

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Kanker serviks merupakan salah satu penyebab utama kematian akibat kanker di kalangan wanita di seluruh dunia dan perilakunya secara epidemiologis menyerupai penyakit kelamin dengan daya tular rendah. Kanker serviks terjadi karena adanya pertumbuhan sel-sel abnormal di dalam serviks yang tumbuh tidak terkendali dan merusak sel-sel sehat di sekitar serviks (Zhang *et al.*, 2020). Penyebab utama kanker serviks adalah infeksi *Human Papillomavirus* (HPV) berisiko tinggi, khususnya HPV-16 dan HPV-18. Virus ini dapat menyebabkan lesi intraepitelial serviks, yang dapat berkembang menjadi kanker (Okunade, 2020).

Menurut perkiraan WHO dan Badan Internasional untuk Penelitian Kanker (IARC), pada tahun 2008 terdapat 529.000 kasus baru kanker serviks di seluruh dunia. Di negara-negara berkembang, jumlah kasus baru kanker serviks adalah 452.000 dan menduduki peringkat kedua di antara keganasan pada pasien wanita (Zhang *et al.*, 2020). Indonesia menduduki peringkat ke-2 di antara negara-negara Asia lainnya dalam hal angka kematian dan kejadian kanker serviks dengan angka kejadian standar usia (ASIR) 23,4 per 100.000 wanita, dan Angka Kematian Standar Usia (ASMR) 13,9 per 100.000 wanita (Ekawati *et al.*, 2024).

Pemeriksaan preventif apusan vagina dan serviks, tes Pap Smears, dan tes DNA HPV adalah alat diagnostik menurut pedoman American Cancer Association. Pemeriksaan histopatologi dengan biopsi serviks merupakan standar emas untuk diagnosis akhir. Jenis histologis kanker serviks meliputi *squamous cell carcinoma*, *adenocarcinoma*, karsinoma adenoskuamosa, dan jenis lainnya. *Squamous Cell Carcinoma* (SCC) merupakan yang paling umum, mencakup sekitar 80%, dan *adenokarsinoma* mencakup 15%–20% (Health Commission of the PRC, 2022).

Secara historis, penentuan stadium kanker serviks menurut klasifikasi Federasi Ginekologi dan Obstetri Internasional (FIGO) sebagian besar bergantung pada pemeriksaan klinis, yang mungkin tidak secara akurat menggambarkan tingkat invasi tumor secara menyeluruh. Modalitas dalam

bidang radiologi berperan dalam mendiagnosis kanker serviks, khususnya dalam mengevaluasi penyebaran yang dapat membantu dalam penegakan diagnosa dan pemberian terapi yang tepat. Ultrasonografi (USG) transvaginal merupakan modalitas pencitraan pilihan awal untuk evaluasi penyakit ginekologis apa pun karena ketersediaannya yang mudah dan minimnya paparan radiasi. Namun, dengan perkembangan modalitas pencitraan canggih seperti *computed tomography* (CT), magnetic resonance imaging (MRI), dan *positron emission tomography computed tomography* (PET-CT) yang mampu menggambarkan tingkat penyakit dan menggabungkan modalitas ini ke dalam sistem staging lebih baik (Dhamija *et al.*, 2021; Stadler and Strandberg, 2025).

MRI merupakan modalitas pencitraan terbaik untuk mendeteksi kanker serviks karena kemampuannya untuk menilai jaringan lunak secara rinci, sehingga memungkinkan deteksi invasi stroma dan parametrium. MRI menunjukkan volume, bentuk, dan arah lesi primer secara tepat; luasnya penyakit secara lokal; dan status nodal secara akurat, yang membantu dalam perencanaan tatalaksana. MRI lebih unggul dibandingkan CT scan dalam menentukan stadium karsinoma serviks dan dapat membantu membedakan tumor residual atau rekuren dari fibrosis radiasi (Avesani *et al.*, 2023).

Dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) adalah modalitas pencitraan non-invasif yang dapat menilai perfusi darah dan permeabilitas mikrovaskular yang berpotensi mencerminkan pertukaran oksigen, angiogenesis vaskular, dan proliferasi sel tumor. Tumor pada tahap dini dapat diidentifikasi pada DCE-MRI. DCE-MRI secara tidak langsung mengevaluasi distribusi kontras dengan mengukur peningkatan jaringan selama periode waktu tertentu. Nilai signal intensity (SI) dapat direkam sebelum, selama, dan setelah pemberian kontras untuk membuat *time intensity curve* (TIC) dinamis yang dihasilkan dengan menggunakan *region of interest* (ROI) tetap dalam organ yang dicitrakan. TIC ini merupakan hasil dari DCE-MRI kualitatif (Bhardwaj *et al.*, 2022).

Selain DCE-MRI kualitatif, analisis DCE-MRI juga dapat dinilai dengan pendekatan semikuantitatif dan kuantitatif. Pendekatan semikuantitatif didasarkan pada perubahan intensitas sinyal terhadap waktu. Parameter-

parameternya antara lain Time to Peak (TTP) yaitu waktu yang dibutuhkan untuk mencapai intensitas maksimum pada kurva time-intensity curve (TIC). Nilai TTP yang lebih pendek menunjukkan peningkatan vaskularisasi dan permeabilitas tumor yang tinggi. Maximum Slope (Max Slope) yaitu laju peningkatan sinyal paling curam setelah pemberian kontras, yang mencerminkan aliran darah kapiler tumor. Area Under the Curve Time Concentration (AUC-TC) yaitu luas area di bawah kurva konsentrasi terhadap waktu, yang menggambarkan akumulasi total kontras dan derajat vaskularisasi jaringan (Huang et al., 2019).

Selain itu, pendekatan kuantitatif menggunakan model farmakokinetik dua kompartemen untuk menghitung parameter fisiologis yang lebih spesifik, yaitu: Ktrans (Volume Transfer Constant) menggambarkan kecepatan transfer kontras dari plasma ke ruang ekstraseluler-ekstravaskular (EES), berkorelasi dengan permeabilitas endotel dan perfusi jaringan. Kep (Rate Constant) yaitu laju kembalinya kontras dari EES ke plasma, menunjukkan efisiensi drainase dan kepadatan vaskular secara tidak langsung mencerminkan dinamika vascular hasil angiogenesis. Ve (Extracellular Extravascular Volume Fraction) yaitu proporsi volume EES terhadap total jaringan, meningkat pada tumor dengan stroma longgar atau edema interstisial (Cao et al., 2024). Dengan demikian, analisis gabungan antara parameter semikuantitatif (TTP, Max Slope, AUC-TC) dan kuantitatif (Ktrans, Kep, Ve) pada DCE-MRI diharapkan dapat memberikan informasi non-invasif yang lebih komprehensif mengenai perilaku biologis kanker serviks.

Berdasarkan uraian di atas maka kami bermaksud melakukan penelitian untuk mengetahui bagaimana kesesuaian karakteristik DCE-MRI semikuantitatif dan kuantitatif dengan tipe histopatologi pada pasien kanker serviks preterapi di RS Wahidin Sudirohusodo.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat kesesuaian karakteristik DCE-MRI semikuantitatif (TTP, MAX slope dan AUC-TC) dan kuantitatif (Ktrans, Kep dan Ve) dengan tipe histopatologi pada pasien kanker serviks.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan utama penelitian ini adalah untuk menilai kesesuaian karakteristik DCE-MRI semikuantitatif (TTP, MAX slope dan AUC-TC) dan kuantitatif (Ktrans, Kep dan Ve) dengan tipe histopatologi pada pasien kanker serviks preterapi di RS Wahidin Sudirohusodo.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Menentukan nilai DCE-MRI semikuantitatif (TTP, MAX slope dan AUC-TC) pada penderita kanker serviks preterapi.
- b. Menentukan nilai DCE-MRI kuantitatif (Ktrans, Kep dan Ve) pada penderita kanker serviks preterapi.
- c. Menganalisis kesesuaian karakteristik DCE-MRI semikuantitatif (TTP, MAX slope dan AUC-TC) dengan tipe histopatologi pada pasien kanker serviks preterapi
- d. Menganalisis kesesuaian karakteristik DCE-MRI kuantitatif (Ktrans, Kep dan Ve) dengan tipe histopatologi pada pasien kanker serviks preterapi

1.4 Hipotesis Penelitian

Terdapat kesesuaian karakteristik DCE-MRI semikuantitatif (TTP, MAX slope dan AUC-TC) dan kuantitatif (Ktrans, Kep dan Ve) dengan tipe histopatologi pada pasien kanker serviks.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritik

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan data ilmiah mengenai kesesuaian karakteristik DCE-MRI semikuantitatif (TTP, MAX slope dan AUC-TC) dan kuantitatif (Ktrans, Kep dan Ve) dengan tipe histopatologi pada pasien kanker serviks preterapi.

1.5.2 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.

1.5.3 Manfaat Metodologi

Data penelitian juga diharapkan dapat digunakan sebagai acuan untuk pengembangan penelitian lebih lanjut mengenai penilaian DCE-MRI semikuantitatif (TTP, MAX slope dan AUC-TC) dan kuantitatif (Ktrans, Kep dan Ve) sebagai salah satu pemeriksaan yang penting pada penderita dengan kanker serviks.

