 2014)

Gambaran morfologi tumor serviks berdasarkan temuan MRI secara garis besar dapat diklasifikasikan menjadi 5 tipe (Gambar 13), yaitu : (Saida T, 2018)

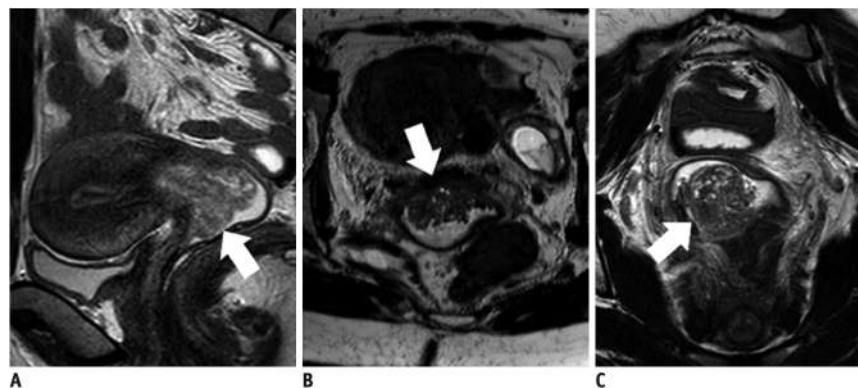
1. Tipe 1 pola multikistik atau solid dengan kistik
2. Tipe 2 pola villous eksofitik
3. Tipe 3 pola solid ekspansil
4. Tipe 4 pola solid invasive
5. Tipe 5 pola difus infiltrative



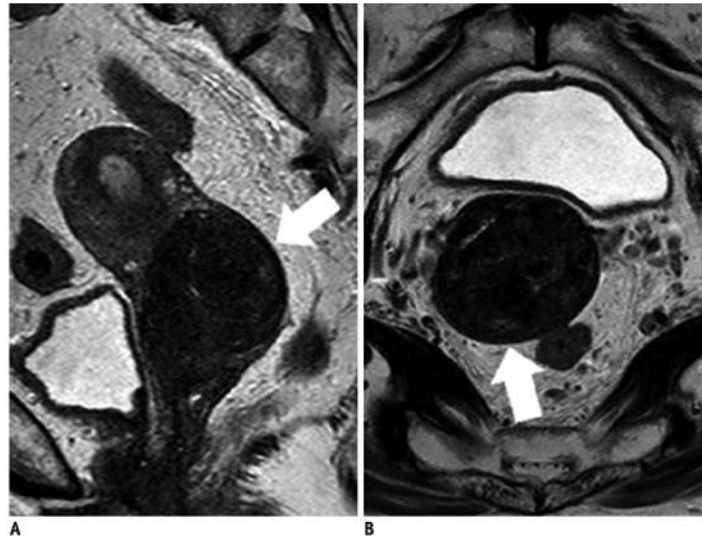
Gambar 15. Pola MRI berbagai tumor serviks. Tipe 1 pola multikistik atau solid dengan kistik, Tipe 2 pola villous eksofitik, Tipe 3 pola solid ekspansil, Tipe 4 pola solid invasive, Tipe 5 pola difus infiltrative. GAS = mucinous carcinoma gastric type, VGC = villoglandular carcinoma, NET = neuroendocrine tumor, SCC = squamous cell carcinoma, ASC = adenosquamous carcinoma, (Saida T, 2018)



