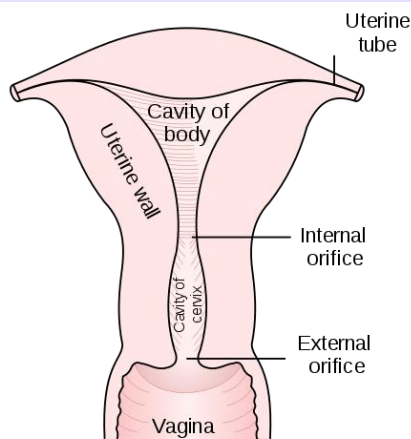


• Karsinoma Sel Skuamosa Serviks •

Karsinoma Serviks merupakan kanker primer dari serviks (kanalis servikalis dan atau porcio serviks) [1]. Ca Serviks ini merupakan tumor ganas yang mengenai lapisan permukaan leher rahim yang disebut sel epitel skuamosa.

ANATOMI SERVIKS



Serviks atau leher rahim adalah bagian dari sistem reproduksi perempuan yang terletak di segmen bawah rahim, berfungsi menghubungkan vagina dan rahim. Bagian serviks terdiri dari [2][3] :

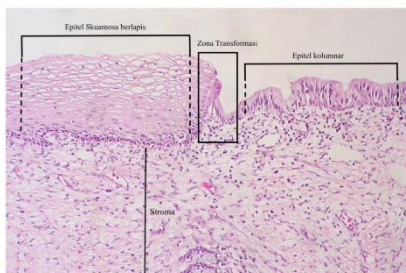
- Ektoserviks : bagian serviks yang terlihat dari vagina
- Endoserviks : bagian serviks yang ada di dalam menutupi kanalis servikalis

Lubang pada serviks dibagi menjadi 2 :

- *Orificium uteri externa* : penghubung serviks - vagina
 - *Orificum uteri interna* : lanjutan dari endoserviks penghubung serviks – rahim
- ➔ Kedua lubang saling dihubungkan oleh kanalis servikalis

HISTOLOGI SERVIKS

Secara histologis, serviks dibagi menjadi 2 bagian [4] :



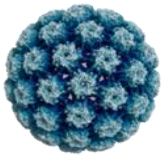
1. **Ektoserviks** : merupakan bagian yang dilapisi oleh epitel skuamosa berlapis tanpa lapisan tanduk
2. **Endoserviks** : bagian serviks yang dilapisi epitel kolumnar yang dapat mensekresi musin

Pertemuan antara sel epitel kolumnar endoserviks dan sel epitel skuamosa berlapis disebut sebagai **squamocolumnar junction (SJC) / zona transformasi**, di zona inilah tempat terjadinya karsinoma sel skuamosa serviks karena daerah ini merupakan daerah transisi epitel yang rawan mengalami dysplasia/metaplasia.

EPIDEMIOLOGI

- Di Indonesia kanker serviks menduduki urutan kedua dari 10 kanker terbanyak
- Kanker serviks merupakan penyakit kanker perempuan yang menimbulkan kematian terbanyak akibat penyakit kanker terutama di negara berkembang

ETIOLOGI



99,7 % karsinoma sel skuamosa serviks disebabkan oleh infeksi HPV (*Human Papilloma Virus*) subtype onkogenik terutama subtype 16 dan 18.

HPV merupakan virus *double stranded DNA* dengan ukuran 52 – 55 nm yang penularan utamanya melalui hubungan seksual.

GEJALA KLINIS

- Jika masih lesi pra kanker / stadium ca serviks awal biasanya asimtomatik
- Vaginal discharge : keputihan, berbau, bercampur darah
- Adanya perdarahan pasca koitus
- Perdarahan di luar siklus menstruasi
- Penurunan BB

Jika sudah metastasis : keluhan gagal ginjal, nyeri panggul menjalar ke pinggul dan paha, sesak napas, nyeri berkemih, kencing berdarah, perdarahan dari dubur/nyeri saat BAB