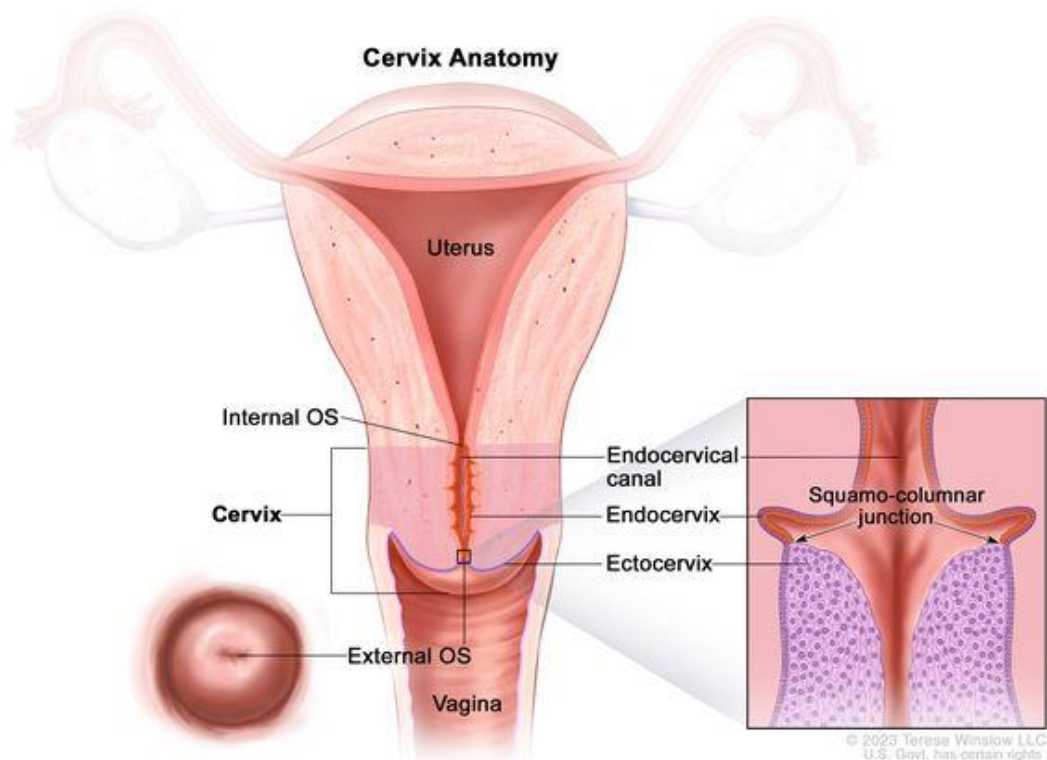
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi Serviks

Serviks adalah organ fibromuskular yang menghubungkan rongga uterus dengan vagina. Serviks berukuran panjang sekitar 4 cm dan diameter 3 cm. Serviks wanita yang telah melahirkan jauh lebih besar daripada serviks wanita yang belum melahirkan, dan serviks wanita usia reproduksi jauh lebih besar daripada serviks wanita pascamenopause. Serviks menempati posisi internal dan eksternal. Bagian bawahnya, atau bagian intravaginal, terletak di ujung atas vagina, dan bagian atasnya terletak di atas vagina, di rongga panggul/abdomen. Serviks memiliki beberapa lapisan yang berbeda. Kanal endoserviks dilapisi dengan epitel kelenjar, dan ektoserviks dilapisi dengan epitel skuamosa. Epitel skuamosa bertemu dengan epitel kelenjar di skuamokolumnar junction (SCJ). Epitelium di antara kedua SCJ ini adalah zona transisi, dan posisinya juga bervariasi, biasanya menjadi lebih ektoserviks selama tahun-tahun reproduksi wanita, kembali ke posisi endoserviks setelah menopause (Prendiville W, 2017).

Eksternal serviks hampir selalu terlihat dengan mata telanjang pada pemeriksaan spekulum. Lapisan luar serviks yang terlihat berasal dari epitel vagina (skuamosa). Pada ujung atas kanal serviks, epitel endoserviks menjadi lapisan endometrium rongga uterus. Bagian bawah, atau bagian intravaginal, serviks terletak di bagian atas vagina, dikelilingi oleh forniks vagina. Kanker serviks skuamosa merupakan penyebab sebagian besar kanker serviks dan berasal dari zona transisi. Kanker serviks glandular berasal dari zona transisi atau epitel glandular di atas zona transisi (Prendiville W, 2017).



Gambar 1. Anatomi serviks uteri.

2.2 Kanker Serviks

Kanker serviks adalah tumor epitel ganas yang terbentuk di serviks uterus. Kanker serviks merupakan kanker yang bermula di sel-sel epitel serviks timbul dari serviks atau di lapisan dinding serviks mana pun yang bertransformasi menjadi keganasan. (Koh *et al.*, 2019).

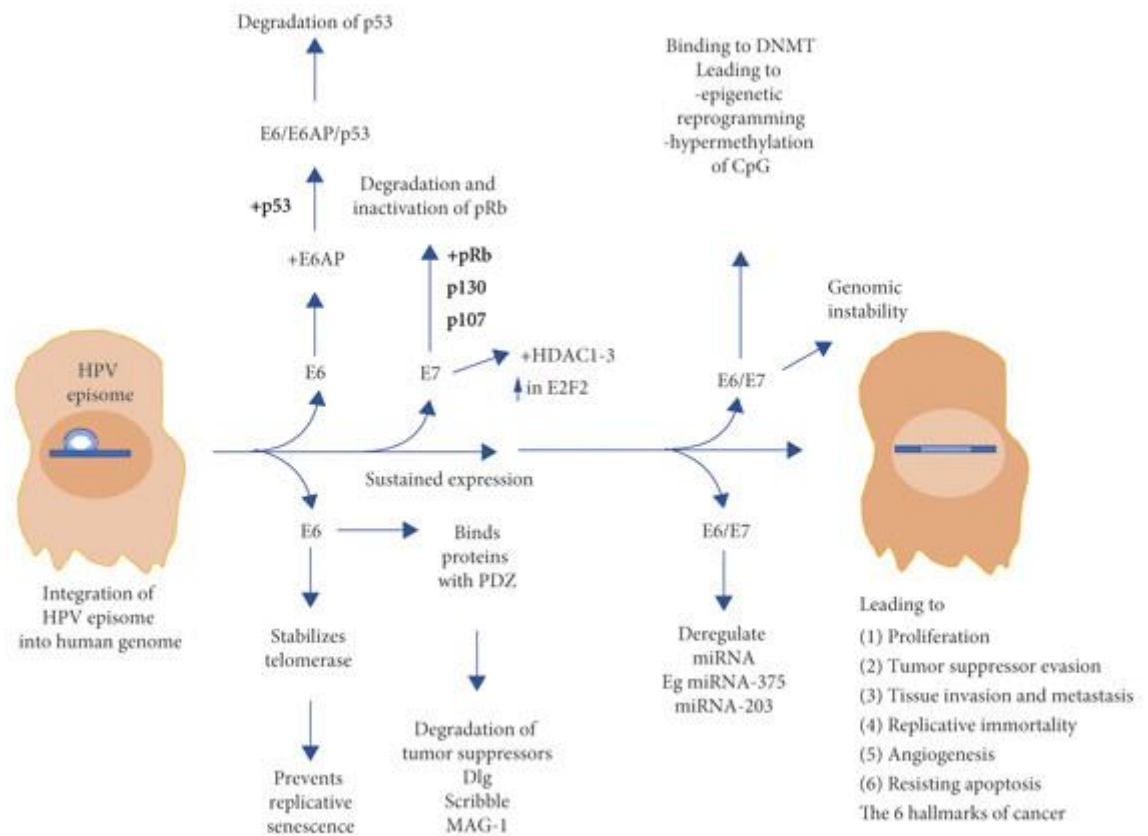
Secara global, diperkirakan 662.044 kasus (Angka kejadian yang disesuaikan dengan usia: 14,12/100.000) dan 348.709 kematian (tingkat kematian: 7,08/100.000) akibat kanker serviks terjadi pada tahun 2022, yang merupakan penyebab keempat morbiditas dan mortalitas kanker pada wanita di seluruh dunia (Wu *et al.*, 2025). Berdasarkan data GLOBOCAN 2022, kejadian kanker serviks pada wanita Indonesia sekitar 36.633 kasus (9,2% dari kasus kanker baru pada kedua jenis kelamin dan semua usia), dengan angka kematian 21.003 (9%) (Tjokroprawiro *et al.*, 2024). Di Makassar, kanker serviks merupakan keganasan yang paling sering terjadi pada wanita disamping kanker payudara dan kanker ovarium dengan persentasi 8.7% (Prihantono *et al.*, 2023).

Sejumlah faktor risiko kanker serviks terkait dengan paparan *Human Papillomavirus* (HPV). Proses perkembangan kanker invasif dapat berlangsung hingga 20 tahun sejak lesi prekursor yang disebabkan oleh HPV yang ditularkan secara seksual. Namun, ada juga banyak faktor risiko lain (seperti faktor reproduksi dan seksual, faktor perilaku, dll.) untuk kanker serviks yang meliputi hubungan seksual pada usia muda (<16 tahun), banyak pasangan seksual, merokok, paritas tinggi, dan tingkat sosial ekonomi rendah (Mathur, Thakur and Singh, 2024).

Beberapa variasi genetik dan epigenetik serta heterogenitas lingkungan mikro tumor berkontribusi terhadap transformasi ganas. Beban mutasi, variasi jumlah salinan, ekspresi gen yang tidak teratur, microRNA (miRNA), long non-coding RNA (lncRNA), circular RNA (circRNA), dan status metilasi DNA bervariasi di antara wanita selama berbagai tahap kanker serviks. Sel kanker awal berkembang menjadi generasi sel berikutnya dengan mutasi yang terakumulasi, menghasilkan neoplasti yang kuat (George *et al.*, 2023).

Telah diketahui sejak tahun 1970-an bahwa kita mulai mengenal infeksi HPV, yang merupakan salah satu penyebab utama karsinoma serviks. HPV merupakan virus DNA untai ganda, termasuk dalam famili virus papova, jika dibandingkan dengan virus lain HPV tidak memiliki selubung untuk membungkus kapsidnya, diameter virion PV adalah 55 nm, DNA-nya dapat bereplikasi di dalam nukleus dan memiliki lebih dari 7900 pasangan basa genom dan selanjutnya dibagi lagi menjadi tiga kelompok. Early (E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7), late (L1, L2), dan kontrol. Fungsi utama genom ini adalah untuk mengkode protein virus yang penting untuk pembentukan kapsid. Penelitian terkini menunjukkan bahwa kanker serviks terutama bergantung pada onkoprotein E6 dan E7. E6 mengganggu aktivitas enzim p53, E6 berikatan dengan P53 menyebabkan gangguan pada siklus sel, E6 berikatan dengan AP (protein aksesori) yang memiliki aktivitas ubiquitin ligase, E6+E6+AP dikombinasikan dengan daerah degradasi p53, yang menghambat semua fungsi p53, yang meningkatkan replikasi sel yang tidak terkontrol dengan infeksi HPV 16 atau HPV 18, ketika onkoprotein E7 membentuk kompleks dengan pRb melepaskan E2F bebas dan menghambat fungsi pRb, hal ini pada akhirnya menyebabkan sel kehilangan kendali atas siklus sel (Mathur, Thakur and Singh, 2024).