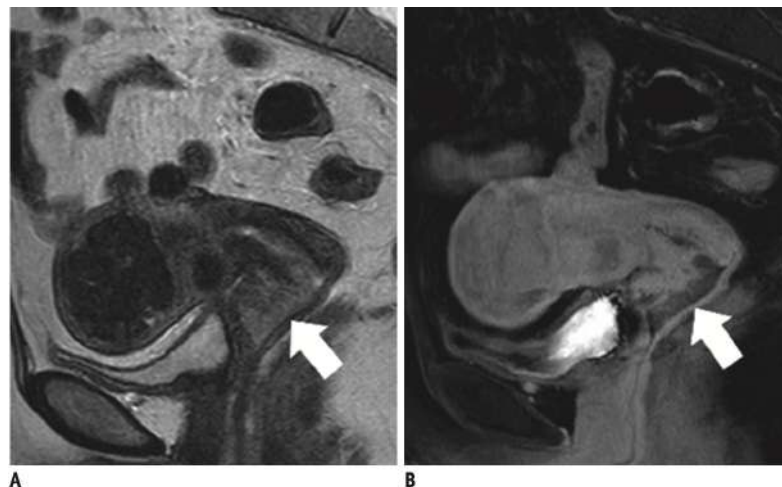
Gambar 16. MRI GAS (mucinous carcinoma tipe gastric), wanita 46 tahun (A-C, 1 tahun sebelumnya). A,D.T2WI sagittal menunjukkan massa multikistik dengan komponen solid (tanda panah) yang ukurannya makin membesar. B,E. T2WI Axial menunjukkan komponen solid yang ukurannya membesar dalam waktu 1 tahun (tanda panah). Terlihat pola solid dan kistik (Tipe 1) serta pola solid invasif (Tipe 4). C,F. T1WI fat-saturated axial dengan kontras menunjukkan komponen solid yang sedikit menyangat (tanda panah). (Saida T, 2018)



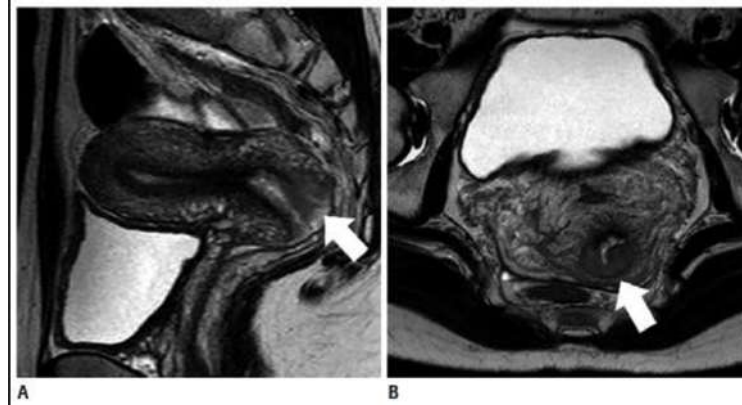
Gambar 17. MRI adenocarcinoma endoserviks tipe umum pada wanita berusia 30 tahun. A. T2WI sagittal menunjukkan tumor eksofitik (panah) di serviks uterus. B,C. T2WI axial dan coronal menunjukkan leaf-like appearance, yaitu pola villous eksofitik (Tipe 2) (panah) (Saida T, 2018)



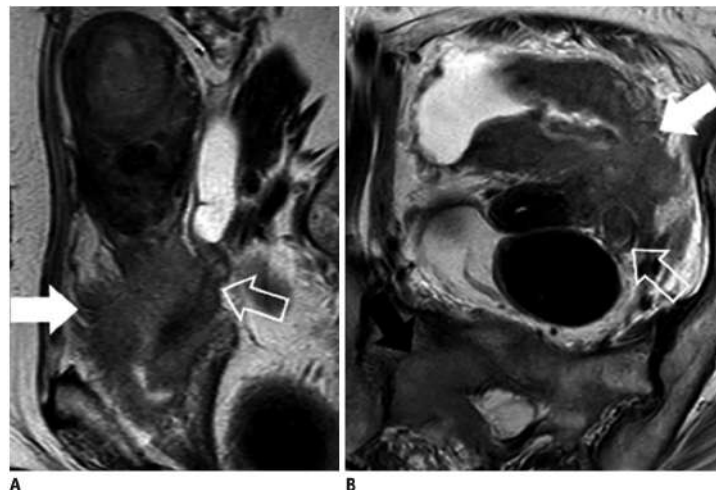
Gambar 18. MRI leiomyoma pada wanita berusia 70 tahun. T2WI sagittal (A) dan axial (B) menunjukkan massa hipointens yang homogen berbatas tegas, pola solid ekspansil (Tipe 3) di stroma serviks uterus (panah) (Saida T, 2018)