KLASIFIKASI CA SERVIKS

TABLE 30-2. Histologic Subtypes of Cervical Cancer

Squamous cell

Keratinizing
Nonkeratinizing
Papillary

Adenocarcinoma

Mucinous
Endocervical
Intestinal
Minimal deviation
Villoglandular
Endometrioid
Serous
Clear cell
Mesonephric

Mixed cervical carcinoma

Adenosquamous
Glassy cell

Neuroendocrine cervical tumor

Large cell neuroendocrine
Small cell neuroendocrine

Others

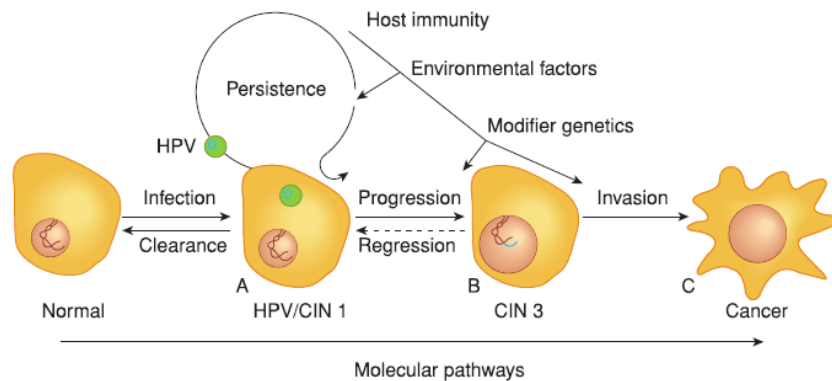
Sarcoma
Lymphoma
Melanoma

Jenis Ca serviks yang paling sering terjadi adalah **tipe Ca serviks sel skuamosa (70%)** dan **tipe adenokarsinoma (25%)** [5].

FAKTOR RISIKO

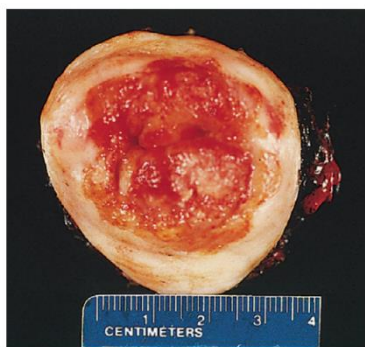
1. Hubungan seksual multipartner, dan tidak menggunakan alat pengaman (kondom)
2. Aktivitas seksual usia muda (<20 thn)
3. Multiparitas
4. Usia > 30 tahun
5. Penggunaan pil KB hormonal jangka panjang
6. Wanita imunokompromais (HIV/AIDS)
7. Sosial ekonomi rendah (berkaitan dengan rendahnya pengetahuan mengenai Ca serviks dan tidak ada biaya untuk tes screening)

PATOGENESIS KARSINOMA SEL SKUAMOSA SERVIKS



Umumnya infeksi HPV bersifat sementara (transien) dan mengalami eliminasi dalam beberapa bulan oleh reaksi radang akut dan kronik. Namun apabila terjadi infeksi menetap atau berulang ditunjang dengan adanya faktor risiko (imun, hormonal, koinfeksi, dan faktor ditularkannya HPV melalui hubungan seksual) → HPV akan masuk ke sel epitel skuamosa di zona transisional → HPV akan mengintegrasikan DNA nya kedalam DNA inang untuk menghasilkan protein E7 dan E6 yang berfungsi untuk replikasi HPV → protein E6 dan E7 menyebabkan kerusakan gen supresor tumor p53 inang sehingga menyebabkan aktivitas check point sel epitel dan apoptosis tidak terjadi → terjadi replikasi sel skuamosa serviks tidak terkontrol → terbentuk Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN)/ progresi dysplasia tersebut dapat berkembang menjadi lesi invasive dipengaruhi oleh berbagai faktor risiko → CIN biasanya dimulai sebagai displasia ringan (CIN I) dan mengalami progresi menjadi displasia sedang (CIN II) dan kemudian menjadi displasia berat (CIN III) dengan berjalannya waktu; walaupun demikian, kekecualian telah dilaporkan, beberapa penderita telah mengidap CIN III ketika kondisinya pertama kali ditegakkan diagnosis[6][5].