Ada beberapa jenis Papillomavirus yang dapat menyebabkan keganasan epitel serviks. Lebih dari 200 jenis HPV sejauh ini telah diidentifikasi. Sekitar 15 jenis diklasifikasikan sebagai jenis berisiko tinggi, termasuk HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, dan 58, yang terkait dengan kanker serviks, anogenital, dan orofaring. Jenis HPV berisiko rendah, terutama tipe 6 dan 11, umumnya menyebabkan kutil anogenital jinak. Pada kanker serviks, kasus terbanyak terjadi akibat infeksi HPV, yakni tipe 16 dan tipe 18. Tipe berisiko tinggi, terutama HPV16, ditemukan sangat umum di populasi manusia (Mathur, Thakur and Singh, 2024; Vallejo-Ruiz *et al.*, 2024).

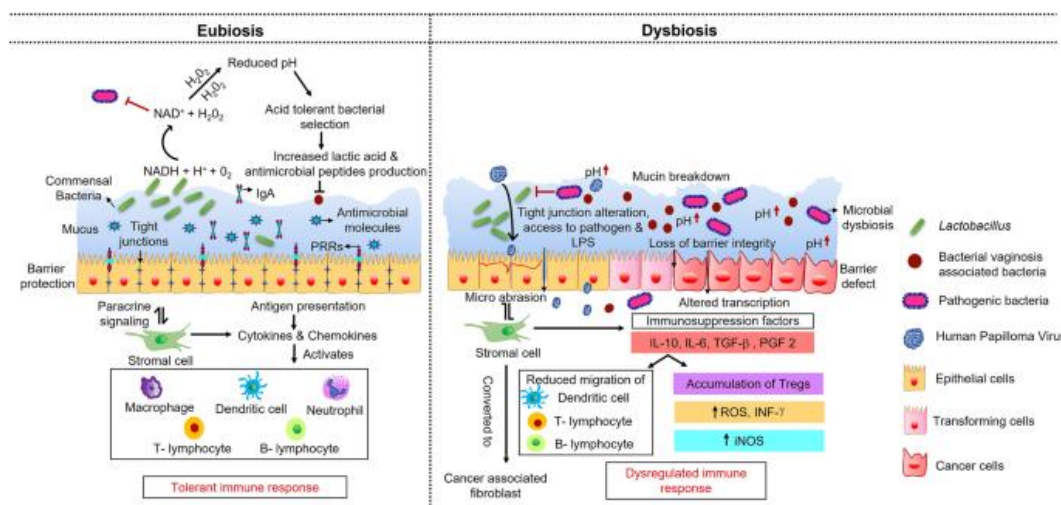


Gambar 2. Perkembangan karsinogenesis serviks yang melibatkan integrasi gen HPV, menyebabkan ekspresi E6 dan E7 yang berkelanjutan, berdampak dan mengganggu berbagai jalur termasuk inaktivasi dan degradasi p53 dan pRB yang menyebabkan pembelahan sel yang tidak terkendali, proliferasi, penghindaran penekan tumor, dan fitur tumorigenisitas lainnya (Chan *et al.*, 2019).

Wanita yang terinfeksi HPV mengembangkan fase prakanker dengan lesi intraepitel skuamosa tingkat rendah/CIN I (LSIL) dan lesi intraepitel tingkat

tinggi atau CIN II/CIN III (HSIL), dan lesi tingkat tinggi ini akhirnya menyebabkan kanker serviks invasif selama periode waktu tertentu. Peran infeksi HPV dalam inisiasi dan perkembangan tumor melalui mekanisme immortalisasi sel inang oleh HPV melalui disregulasi jalur pensinyalan, ketidakstabilan genom, perubahan mikrobioma, dan modulasi respons imun (George *et al.*, 2023).

Sistem imun di daerah serviks uterus diatur oleh sel-sel imunokompeten yang terletak di sepanjang lapisan epitel serviks. Regulasi ketat imunitas bawaan dan adaptif terbentuk di daerah ini melalui keseimbangan antara kemampuan untuk meningkatkan respons imun defensif yang cepat terhadap patogen mikroba yang menyerang dan toleransi terhadap bakteri komensal. Selama perkembangan kanker serviks, interaksi seluler yang terpadu ini terganggu yang menyebabkan respons imun yang terganggu, yang mengakibatkan inflamasi kronis tingkat rendah yang terkait dengan peningkatan kerentanan terhadap infeksi virus dan bakteri dalam berbagai tahap CIN (George *et al.*, 2023).



Gambar 3. Peran sel epitel serviks dalam menyeimbangkan sistem imun pada infeksi HPV yang menyebabkan kanker serviks (George *et al.*, 2023).

Semua kanker harus dikonfirmasi melalui pemeriksaan mikroskopis. Histopatologi kanker serviks melibatkan pemeriksaan jaringan serviks di bawah mikroskop untuk mendiagnosis kanker dan menentukan stadium perkembangannya. Semua karsinoma serviks harus diklasifikasikan menurut klasifikasi WHO tahun 2014. Kanker serviks memiliki dua sub tipe histologis utama, yaitu *squamous cell carcinoma* dan adenokarsinoma. *Squamous cell carcinoma*

merupakan jenis histologis yang paling umum, mencakup sekitar 90% dari semua kasus, diikuti oleh adenokarsinoma. Kedua sub tipe histologis ini memiliki karakteristik yang berbeda dalam hal etiologi, efektivitas skrining, dan prognosis (Wang *et al.*, 2024).

Tabel 1. Tipe histopatologi kanker serviks berdasarkan WHO Agency for Research on Cancer (IARC) (McCluggage *et al.*, 2018).

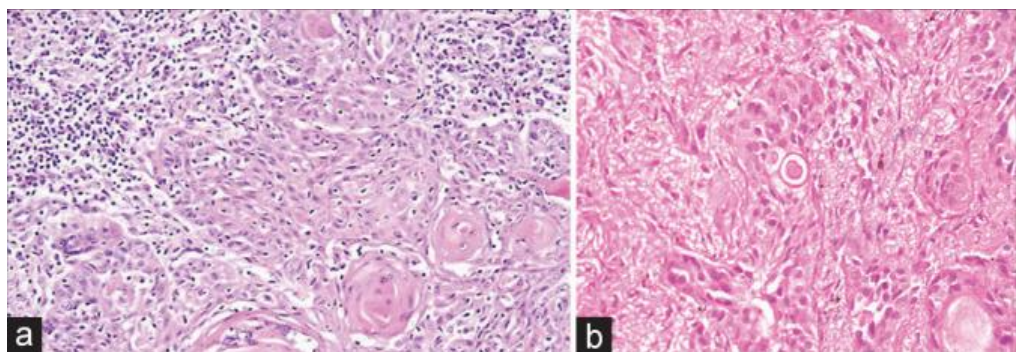
Epithelial tumors
Squamous tumors and precursors
Squamous intraepithelial lesions
High-grade squamous intraepithelial lesion
Squamous cell carcinoma, not otherwise specified
Keratinizing
Nonkeratinizing
Papillary
Basaloid
Warty
Verrucous
Squamotransitional
Lymphoepithelioma-like
Glandular tumors and 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

Squamous cell carcinoma (SCC) merupakan tumor serviks yang paling umum. SCC serviks kemungkinan berasal dari epitel skuamosa metaplastik yang terletak di antara skuamokolumnar junction yakni zona transformasi. Secara mikroskopis, SCC invasif ditandai dengan adanya infiltrasi sarang epitel skuamosa neoplastik di stroma. Sarang-sarang ini biasanya memiliki bentuk

yang tidak teratur dan bersudut, dan dapat menunjukkan peningkatan keratinisasi sitoplasma (yang disebut pematangan paradoks). Kedua ciri ini membantu membedakan invasi sejati dari HSIL yang meluas ke kelenjar endoserviks (yang masih dianggap sebagai proses in situ) (Maniar and Wei, 2017).

Berbagai sub tipe SCC serviks telah dijelaskan. WHO mengklasifikasikan karsinoma sel skuamosa berkeratinisasi (SCC) serviks uterus sebagai sub tipe yang berbeda dalam kategori tumor epitel yang lebih luas. Klasifikasi ini didasarkan pada keberadaan keratin (protein berserat yang kuat) dalam sel tumor. Secara khusus, SCC berkeratinisasi dicirikan oleh keberadaan mutiara keratin (lingkaran epitel skuamosa melingkar dengan sarang keratin aselular di tengah) dan keratinisasi sel individual. Sub tipe SCC lainnya termasuk SCC non-keratinisasi, basaloid, papiler, dan verukosa (Gadkari, Ravi and Bhatia, 2022).

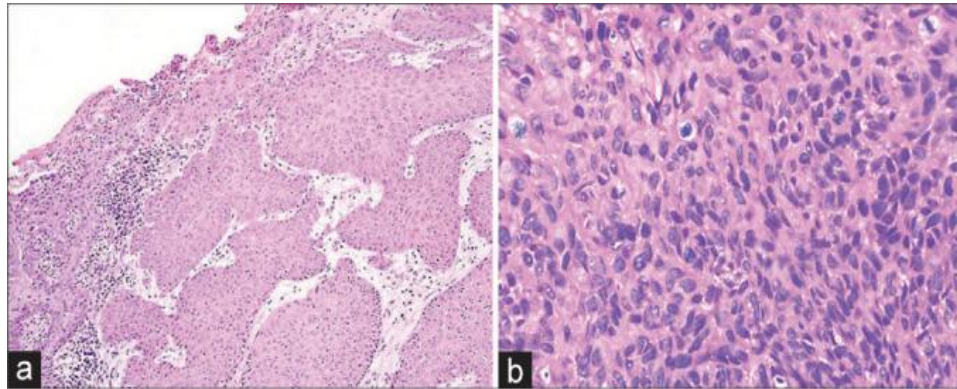
Secara histopatologi, SCC tipe keratinisasi terdiri dari lingkaran sel skuamosa dengan keratin dan mutiara epitel. Sel tumor menunjukkan penampilan matang dengan jembatan antarsel dan keratinisasi sel individual biasanya terlihat. Inti sel menunjukkan atipia, hiperkromasia, dan berukuran besar dengan kromatin kasar. Mitosis mungkin tidak sering terjadi dan biasanya terlihat pada sel yang kurang berdiferensiasi (Gadkari, Ravi and Bhatia, 2022).