Gambar 19. MRI adenocarcinoma serviks tipe biasa pada wanita 56 tahun. A. T2WI sagittal menunjukkan tumor eksofitik (protrusi didalam canal) pada tip cervix (tanda panah) dan menunjukkan pola solid invasif (Tipe 4). Pola ini khas untuk adenocarcinoma cervix tipe biasa. B. T1WI fat-saturated dengan kontras potongan sagittal menunjukkan tumor yang menyangat lemah (tanda panah). (Saida T, 2018)



Gambar 20. MRI dengan ASC pada wanita 30 tahun. T2WI sagittal (A) dan axial (B) menunjukkan tumor solid invasif (Tipe 4) yang terletak pada posterior mulut rahim (tanda panah). Sulit untuk membedakan ASC dari SCC dan adenocarcinoma endocervix tipe biasa. (Saida T, 2018)



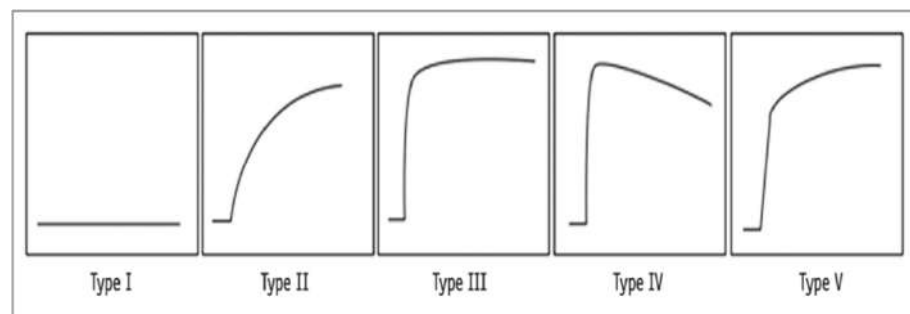
Gambar 21. MRI urothelial carcinoma pada wanita berusia 80 tahun. T2WI sagittal (A) dan axial (B) menunjukkan massa pola difus infiltrative (Tipe 5) yang melibatkan kandung kemih (panah putih), ureter kiri (panah kosong), parametrium, dan serviks uterus. (Saida T, 2018)

3) Sekuens Dynamic Contrast-Enhanced MR Images (DCE-MRI)

DCE-MRI adalah teknik MRI yang menggunakan kurva intensitas sinyal waktu, juga dikenal sebagai kurva kinetik, yang diperoleh dengan pemindaian MRI berulang setelah injeksi agen kontras. Setelah pemberian kontras, perfusi dapat digambarkan kurva variabel waktu dan intensitas signal MR yang direkam. Analisis DCE-MRI dapat dibedakan menjadi 3 jenis yaitu : (Zhang, Y. et al. 2020; Park, M. Y., et al. 2013)

1. Kualitatif

Parameter kualitatif yaitu *Time Intensity Curve* (TIC) untuk menentukan laju aliran *wash-in* dan *wash-out* agen kontras ke dalam lesi, penilaian ini dapat membantu menentukan derajat peningkatan dan karakteristik suplai darah dari lesi. Terdapat 5 tipe TIC menurut bentuk kurva time-signal intensity (gambar 12). (Zhang, Y. et al. 2020; Park, M. Y., et al. 2013; el Khouli, R. H., 2011).