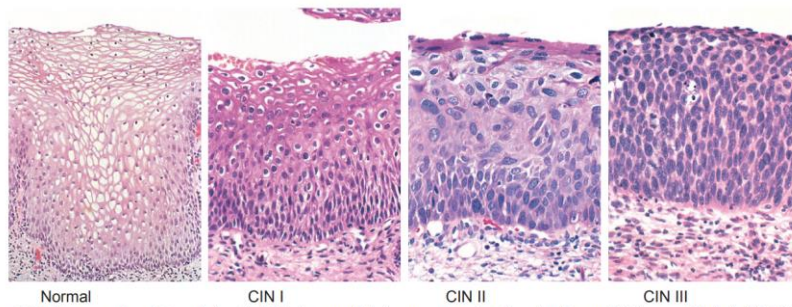
GAMBARAN MAKROSKOPIS



Gambar 18-8 Porsio serviks dikelilingi karsinoma invasif, eksofitik serviks.

Massa tumor irregular, melingkari serviks dan terjadi penetrasi pada stroma di bawahnya membentuk serviks seperti gentong (*barrel cervix*), dan dapat ditetapkan melalui palpasi langsung. Ekstensi ke dalam jaringan lunak parametrium mengakibatkan perlengketan uterus dengan struktur pelvis di sekitarnya.

GAMBARAN MIKROSKOPIS CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA DAN CA SEL SKUAMOSA SERVIKS



Gambar 18-6 Spektrum neoplasma intraepitel serviks (CIN), dengan epitel skuamosa normal untuk perbandingan. CIN I dengan atipia koilositik; CIN II dengan atipia progresif pada seluruh lapisan epitel; dan CIN III (karzinoma in situ) dengan atipia difus dan kehilangan maturasi.

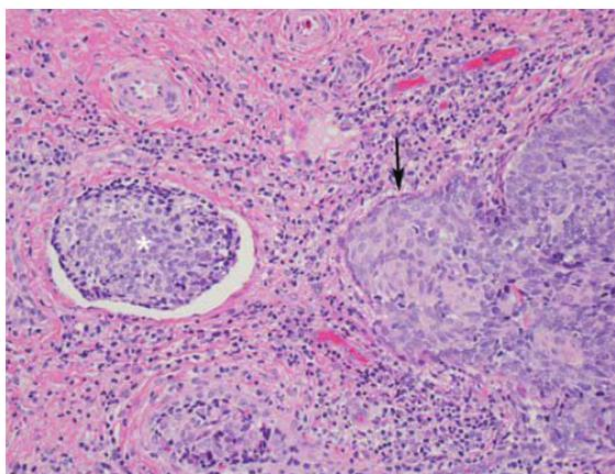
Tabel 1. Klasifikasi lesi prakanker serviks uteri

Klasifikasi (WHO) Deskriptif	Klasifikasi Neoplasia intraepitelial serviks (NIS)
Tidak terklasifikasi	Tidak terklasifikasi
Tidak terklasifikasi	Efek HPV
Displasia ringan	NIS 1
Displasia sedang	NIS 2
Displasia keras	NIS 3
Carcinoma in-situ	NIS 3

Gambaran klasik dari lesi prakanker serviks adalah adanya koilocytosis (adanya perinuclear “halo” di dalam sel skuamosa), sel membesar, nucleus ireguler, banyak mitosis. Berikut ini interpretasi derajat CIN [7]:

1. CIN 1 : low grade, melibatkan dysplasia $< 1/3$ bawah epitel skuamosa
 2. CIN 2 : melibatkan dysplasia $2/3$ bawah epitel skuamosa
 3. CIN 3 : high grade, melibatkan dysplasia hampir seluruh bagian epitel skuamosa
- ➔ Apabila tidak ditatalaksana, maka CIN 2 & 3 akan sangat berisiko menjadi kanker (karzinoma insitu) dan kemudian menembus membrane basal dan menginvasi berbagai organ tubuh (kanker invasive)