Gambar 4. Histopatologi SCC, tipe keratinisasi : (a) SCC berkeratinisasi yang menunjukkan mutiara epitel dengan keratinisasi sel skuamosa di bagian tengah (H&E, $\times 40$). (b) SCC berkeratinisasi yang menunjukkan keratinisasi sel individu (H&E, $\times 40$) (Gadkari, Ravi and Bhatia, 2022).

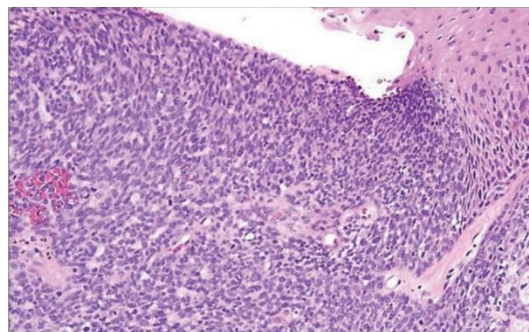
Secara histopatologi, SCC tipe non keratinisasi dengan gambaran sel tumor tersusun dari sarang atau lembaran sel skuamosa yang dapat dikenali. Sel dapat menunjukkan keratinisasi sel individual atau jembatan

antar sel; namun, mutiara keratin tidak terlihat. Atipia seluler yang jelas terlihat dan mitosis biasanya banyak terjadi (Gadkari, Ravi and Bhatia, 2022).



Gambar 5. Histopatologi SCC, tipe nonkeratinisasi : (a) SCC non-keratinisasi, sel-sel skuamosa dalam pulau-pulau yang menyusup ke jaringan yang lebih dalam dengan keratinisasi sel individu tetapi tidak memiliki mutiara epitel (H&E; $\times 40$). (b) Mitosis terlihat pada karsinoma sel skuamosa non-keratinisasi ($\times 40$) (Gadkari, Ravi and Bhatia, 2022).

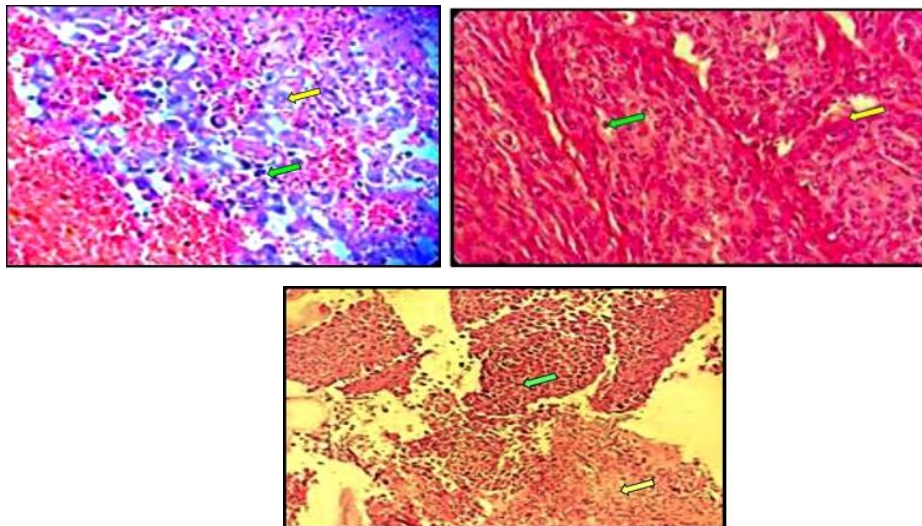
Secara histopatologi, SCC tipe basaloid menggambarkan tumor terdiri dari sarang sel skuamosa tipe basal yang imatur. Sitoplasma sedikit. Beberapa fokus keratinisasi dapat terlihat; namun, mutiara keratin biasanya tidak ada. Bila terlihat di vulva, asosiasi dengan HPV Tipe 16 sering ditemukan (Gadkari, Ravi and Bhatia, 2022).



Gambar 6. Histopatologi SCC tipe basaloid : SCC basaloid yang menunjukkan sel basaloid hiperkromatik kecil dalam lembaran dengan diferensiasi skuamosa fokal (H&E, $\times 40$) (Gadkari, Ravi and Bhatia, 2022).

Derajat histologis mencerminkan derajat diferensiasi sel tumor. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menyarankan agar SCC serviks diklasifikasikan berdasarkan tingkat keratinisasi, pleomorfisme nuklear, ukuran nukleolus, frekuensi mitosis, dan nekrosis. Pada SCC serviks dengan

histologi berdiferensiasi baik, sel tumor menunjukkan tingkat diferensiasi yang tinggi, lebih menyerupai sel skuamosa normal. Hal ini ditandai dengan ciri-ciri seperti nukleus yang sedikit membesar dan hiperkromatik, sitoplasma yang melimpah, dan adanya jembatan antarsel. Sel-sel tersebut terorganisasi dengan baik dan menunjukkan pola pertumbuhan yang lebih mirip dengan jaringan normal. SCC yang "berdiferensiasi sedang" pada serviks menunjukkan bahwa sel tumor agak berbeda dari sel skuamosa normal tetapi masih dapat dikenali sebagai sel skuamosa asalnya. SCC yang berdiferensiasi sedang menunjukkan beberapa derajat pleomorfisme nuklir (variasi ukuran dan bentuk nuklir), mitosis (pembelahan sel), dan jumlah keratinisasi yang berkurang dibandingkan dengan tumor yang berdiferensiasi baik. Pada kanker serviks, histologi karsinoma sel skuamosa (SCC) yang berdiferensiasi buruk merupakan kanker tingkat tinggi, yang berarti sel kankernya abnormal dan tidak menyerupai sel normal. Jenis kanker ini dikenal karena pertumbuhannya yang cepat dan kemungkinan penyebarannya yang lebih tinggi dibandingkan dengan kanker yang berdiferensiasi baik. Temuan mikroskopis menunjukkan tingkat abnormalitas sel yang tinggi, termasuk sel yang bentuk dan ukurannya tidak teratur, inti sel membesar, dan mitosis abnormal. (McCluggage, 2018).



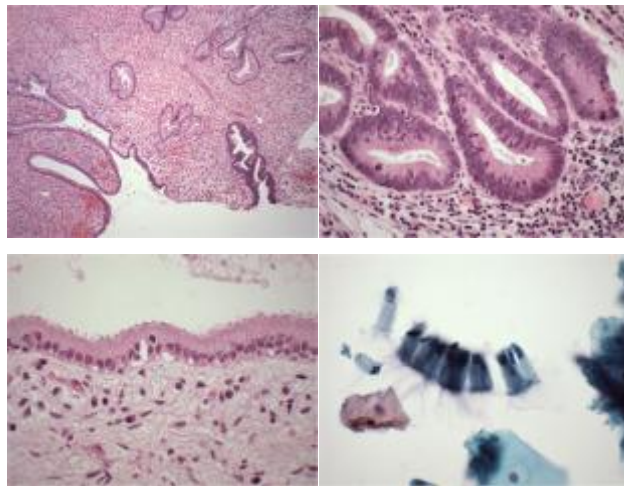
Gambar 7. Derajat histologi SCC. Kiri atas: SCC serviks yang berdiferensiasi buruk: menunjukkan pleomorfisme nuklear yang jelas (panah hijau) dengan keratinisasi dan nekrosis minimal (panah kuning) (40x). Kanan atas: SCC serviks berdiferensiasi sedang: menunjukkan keratinisasi (panah kuning) dan pleomorfisme nuklir minimal (panah hijau) (40x). Bawah: karsinoma sel skuamosa serviks berdiferensiasi baik: menunjukkan keratinisasi yang nyata

(panah kuning) dan pleomorfisme nuklir minimal (panah hijau) (10X) (Jalil *et al.*, 2023)

Adenokarsinoma endoserviks invasif lebih jarang terjadi, mencakup sekitar 25% dari keganasan serviks. Secara morfologis, Adenokarsinoma endoserviks invasif merupakan kelompok tumor heterogen, sebagian besar menunjukkan campuran berbagai jenis dan pola sel. Adenokarsinoma diduga juga muncul melalui jalur paralel neoplasia intraepitel glandular serviks yang terkait erat dengan CIN skuamosa. Adenokarsinoma serviks adalah jenis kanker serviks yang berkembang dari sel-sel kelenjar penghasil musin di endoserviks. Di bawah mikroskop, kanker ini ditandai dengan struktur kelenjar yang mirip dengan kelenjar sehat di sekitarnya, dengan kemungkinan perbedaan morfologi sel tergantung pada subtipe (Stolnicu, Hoang and Soslow, 2019).