Gambar 22. Klasifikasi subyektif dari kurva *time-to-signal intensity*, tipe I tidak ada peningkatan; tipe II peningkatan bertahap; tipe III peningkatan awal yang cepat diikuti oleh fase plateau; tipe IV peningkatan dini yang cepat diikuti dengan washout; dan tipe V peningkatan awal yang cepat diikuti oleh sustained delayed enhanced (Zhang, Y. et al. 2020)

Klasifikasi kurva kinetik dalam penilaian tumor atau jaringan, yaitu:

1) Tipe I

- Setelah pemberian kontras, tidak terlihat peningkatan yang signifikan dalam intensitas sinyal, hal ini menunjukkan bahwa jaringan atau tumor yang sedang dianalisis tidak memiliki aliran darah atau perfusi yang cukup
- Kurva kinetik tipe I biasanya menunjukkan bahwa lesi tersebut bersifat jinak atau memiliki karakteristik yang kurang agresif, lesi ini dapat mencerminkan jaringan normal atau tumor dengan pertumbuhan yang lebih lambat.
- Pada kanker serviks, tipe ini mungkin jarang terjadi karena kanker serviks umumnya merupakan tumor vaskular aktif

2) Tipe II

- Setelah pemberian kontras, terdapat peningkatan yang jelas namun bertahap dalam intensitas sinyal, hal ini

menunjukkan adanya aliran darah yang meningkat ke jaringan atau tumor yang sedang dianalisis

- Peningkatan bertahap dapat mencerminkan perfusi yang baik, menunjukkan bahwa jaringan memiliki metabolisme aktif dan vaskularisasi yang cukup yang dapat berimplikasi pada agresivitas tumor
- Kurva kinetik tipe II sering kali terlihat pada lesi jinak atau tumor ganas dengan karakteristik vaskularisasi yang baik

3) Tipe III

- Setelah pemberian agen kontras, kurva ini menunjukkan peningkatan sinyal yang sangat cepat. Puncak ini terjadi dalam waktu yang singkat, mencerminkan aliran darah yang tinggi ke tumor atau jaringan
- Setelah mencapai puncak, intensitas sinyal tidak mengalami penurunan yang signifikan, tetapi berlanjut dalam fase datar (plateau), menunjukkan bahwa tumor memiliki vaskularisasi yang baik dan permeabilitas yang tinggi, memungkinkan kontras tetap berada dalam jaringan

4) Tipe IV

- Setelah pemberian agen kontras, kurva ini menunjukkan peningkatan sinyal yang cepat, puncak sinyal dicapai dalam waktu singkat, mencerminkan perfusi yang tinggi ke tumor atau jaringan yang sedang dianalisis
- Setelah mencapai puncak, terjadi penurunan yang tajam dalam intensitas sinyal, yang menunjukkan bahwa kontras dengan cepat dikeluarkan dari jaringan, menunjukkan permeabilitas vaskular yang tinggi, di mana pembuluh darah dalam tumor memungkinkan agen kontras keluar dengan cepat.

5) Tipe V

- Setelah pemberian agen kontras, sinyal menunjukkan peningkatan yang cepat, mencapai puncak dalam waktu singkat, menunjukkan perfusi yang baik ke tumor atau jaringan yang dianalisis.
- Setelah mencapai puncak, intensitas sinyal tidak hanya bertahan tetapi juga peningkatan berkelanjutan, kontras tetap

di dalam jaringan selama periode waktu yang lebih lama menunjukkan adanya komponen vaskular dan stroma tumor yang kuat, meskipun ada aliran darah yang tinggi, jaringan dapat mempertahankan kontras dengan baik, yang sering kali terkait dengan jaringan tumor yang kompleks

2. Semikuantitatif

Parameter semikuantitatif yaitu *Time to Peak* (TTP) waktu antara permulaan peningkatan positif dan nilai puncak dari kurva waktu, *maximum concentration* (MAX Conc) konsentrasi maksimum peningkatan puncak dari TIC yang bervariasi waktu, *Area under curve of the time-concentration curve* (AUC-TC) area di bawah TIC, dan *maximum rise slope* (MAX Slope) kemiringan maksimum garis naik di TIC. Max Slope didapatkan melalui rumus : (Yuan Ying, et al 2013, Varidha VU, et al 2021)

$$Slope_{Max} = \frac{SI_{max} - SI_{base}}{SI_{base} \times (T_{peak} - T_{base})} \times 100$$

Keterangan :