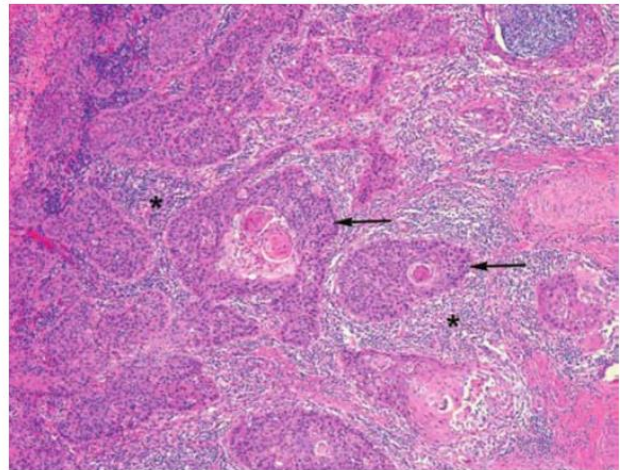
Gambaran Mikroskopis Karzinoma Sel Skuamosa Serviks Berdiferensiasi Buruk [5]



- Tanda panah ➔ menunjukkan adanya invasi stroma
- Tanda bintang putih ➔ invasi kanker ke ruang limfovaskular
- Sel epitel tampak hiperplastik, besar, atipik, pleomorfik, hiperkromatik, dijumpai banyak mitosis

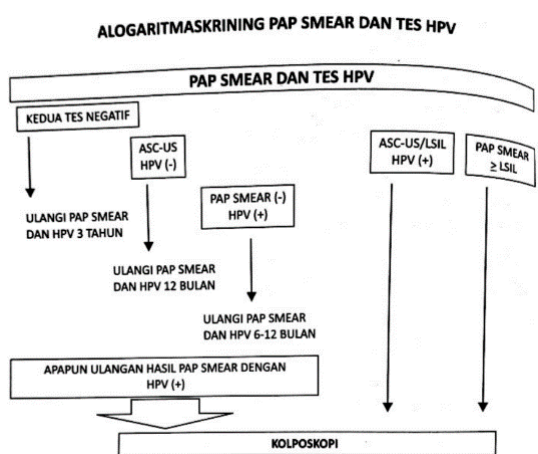
Gambaran Mikroskopis Karsinoma Sel Skuamosa Serviks Invasif [5]

- Tanda panah → pulau-pulau sel skuamosa ganas irregular yang menginvasi stroma serviks
- Tanda bintang hitam → sebaran sel radang limfosit
- Beberapa pulau sel skuamosa yang berdiferensiasi baik terdapat Mutiara tanduk di bagian tengah pulau tumornya



DIAGNOSIS

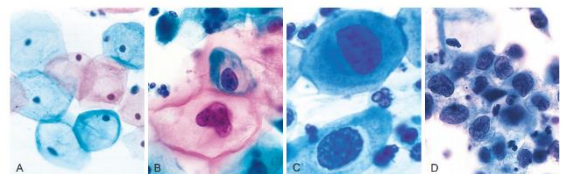
- 1) Anamnesis sesuai dengan gejala klinis dan faktor risiko
- 2) Pemeriksaan Fisik
 - Px genitalis eksterna : tampak ada darah/keputihan keluar dari ostium vagina
 - Px speculum : terlihat portio serviks erosi/perdarahan, adanya ulser, jaringan nekrotik, flour albus dan fluxus
 - Px bimanual : untuk menilai apakah kanker sudah bermetastasis ke uterus (pembesaran uterus, teraba masa di uterus/adneksa)
 - Px KGB : pembesaran KGB inguinal
- 3) Pemeriksaan Penunjang



Pap Smear

Merupakan px sitologi dengan menggunakan sediaan epitel ekto dan endoserviks. Sensitivitas mencapai 90% jika dilakukan tiap tahun, 87% setiap 2 tahun, dan 78% setiap 3 tahun.

Interpretasi dari pap smear didasarkan pada klasifikasi Papaniculau atau klasifikasi Bethesda.