Pada spesimen histopatologi, adenokarsinoma in-situ tampak sebagai epitel hiperkromatik yang melibatkan kelenjar superfisial dan profunda. Sel-sel hiperkromatik ini dapat bercampur, dengan epitel endoserviks jinak yang menunjukkan transisi tajam. Berbeda dengan epitel endoserviks sederhana yang normal, adenokarsinoma in-situ menunjukkan pseudostratifikasi inti hiperkromatik yang membesar, banyak gambaran mitosis (seringkali apikal), dan apoptosis. Di zona transformasi, epitel endoserviks memiliki konfigurasi kolumnar sederhana dengan nukleus yang relatif seragam yang terdapat di bagian basal setiap sel dengan lapisan atas berupa sitoplasma musinosa berbusa yang melimpah. Penampakan histologis ini diterjemahkan dalam spesimen sitologis ke dalam kelompok dengan dua konfigurasi: (1) susunan 'pagar kayu' linear dengan sel-sel kolumnar yang berbaris sepenuhnya analog; dan (2) lembaran 'sarang lebah' dua dimensi, ketika sel-sel yang terkikis diamati dengan pandangan 'ujung atas' ke bawah sumbu kolumnar yang panjang. Pada yang terakhir, nukleus tersebar merata dengan sedikit atau tanpa tumpang tindih, dan lapisan mukosa sel diidentifikasi dalam bidang fokus di atas (atau di bawah) nukleus. Penampakan sel-sel endoserviks normal berubah saat bagian atas kanal endoserviks diambil sampelnya. Saat endoserviks menyatu dengan mukosa endometrium, epitel menjadi pseudostratifikasi dengan nukleus yang umumnya lebih kecil. Selain itu,

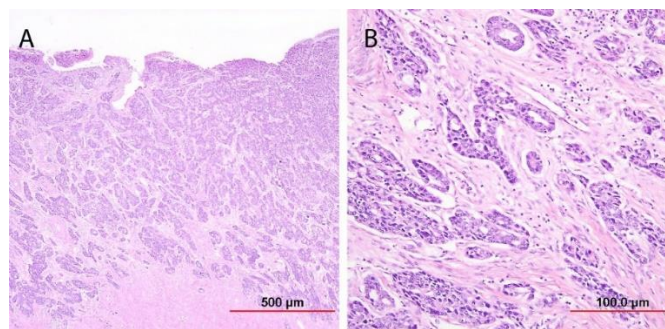
perubahan metaplastik tuba menjadi lebih umum, yang dapat dengan sendirinya menciptakan kesulitan diagnosis diferensial. Perbedaan antara adenokarsinoma in-situ dan adenokarsinoma endoserviks sulit dibedakan dan hanya dapat dilakukan pada 80% kasus. Kriteria standar untuk membedakan adenokarsinoma endoserviks invasif dari adenokarsinoma in-situ meliputi kelenjar yang terfragmentasi dengan proyeksi seperti jari ke dalam stroma, respons stroma, invasi limfovaskular, perluasan kelenjar neoplastik di luar kriptas endoserviks normal terdalam, kelenjar yang berdekatan dengan pembuluh berdinding tebal dan kompleksitas kelenjar atau papila yang signifikan (Rutgers *et al.*, 2016; Wilbur, 2016).



Gambar 8. Adenokarsinoma endoserviks in situ: (kiri atas) Adenokarsinoma endoserviks in situ: pembesaran rendah adenokarsinoma endoserviks in situ yang melibatkan satu kelenjar. Kelenjar di kanan bawah menunjukkan epitel hiperkromatik yang sangat kontras dengan epitel endoserviks normal yang melapisi kelenjar dan permukaan yang tidak terlibat. Area hiperkromatik ini sering kali merupakan ciri pertama yang dapat diidentifikasi. (kanan atas) Adenokarsinoma endoserviks in situ: perhatikan nukleus pseudostratifikasi dengan banyak gambaran mitosis yang ada. (kiri bawah) Epitel endoserviks normal: epitel ini terdiri dari satu lapisan sel kolumnar dengan inti basal dan lapisan musinosa. Berbeda dengan epitel berlapis semu pada adenokarsinoma in situ. (kanan bawah) Sel endoserviks normal: konfigurasi 'pagar kayu' (Wilbur, 2016).

Adenokarsinoma endoserviks tipe umum merupakan tipe adenokarsinoma endoserviks yang paling umum. Secara arsitektur, Adenokarsinoma endoserviks tipe umum terutama ditandai oleh kelenjar dengan berbagai bentuk dan ukuran, meskipun area papiler, cribriform, dan solid dapat ditemukan. Area mikroglandular, mikrokistik, dan makrokistik, serta pola

sel tunggal, jarang terjadi pada tumor ini. Kelenjar biasanya padat tetapi dapat terdistribusi secara acak di stroma. Kumpulan besar musin kadang-kadang terlihat di dalam stroma. Stroma biasanya tetapi tidak selalu desmoplastik, dengan sel-sel inflamasi yang dapat membentuk infiltrat seperti pita di dasar tumor. Sel-sel neoplastik mengandung inti yang secara khas pseudostratifikasi, membesar, memanjang, dan hiperkromatik. Zona apikal sitoplasma amfofilik hingga eosinofilik mengandung figur mitosis, serta badan apoptosis yang ciri-ciri ini patognomonik untuk tipe mikroskopis ini. Emboli tumor (LVI) dapat ditemukan di pinggiran tumor, terutama pada tumor besar dan invasif (Stolnicu, Hoang and Soslow, 2019).



Gambar 9. 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 hematoksin-eosin, garis merah: perbesaran asli.) (Maniar and Wei, 2017)

Kanker serviks ditingkatkan menggunakan sistem Federasi Ginekologi dan Obstetri Internasional (FIGO). Mengingat tingginya prevalensi Kanker serviks di negara-negara berpendapatan rendah, versi FIGO yang diterbitkan sebelum tahun 2018 terutama mengandalkan pemeriksaan klinis, yang menyebabkan seringnya terjadi understaging atau overstaging. Revisi sistem FIGO tahun 2018 mengatasi kekurangan ini, menyelaraskan sistem FIGO dengan praktik saat ini menggunakan pencitraan canggih, jika tersedia, untuk mengevaluasi luas kanker serviks. Temuan pencitraan dan patologis sekarang melengkapi pemeriksaan fisik dalam penentuan stadium, dengan penyertaan notasi untuk menentukan metode yang digunakan (Lakhman *et al.*, 2023).

Tabel 2. Stadium Kanker Serviks FIGO (Bhatla *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 invasion >5 mm (greater than Stage IA); lesion limited to the cervix uteri with size measured by maximum tumor diameter ^b
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 onto the lower third of the vagina or to the pelvic wall
IIA	Involvement limited to the upper two-thirds of the 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

2.3 Pemeriksaan MRI pada Kanker Serviks

Serviks uterus merupakan bagian uterus yang menyempit di bagian bawah, yang paling baik dievaluasi melalui magnetic resonance imaging (MRI) karena jaringan lunaknya yang lebih tinggi dan resolusi kontrasnya (Gala, Gala and Gala, 2021). MRI panggul adalah modalitas pencitraan pilihan untuk stadium lokal kanker serviks karena kontras jaringan lunaknya yang unggul, resolusi spasial yang relatif tinggi, dan kurangnya radiasi pengion. MRI juga menunjukkan reproduktifitas tinggi antara pengamat dan akurasi tinggi jika dibandingkan dengan sampel histopatologi (Chen, Kitzing and Lo, 2024). The European Society of Urogenital Radiology (ESUR) merekomendasikan

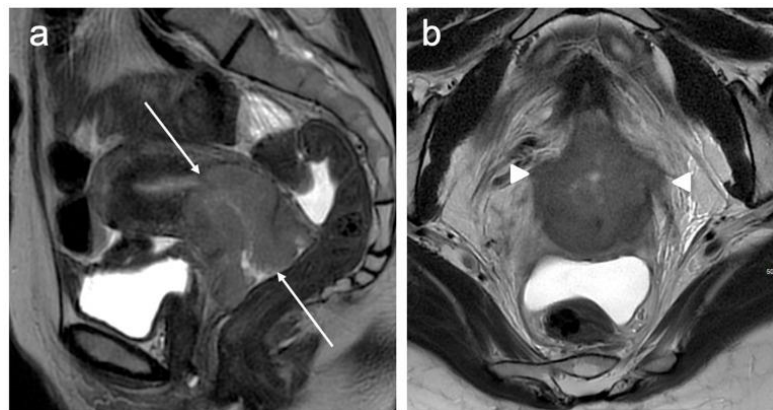
dimasukkannya MRI ke dalam klasifikasi stadium pada tahun 2010 karena resolusi jaringan lunak yang tinggi dan akurasi dalam menentukan ukuran tumor, invasi parametrium, invasi dinding samping panggul, dan metastasis kelenjar getah bening.

Protokol MRI standar untuk penentuan stadium kanker serviks melibatkan perolehan citra sagital T2-weighted (T2WI) dengan bidang pandang yang luas, pencitraan ini kemudian digunakan untuk merencanakan pencitraan bidang pandang yang kecil beresolusi tinggi yang tegak lurus terhadap sumbu panjang serviks, yang penting untuk penentuan stadium lokal tumor dan penilaian parametrium yang akurat. Anatomi zonal serviks yang normal paling baik digambarkan pada T2WI dengan kelenjar endoserviks sentral dan mukosa yang menunjukkan intensitas sinyal hiperintens, dikelilingi oleh stroma fibrosa hipointens dan stroma longgar intensitas sinyal intermediet luar, yang meluas ke parametrium. Tumor serviks, jika terlihat, paling baik digambarkan pada T2WI, di mana tumor tersebut muncul sebagai lesi intensitas sinyal intermediet, yang mudah dibedakan dari stroma serviks hipointens..

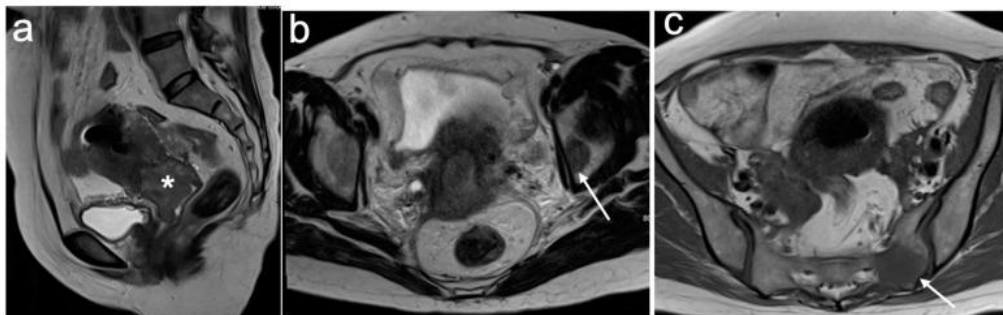
Gambar T1WI memberikan informasi tentang anatomi panggul, membantu dalam evaluasi kelenjar getah bening, dan sumsum tulang. Perdarahan pada lesi tampak hiperintens pada gambar T1W dan gambar T1 fat-saturated membantu untuk membedakannya dari lemak. Pada gambar T1WI, serviks muncul sebagai struktur intensitas sinyal menengah tanpa visualisasi yang jelas dari anatomi zonalnya. T2WI sagital sequences berguna dalam menilai lokasi lesi di serviks (anterior atau posterior), hubungannya dengan corpus 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. T2WI aksial oblik sequences berguna dalam penilaian invasi pelvis parametrial dan lateral serta keterlibatan usus, kandung kemih, dan ureter dengan hidroureter proksimal. Kelenjar getah bening pelvis terlihat jelas pada gambar T2WI aksial dan koronal (Gala, Gala and Gala, 2021).