SI_{max} : Intensitas signal pada point Tmax

SI_{base} : Intensitas signal sebelum penyuntikan kontras

Tmax : Titik pertama dimana dua nilai %slope menjadi <10% per menit

Tbase : Titik pertama sebelum penyuntikan kontras

Nilai TTP secara signifikan lebih rendah, sedangkan MAX Conc, AUC-TC, dan MAX Slope secara signifikan lebih tinggi pada tumor ganas daripada tumor jinak. (Zhang, Y. et al. 2020)

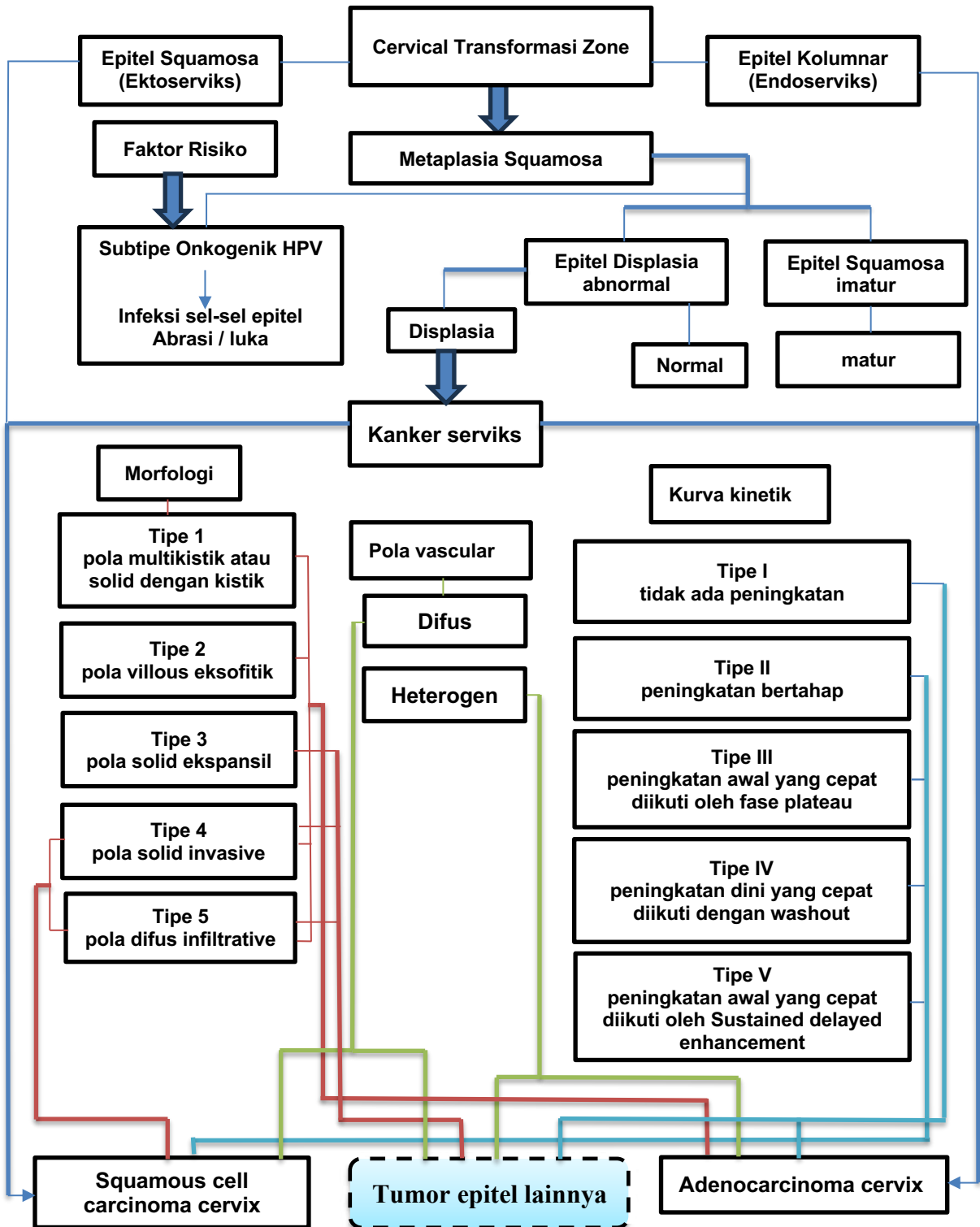
3. Kuantitatif

Parameter kuantitatif yaitu parameter konstanta transfer volume (Ktrans), refluks permeabilitas mikrovaskular (Kep), extravascular extracellular space (EES) mendistribusikan volume per unit volume jaringan (Ve). (Zhang, Y. et al. 2020)