Gambar 18.7 Perangai sitologi neoplasma intraepitel serviks (CIN) pada sediaan hapus Papanicolaou. Epitel skuamosa permukaan berwarna merah atau biru pada persiapan. A, Sel epitel skuamosa ekfoliatif normal. B, CIN I lesi intraepitel skuamosa derajat rendah/low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL). C dan D, CIN II dan CIN III masing-masing, kedua-duanya merupakan lesi intraepitel skuamosa derajat tinggi/high grade squamous intraepithelial lesion (HSIL). Perhatikan pengurangan sitoplasma dan peningkatan rasio inti-sitoplasma ketika derajat lesi meningkat. Pengamatan ini menggambarkan kehilangan progresif dari diferensiasi sel pada permukaan lesi serviks tempat sel mengalami ekfoliasi.
(Sumber: dari Dr. Edmund S. Chan, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

Test DNA HPV : Untuk mendeteksi DNA HPV tipe onkogenik dengan metode hybrid capture-2 (HC-2). Sensitivitasnya tinggi mencapai > 90% untuk mendeteksi Ca Serviks atau CIN .

Kolposkopi : merupakan pemeriksaan standart pada pap smear yang abnormal. Pemeriksaan dilakukan dengan pembesaran, melihat kelainan epitel serviks, pembuluh darah setelah pemberian asam asetat.

Kuretase endoserviks : apabila ditemukan sel kelenjar yang abnormal pada pap smear, kuretase endoserviks sebaiknya disertai dengan kuretase kavum uteri untuk mendiagnoss kelainan sel kelenjar baik pada sel kelenjar di endoserviks/kavum uteri

USG : Agar nampak secara radiografi, biasanya ukuran tumor berkisar pada stadium 1B atau diatasnya

- Gambaran hipoekoik, masa heterogen melibatkan serviks
- Pada USG doppler : adanya peningkatan vaskularisasi
- Ukuran <4cm atau >4cm, invasi tumor parametrium/ke dalam vagina/organ yang berdekatan, adanya hidronefrosis mengarahkan ke tumor stadium IIIB

MRI : Baik untuk menilai tumor primer (ukuran tumor/ca, invasi local, batas tumor, keterlibatan lymph node

CT Scan : CT scan tidak terlalu berguna untuk menilai tumor primer, namun bisa untuk menilai tumor stadium lanjut

- Tumor primer : massa hipodens/isodens karena ada nekrosis, ulserasi, tampak serviks membesar (diameter anteroposterior>6 cm)
- CT scan + kontras → untuk menilai metastasis → gambaran *enhancing*

STAGING

Penegakan stage Ca serviks didasarkan pada pemeriksaan fisik (inspeksi, palpasi), koposkopi kuret endoserviks, histeroskopi, sistoskopi, foto toraks/tulang, CT scan, dan ultrasonografi.

Stage	Characteristics ^a
0	Carcinoma in situ, cervical intraepithelial lesion (CIN) 3
I	Carcinoma is strictly confined to cervix (extension to corpus should be disregarded)
IA	Microscopic lesion, invasion is limited to measured stromal invasion with a maximum depth <5 mm
IA1	Measured invasion of stroma <3 mm in depth
IA2	Measured invasion of stroma ≥3 mm and <5 mm in depth
IB	Clinical lesions confined to the cervix or preclinical lesions greater than IA
IB1	Invasive carcinoma <2 cm in greatest dimension
IB2	Invasive carcinoma ≥2 cm and <4 cm in greatest dimension
IB3	Invasive ≥4 cm in greatest dimension
II	Carcinoma extends beyond uterus but has not extended to pelvic wall; it involves vagina, but not as far as the lower third
IIA	No obvious parametrial invasion
IIA1	Invasive carcinoma <4 cm in size
IIA2	Invasive carcinoma ≥4 cm in size
IIB	Obvious parametrial involvement
III	Carcinoma has extended to the pelvic wall; on rectal examination there is no cancer-free space between tumor and pelvic wall; tumor involves lower third of vagina; all cases with hydronephrosis or nonfunctioning kidney should be included, unless they are known to be due to another cause; involves pelvic and/or para-aortic lymph nodes^b
IIIA	No extension to pelvic wall, but involvement of lower third of vagina
IIIB	Extension to pelvic wall, or hydronephrosis or nonfunctioning kidney due to tumor
IIIC1	Pelvic lymph node metastasis only
IIIC2	Para-aortic lymph node metastasis
IV	Carcinoma has extended beyond true pelvis or has clinically involved mucosa of bladder or rectum
IVA	Spread of growth to adjacent pelvic organs
IVB	Spread to distant organs