Gambar 10 . MRI T2WI sagital pada kanker serviks dengan stadium FIGO IB. (a) menunjukkan tumor endoserviks dengan intensitas sinyal menengah yang jelas (panah); dimensi maksimum adalah 28 mm. (b) T2WI miring aksial melalui massa menunjukkan cincin stroma dengan intensitas sinyal rendah yang utuh (kepala panah) (Shakur, Lee and Freeman, 2023).

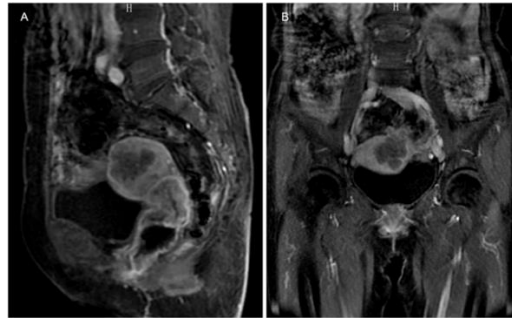


Gambar 11. MRI T2WI sagital pada kanker serviks dengan stadium FIGO IIB (a) menunjukkan tumor intensitas sinyal menengah yang besar yang menggantikan serviks dan meluas ke segmen bawah rahim (panah). T2WI miring aksial (b) menunjukkan perluasan jaringan lunak nodular ke parametria secara bilateral (kepala panah) yang sesuai dengan invasi parametria bilateral (Shakur, Lee and Freeman, 2023).



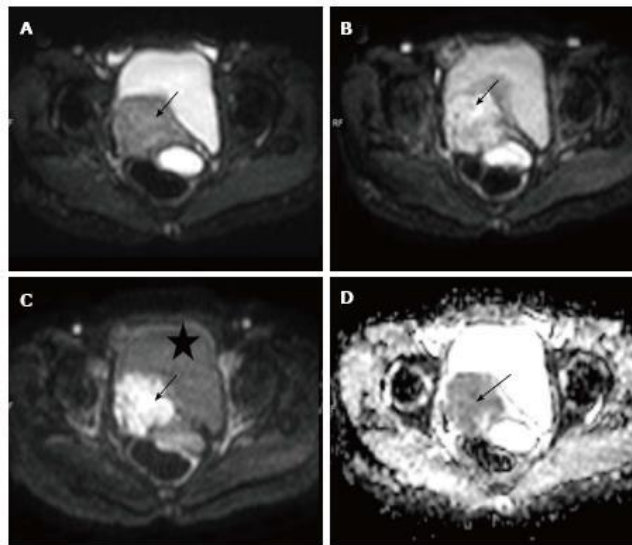
Gambar 12. MRI T2WI sagital pada kanker serviks dengan stadium FIGO IVB (a) menunjukkan tumor serviks dengan intensitas sinyal menengah (*). T2WI

aksial pada tingkat pertengahan panggul (b) dan sakrum (c) menunjukkan daerah fokal dengan intensitas sinyal rendah yang tidak teratur di dalam asetabulum kiri dan ala sakral kiri (panah) yang konsisten dengan metastasis tulang (Shakur, Lee and Freeman, 2023).



Gambar 13. MRI untuk kanker serviks berdasarkan T1-weighted fast spin-echo sequence: (A) tumor serviks, (B) invasi korpus uterus (Huang and He, 2022).

Diffusion-weighted imaging (DWI) adalah teknik pencitraan fungsional yang peka terhadap gerakan mikroskopis molekul air. Dengan peta Apparent Diffusion Coefficient (ADC) yang diturunkan, teknik ini dapat digunakan untuk mengevaluasi fungsi molekuler dan arsitektur mikro jaringan biologis. Jaringan yang berbeda memiliki sifat difusi yang khas, dan pada jaringan yang sangat seluler, difusi molekul air relatif lebih terbatas. Hal ini terwujud sebagai sinyal tinggi pada gambar DWI, dengan sinyal rendah yang sesuai pada peta ADC. Beberapa penelitian telah menunjukkan nilai tambah DWI baik dalam mendeteksi tumor pada stadium awal, terutama yang kecil dan isointens pada T2WI, maupun dalam mendeteksi rekurensi kanker serviks (Shakur, Lee and Freeman, 2023).



Gambar 14. Diffusion-weighted imaging (DWI)-MRI kanker serviks. DWI-MRI aksial dari kasus karsinoma serviks yang terbukti melalui biopsi menunjukkan massa (panah) yang melibatkan serviks yang memiliki sinyal hiperintens pada gambar b 0 (A), b 400 (B) dan b 800 (C); Perhatikan hilangnya sinyal kandung kemih secara progresif (ditandai sebagai tanda bintang) saat nilai B meningkat; massa juga hipointens pada gambar koefisien difusi yang sesuai (D) yang mengonfirmasi pembatasan difusi yang sebenarnya (Manoharan *et al.*, 2016).

2.4 Sekuens Dynamic Contrast-Enhanced MR Images (DCE-MRI) pada Kanker Serviks

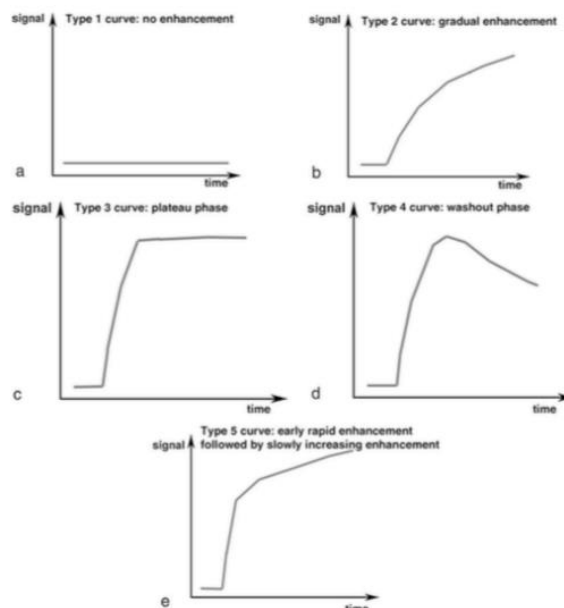
Dalam mengkarakterisasi pembuluh darah tumor, sejumlah agen paramagnetik telah disetujui untuk penggunaan klinis rutin. Agen kontras yang paling umum digunakan adalah kelat gadolinium (Gd) dengan berat molekul rendah. Mekanisme sebagian besar metode T1 melibatkan karakterisasi aliran masuk dan keluar agen kontras dan fraksi volume ekstraseluler ekstraseluler dalam pembuluh darah tumor. Dalam pencitraan kontras konvensional, data diperoleh sebelum pemberian kontras dan sekali lagi satu atau dua kali setelah pemberian kontras. DCE-MRI melibatkan akuisisi gambar tiga dimensi serial pada resolusi temporal tinggi setelah penyuntikan kontras yang cepat, untuk melacak lintasan pertama bolus kontras melalui pembuluh darah jaringan. DCE-MRI merupakan akuisisi gambar berurutan selama zat kontras melewati jaringan yang diinginkan. Data DCE-MRI diperoleh dengan cepat selama pencitraan setelah injeksi intravena zat kontras dan memungkinkan pemodelan jalur zat kontras.

Sejumlah model farmakokinetik telah diusulkan untuk analisis kuantitatif perubahan intensitas sinyal yang diamati setelah pemberian zat kontras dan untuk memperkirakan parameter farmakokinetik (Mazaheri, Akin and Hricak, 2017).

DCE-MRI adalah memungkinkan penilaian kuantitatif status tumor dan telah ditemukan penerapannya pada model tumor pra-klinis maupun onkologi klinis. DCE-MRI memberikan kemungkinan untuk beberapa parameter yang dapat diukur yang berkaitan dengan perfusi jaringan dan status mikrovaskular. DCE-MRI adalah teknik pencitraan yang dapat mengukur kepadatan, integritas, dan kebocoran pembuluh darah jaringan. Hal ini dicapai dengan perolehan gambar dasar tanpa peningkatan kontras, diikuti oleh serangkaian gambar yang diperoleh dari waktu ke waktu (biasanya selama beberapa menit) selama dan setelah masuknya zat kontras ke jaringan yang diinginkan (Yankeelov and Gore, 2007). Setelah pemberian kontras, perfusi dapat digambarkan kurva variabel waktu dan intensitas signal MR yang direkam. Interpretasi kurva konsentrasi zat kontras pada DCE-MRI dapat dilakukan secara kualitatif, semi kualitatif atau kuantitatif (Teo *et al.*, 2014).

1. Kualitatif

Dalam metode kualitatif, seorang ahli memeriksa secara visual bentuk kurva sehubungan dengan kenaikan awal dan fase tertundanya. Kurva konsentrasi-waktu dapat digambarkan memiliki kenaikan awal yang 'cepat', 'sedang' atau 'lambat' dan fase tertunda yang 'terus-menerus', 'plateau' atau 'wash-out'. Parameter kualitatif yaitu *Time Intensity Curve* (TIC) untuk menentukan laju aliran *wash-in* dan *wash-out* agen kontras ke dalam lesi dan mencerminkan fitur hemodinamik dari lesi tertentu. TIC dapat dianalisis dengan model farmakokinetik, menghasilkan parameter yang mencerminkan informasi tentang pembuluh darah mikro dan lingkungan mikro jaringan, seperti perfusi, permeabilitas, dan hipoksia.. Terdapat 5 tipe TIC menurut bentuk kurva time-signal intensity (gambar 15). (Cheng and Li, 2013)



Gambar 15. Jenis pola TIC pada pemeriksaan DCE-MRI, 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 (Varidha, Rahardjo and setiawati, 2020).