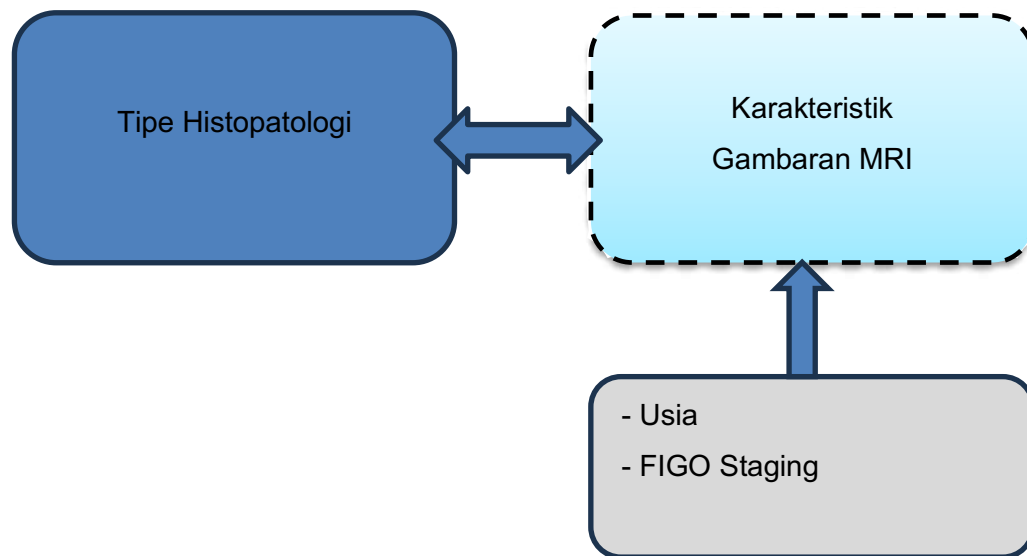
Tabel 3. Beberapa penelitian gambaran MRI carcinoma cervix dengan hasil histopatologi sebagai berikut :

Referensi	Subjek	Metode Penelitian	Kesimpulan
Liu Y, et al. 2023	235 pasien terdiagnosis kanker serviks	Retrospective analysis	Fitur radiomik MRI T2/SPAIR dan CE-T1WI dapat digunakan sebagai metode non-invasif untuk mengevaluasi indeks klinikopatologis carcinoma cervix dan penting bagi pasien untuk menentukan rencana perawatan sebelum operasi.
Lee YY, et al 2010	775 pasien terdiagnosis kanker serviks	Retrospective analysis	Adenocarcinoma cervix memiliki kelangsungan hidup yang lebih buruk dibandingkan Squamous cell carcinoma pada pasien dengan kanker serviks stadium IB-IIA
Abd elsalam SM et al. 2020	70 pasien terdiagnosis kanker serviks	Case-control study	DWI-MRI dan DCE-MRI pada kanker serviks memiliki sensitivitas, spesifisitas, dan akurasi yang sama. DWI-MRI sangat bermanfaat untuk diagnostik. Bagi pasien yang tidak dapat menerima media kontras, pencitraan kontras dinamis dapat digantikan oleh DWI. Nilai ADC dalam kasus kanker serviks secara signifikan lebih rendah daripada pada jaringan serviks yang normal

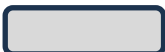
2.2 Kerangka Teori



2.3 Kerangka Konsep



Keterangan :

-  = Variable Independent
-  = Variable Dependent
-  = Variable Perancu