FIGO = International Federation of Obstetricians and Gynecologists.
^aHistology and imaging can supplement clinical findings in all stages with respect to tumor size and extent.
^bAdding documentation of p (pathology) and r (imaging) to indicate method of stage assignment to stage IIIC. The type of imaging modality or pathologic technique should be noted.

TATALAKSANA

Cancer Stage	Treatment
IA1 ^c	Simple hysterectomy preferred if childbearing completed or Cervical conization
IA1 ^c (with LVSI)	Modified radical hysterectomy + PLND (consider SNLB) or Radical trachelectomy + PLND (consider SNLB) for selected patients desiring fertility
IA2 ^{b,c}	Radical hysterectomy + PLND (consider SNLB) or Radical trachelectomy + PLND (consider SNLB) for selected patients desiring fertility
IB1 ^b to IIA1	Radical hysterectomy + PLND (consider SNLB if tumor <2 cm) or Radical trachelectomy + PLND for selected patients desiring fertility or Chemoradiation
Bulky IB3 to IIA2	Chemoradiation
IIB to IVA	Chemoradiation or Rarely pelvic exenteration ^d
IVB	Palliative chemotherapy and/or Palliative radiotherapy OR Supportive care (hospice)

^aFor individual patients, recommendations for treatment can vary, depending on the clinical circumstances.
^bSome institutions perform modified (type II) radical hysterectomy + PLND for stage IA2 lesions and smaller stage IB tumors.
^cIntracavitary brachytherapy may be selected for nonsurgical candidates.
^dA patient with stage IVA lesion with a fistula may be a candidate for a pelvic exenteration.
 PLND = pelvic lymphadenectomy; SNLB = sentinel lymph node biopsy.

- **Pembedahan** : untuk kasus CIN 1,2, atau 3 pasien muda yang masih ingin memiliki keturunan
- **Histeroktomiradikal** : stadium IA, IIB, IIA dengan garis tumor tidak > 3-4 cm tanpa kontraindikasi operasi (usia tua, obesitas)

- **Radioterapi** : stadium IA, IIB, IIA yang masih operable/tidak resektabel karena tumor besar serta stadium IIB, IIIA, IIIB, radioterapi kuratif juga dilakukan bagi pasien dengan kontraindikasi pembedahan

PROGNOSIS

Survival Rate dalam 5 tahun pasien dengan Ca serviks berdasarkan stadium [5]

IA → 100%	IIB → 44%
IB → 88%	III → 18 – 39%
IIA → 68%	IV A → 18 - 34%

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Andrijono, *Kanker Serviks*, 6th ed. Jakarta: Divisi Onkologi, Departemen Obstetri Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2019.
- [2] C. R. B. Beckmann and American College of Obstetricians and Gynecologists, *Beckmann and Ling's Obstetric Gynecology*, 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2019.
- [3] R. Drake, A. W. Vogl, and A. Mitchell, *Gray Dasar-Dasar Anatomi*, 1st ed. Jakarta: Elsevier, 2013.
- [4] A. L. Mescher, *Histologi Dasar Junqueira : teks & atlas*, 12th ed. Jakarta: EGC Penerbit Buku Kedokteran, 2011.
- [5] B. Hoffman, J. Schorge, K. Bradshaw, L. Halvorson, J. Schaffer, and M. Corton, *Williams Gynecology*, 4th ed. United States: McGraw-Hill Education, 2020.
- [6] K. V, A. A, A. J, and R. SL, *Robbins basic pathology*, 9th ed. Philadelphia: Elsevier, 2012.
- [7] V. Mello and R. K. Sundstrom, "Cancer, Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN)," *StatPearls*, Aug. 12, 2019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31335091> (accessed Jun. 16, 2021).