Dalam praktik klinis, lesi jinak dan ganas dibedakan melalui evaluasi morfologi lesi dan penilaian kurva kinetik, yang menunjukkan peningkatan sinyal sehubungan dengan waktu setelah injeksi kontras.. Klasifikasi kurva kinetik dalam penilaian tumor atau jaringan, yaitu: (Cheng and Li, 2013)

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 carcinoma cervix, tipe ini mungkin jarang terjadi karena carcinoma cervix 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) merupakan waktu yang berlalu antara peningkatan puncak arteri dan akhir bagian peningkatan paling curam dan merupakan 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 : (Gordon *et al.*, 2014; Varidha, Rahardjo and setiawati, 2020)

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

Keterangan :

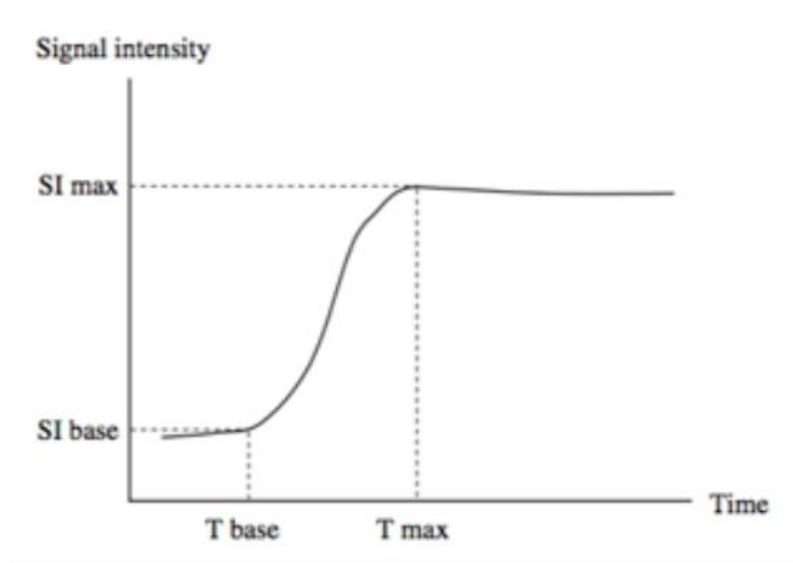
SI_{max} : Intensitas signal pada point Tmax

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 rata-rata %slope dari 3 ROI pada lesi dihitung untuk heterogenitas vaskularisasi pada lesi. Nilai TTP secara signifikan lebih rendah, sedangkan MAX Conc, AUC-TC, dan MAX Slope secara signifikan lebih tinggi pada tumor ganas daripada tumor jinak. (Varidha, Rahardjo and setiawati, 2020)



Gambar 16. Diagram Kurva Intensitas Waktu, yang menunjukkan basis SI, maksimum SI, basis T dan maksimum T .(Varidha, Rahardjo and setiawati, 2020)

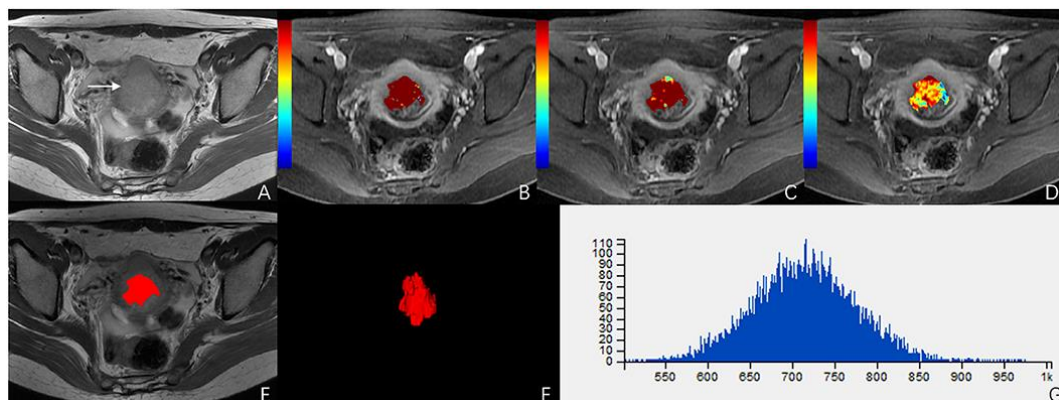
3. Kuantitatif

Parameter kuantitatif yaitu parameter konstanta transfer volume (K_{trans}), refluks permeabilitas mikrovaskular (K_{ep}), extravascular extracellular space (EES) mendistribusikan volume per unit volume jaringan (V_e). K_{trans} merupakan konstanta perpindahan volume masuk zat kontras dari vaskular ke kompartemen interstisial (min^{-1}). K_{ep} merupakan konstanta laju antara ruang EES dan plasma atau laju refluks (K_{trans}/V_e , min^{-1}), dan V_e merupakan volume fraksional EES per satuan volume tumor (Zhang, Y. et al. 2020).

Pola kurva intensitas sinyal waktu (TIC) yang diperoleh dari pencitraan MRI kontras dinamis dapat digunakan untuk membedakan kanker serviks dari jaringan serviks bebas kanker. Berdasarkan penelitian, penyerapan awal dengan pola peningkatan washout relatif spesifik untuk lesi ganas dan pola peningkatan progresif mendukung serviks bebas kanker. Pola peningkatan plateau juga lebih mendukung keganasan serviks (H K, Manchanda and Garg, 2022).

Parameter K_{trans} mencerminkan angiogenesis tumor, yang sebanding dengan kepadatan pembuluh tumor. Hal ini menunjukkan bahwa angiogenesis kelompok kanker serviks invasif lebih besar daripada kelompok non-invasif, dan tingkat keganasan kelompok invasif lebih tinggi daripada kelompok non-invasif.

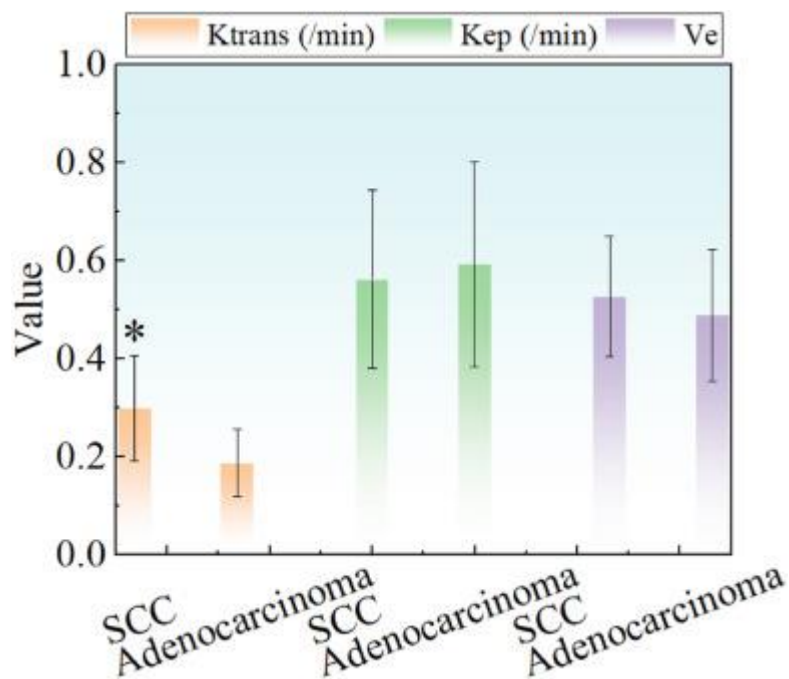
Semakin ganas tumor, semakin banyak angiogenesis yang dimilikinya. Kanker serviks dini sebagian besar terdiri dari neovaskularisasi, tetapi pembuluh darahnya sedikit jumlahnya dan memiliki permeabilitas rendah. Laju pertumbuhan kanker serviks lanjut lebih cepat daripada kanker serviks dini, dan kebutuhan tumor terhadap oksigen darah meningkat, sehingga sejumlah besar pembuluh darah baru terbentuk. Angiogenesis dan permeabilitas pembuluh darah meningkat. Jalannya pembuluh darah yang berkelok-kelok meningkatkan area permeabelnya. Selain itu, sel-sel endotel pembuluh darah tidak teratur. Oleh karena itu, zat kontras menembus celah-celah pembuluh darah lebih mudah daripada yang terjadi pada kanker serviks dini. Penelitian dapat menyimpulkan bahwa parameter Ktrans pada kelompok infiltrasi lebih tinggi daripada yang ada pada kelompok non-infiltrasi pada kanker serviks (Li *et al.*, 2020).



Gambar 17. DCE-MRI pada pasien kanker serviks stadium IIB. (A) T2-weighted Imaging (T2WI) menunjukkan massa serviks yang sedikit hiperintens. (B–D) Peta parametrik Ktrans, Kep, dan Ve diperoleh dari DCE-MRI. Nilai yang sesuai adalah 0,577/menit, 0,639/menit, 0,694. (E,F) Volume tumor diambil dari T2WI. (G) Peta histogram seluruh tumor (Li *et al.*, 2020).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai Ktrans dari SCC secara nyata melebihi adenokarsinoma, sedangkan perbedaan dalam Kep dan Ve tidak signifikan. Hal ini dapat dikaitkan dengan SCC yang memiliki suplai vaskular yang lebih kaya, sehingga menghasilkan Ktrans yang lebih tinggi dari plasma ke ruang ekstraseluler. SCC dan adenokarsinoma dapat menunjukkan perbedaan dalam komposisi lingkungan mikro, ukuran ruang interstisial sel, dan struktur, tetapi perbedaan ini tidak tercermin dengan jelas dalam parameter Kep dan Ve. Nilai Ktrans dan Kep dari tumor yang berdiferensiasi buruk secara signifikan melebihi

nilai-nilai tumor yang berdiferensiasi sedang/baik, dengan sedikit perbedaan yang diamati dalam Ve. Hal ini mencerminkan potensi invasi dan tingkat pembentukan vaskular yang lebih tinggi dari tumor yang berdiferensiasi buruk, yang menyebabkan peningkatan nilai Ktrans dan Kep. Selain itu, pembuluh darah tumor yang berdiferensiasi buruk mungkin memiliki struktur dan fungsionalitas yang lebih buruk, yang menjelaskan peningkatan nilai Ktrans dan Kep.



Gambar 18. Hubungan antara kuantitatif DCE-MRI dan subtype patologis. Catatan: *P < 0,05 vs. Adenokarsinoma (Cao *et al.*, 2024).

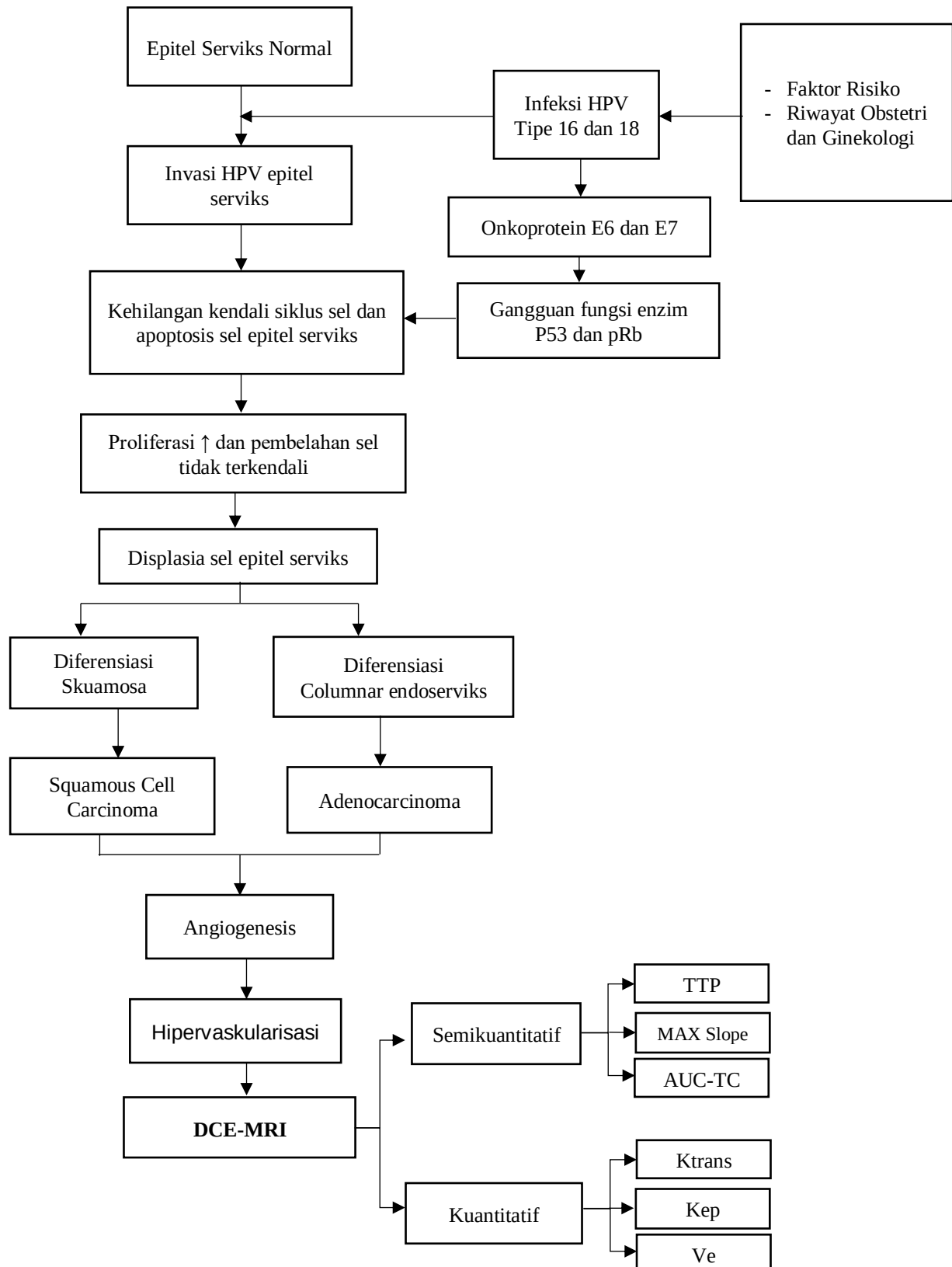
Beberapa penelitian terkait hubungan karakteristik DCE-MRI semikuantitatif dan kuantitatif dengan tipe histopatologi pada pasien kanker serviks.

Referensi	Subjek	Metode Penelitian	Hasil
Cao et al., 2024	50 pasien didagnosis kanker serviks	Kohort prospektif	Pada pemeriksaan DCE-MRI, nilai Ktrans dari SCC secara nyata melebihi adenokarsinoma, sedangkan perbedaan dalam Kep dan Ve tidak signifikan.
Lin et al., 2020	75 pasien didagnosis kanker serviks yang menjalani DCE-MRI.	<i>Cross sectional</i>	DCE-MRI dapat mengevaluasi secara kuantitatif perbedaan perfusi antara adenokarsinoma endometrioid uterus dan adenokarsinoma serviks, sehingga meningkatkan identifikasi adenokarsinoma uterus dengan patologi biopsi yang tidak pasti. Semua parameter DCE-MRI lebih rendah pada adenokarsinoma endometrioid dibandingkan dengan adenokarsinoma serviks

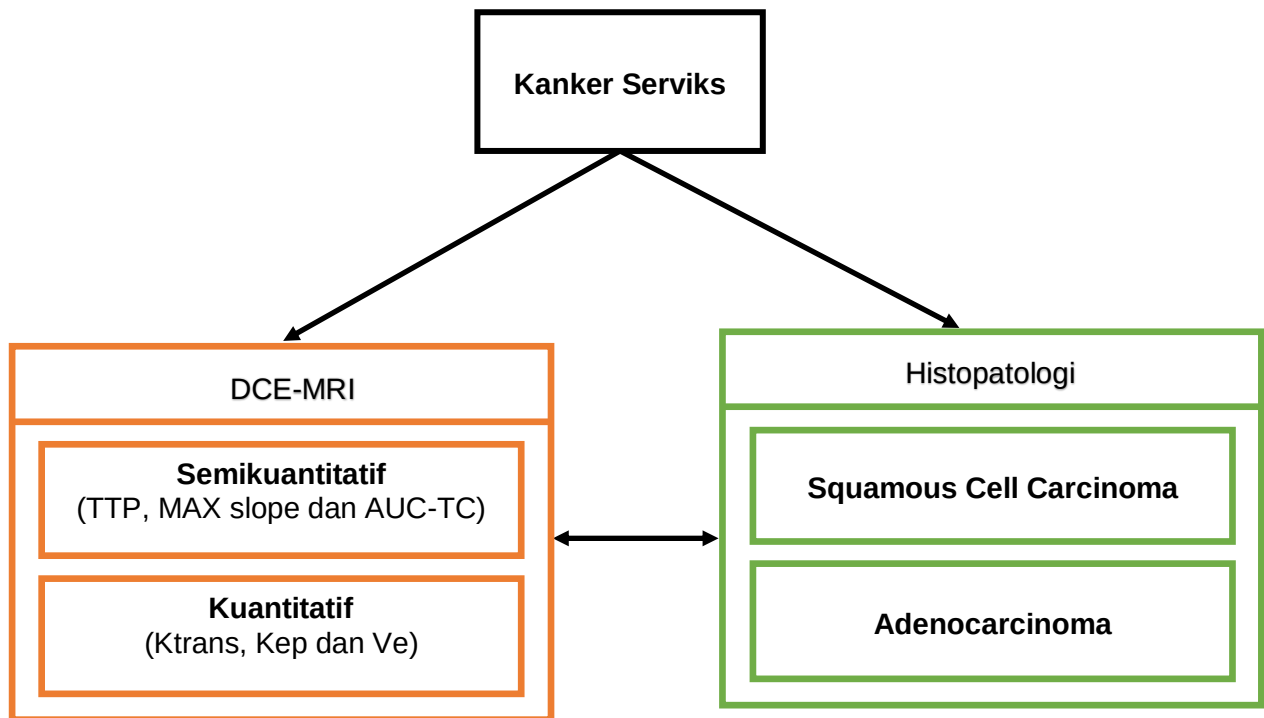
Tarachkova <i>et al.</i> , 2016	90 pasien didagnosis kanker serviks stadium IIb–IVb	<i>Cross sectional</i>	Pada gambar T1WI, intensitas sinyal dan laju perubahannya secara signifikan lebih tinggi untuk adenokarsinoma dibandingkan dengan SCC ($p < 0,04$) dari detik ke-20 setelah gadobutrol diberikan ke tumor. Pada SCC, kurva intensitas waktu (yang menunjukkan ketergantungan intensitas sinyal pada waktu yang berlalu setelah gadobutrol diberikan ke tumor) memiliki dua fase: fase pendek akumulasi zat kontras yang relatif lambat dengan plateau berikutnya atau bahkan pengurangan intensitas sinyal. Pola akumulasi gadobutrol memungkinkan pembedaan antara jenis histologis tumor. Secara khusus, sinyal dari adenokarsinoma yang berdiferensiasi baik adalah yang paling tidak homogen ($p < 0,03$)

Rosida Y.R, <i>et al.</i> , 2023	30 pasien didagnosis tumor jaringan lunak dan ganas	<i>Cross sectional</i>	TIC tipe 2 dominan pada lesi jinak (92.3%), tipe 3-5 dominan pada lesi ganas (88.2%). Ktrans dan Kep lebih tinggi pada tumor ganas ($p < 0.01$), sedangkan Ve tidak berbeda signifikan. Cut-off Ktrans: 0.2905 (AUC 0.873; sensitifitas 88.2%, spesifisitas 84.6%) dan Kep: 0.3365 (AUC 0.889; sensitifitas 94,1%; spesifisitas 84.6%). DCE-MRI efektif sebagai parameter diagnostik non invasive untuk membedakan tumor jaringan lunak ganas dan jinak
----------------------------------	---	------------------------	---

2.5 Kerangka Teori



2.6 Kerangka Konsep



Variabel Dependen :

Variabel Independen :