

CERVIX CARCINOMA: PATHOLOGICAL ASPECTEva Pravitasari Nefertiti^{*)}^{*)} Lecturer of Department of Pathology, Faculty of Medicine, Hang Tuah University**ABSTRACT**

Cervix carcinoma is a malignancy at squamocolumnar junction, in the border between ecto and endo cervix. Lesion at this site is frequently correlated with chronic inflammatory of the cervix, displasia, and in situ carcinoma. In Indonesia, cervix carcinoma is the most common malignancy in women. At Obstetrics and Gynecology Department of RSCM during 1986-1990 period, 2360 gynocology carcinoma were found, and 1821 (77,2%) cases of them were cervix carcinoma.

The diagnosis was made based on cytology, colposcopy, biopsy, endocervix curettage and conitation. Papanicolaou test is a useful in detecting early stage of cervix carcinoma up to 90% accuracy. The specimen for paps smear is secrets of the vagina, cervix, endocervix, endometrium, and posterior fornix.

key words : cervix carcinoma, cytology, papsmear

PENDAHULUAN

Di Indonesia hingga saat ini kanker serviks masih menduduki tempat pertama dalam urutan penyakit keganasan pada perempuan. Departemen Kesehatan RI menyebutkan sebanyak 26.169 perempuan di Indonesia terkena kanker serviks, dengan kisaran usia 45 sampai dengan 54 tahun, mendominasi penderitanya. Dari jumlah 26 ribu perempuan itu, sebanyak 8.451 orang merupakan kalangan umur 45 – 54 tahun dengan persentase 32,29 %. Perempuan berusia 35 – 44 tahun dengan jumlah mencapai 8.216 orang dengan persentase 31,40 %.

Berdasarkan kajian Asep pada tahun 2012, diketahui bahwa penderita kanker serviks uteri pada kalangan perempuan usia 55 – 64 tahun berjumlah 4.310 orang dengan persentase 16,47%. Kalangan perempuan usia 25 – 34 tahun dengan jumlah sekitar 2.945 orang dan persentase sekitar 11,25%. Kanker serviks juga mengenai

para perempuan 65 – 74 tahun dengan persentase 5,06% dan kalangan perempuan usia berusia diatas 75 tahun dengan persentase sekitar 1,83% dengan jumlah sekitar 478 orang. Sisanya kalangan perempuan berusia 15 – 24 tahun dengan persentase 0,7 – 0,67%.

Menurut Kartika dalam tahun 2013, di Indonesia, kanker leher rahim atau kanker serviks merupakan jenis kanker terbanyak kedua setelah kanker payudara. Di Indonesia kasus baru kanker serviks ditemukan 40 – 45 kasus perhari. Diperkirakan setiap satu jam, seorang perempuan meninggal karena kanker serviks. Artinya dalam waktu sehari semalam atau 24 jam, terjadi kematian sebanyak 24 orang perempuan. Perempuan Indonesia sangat tinggi resikonya terkena kanker serviks. Berdasarkan Yayasan Kanker Indonesia, 52 juta perempuan Indonesia beresiko terkena kanker serviks, sementara 36 persen perempuan dari seluruh penderita kanker adalah pasien kanker serviks.

Fathoni pada tahun 2013 menyatakan bahwa Jawa Timur merupakan salah satu provinsi di Indonesia yang mempunyai jumlah kasus kanker serviks yang sangat tinggi. Sebanyak 11,25 persen perempuan di Jawa Timur menderita kanker serviks. Berdasarkan data Dinas Kesehatan Jawa Timur, kasus kanker serviks terjadi di 29 kabupaten dan 8 kota di Jawa Timur pada tahun 2011 dengan jumlah total 1844 kasus.

Di Bagian Obstetri dan Ginekologi RSCM selama tahun 1986-1990 di peroleh penderita kanker ginekologik sebanyak 2360 kasus dan kanker serviks merupakan kanker terbanyak yaitu 77.2% atau 1821 kasus.⁽¹⁾ Dengan kemajuan pelayanan kesehatan di Indonesia semakin baik, khusunya dalam bidang Ginekologi, dalam kurun waktu 10-20 tahun, jumlah kematian akibat kanker serviks cenderung menurun, hal ini karena kesadaran penderita dan pemeriksaan sitologi serviks yang makin meluas. Mereka menyadari bahwa kontrol pap smear berguna untuk mendeteksi secara dini kanker serviks.^(2,3)

Kegunaan diagnostik sitologi apusan PAP:

1. Evaluasi sitohormonal.
2. Mendiagnosis peradangan pada vagina dan serviks.
3. Identifikasi organisme penyebab peradangan.
4. Mendiagnosis kelainan prakanker dan kanker serviks dini maupun lanjut.
5. Memantau hasil terapi seperti pada kasus infertilitas.⁽⁴⁾

Makalah ini bertujuan agar kita dapat melaksanakan skrining yang mempunyai cakupan luas, serta memungkinkan bermanfaat menghentikan perkembangan menjadi kanker serviks uteri.

ETIOLOGI

Sebab langsung dari kanker serviks belum diketahui secara pasti. Kelompok yang termasuk risiko tinggi yaitu :

1. Insiden lebih tinggi pada mereka yang kawin.
2. Koitus pertama pada usia amat muda (<1 tahun).
3. Meningkatnya paritas.
4. Sosial ekonomi rendah.
5. Aktifitas seksual yang sering berganti-ganti pasangan.
6. Sering pada perempuan yang mengalami infeksi virus HPV (Human Papilloma Virus) tipe 16 atau 18.
7. Kebiasaan merokok.^(5,6)

PATOLOGI

Kanker serviks timbul di batas antara epitel yang melapisi ektoserviks (portio) dan endoserviks kanalis serviks yang di sebut Squamo-Columnar- Junction (SCJ)

lesi di daerah ini sering dihubungkan dengan adanya servisitas menahun, displasia berat dan kanker in situ (KIS). Proses keganasan dapat menembus membrana basal dari epitel dan menginasi stroma serviks. Kalau invasi kurang dari 5

mm di sebut mikro-invasi, sedang bila invasi lebih dari 3 mm tapi kurang dari 5 mm dan secara makroskopik tak terlihat di sebut Kanker invasi occult.

Pada perempuan muda SCJ ini berada di luar ostium uteri eksternum, sedang pada perempuan berumur 35 tahun, SCJ berada di dalam kanalis serviks. Maka untuk melakukan pap-smear yang efektif, dapat mengusap zone transformasi, harus dikerjakan dengan skraper dari Ayre atau Cytobrush.⁽¹⁻⁴⁾

Tumor dapat tumbuh :

1. Eksositik mulai dari SCJ kearah lumen vagina sebagai masa proliteratif yang mengalami infeksi sekunder dan nekrosis.
2. Endofitik, mulai dari SCJ tumbuh kedalam stroma serviks dan cenderung untuk mengadakan infiltrasi menjadi ulkus.
3. Ulseratif mulai dari SCJ dan cenderung merusak struktur jaringan serviks menjadi ulkus yang luas.⁽⁵⁾

PATOGENESIS

Dari penelitian prospektif di dapat kesan bahwa kanker serviks jenis skuamosa bermula sebagai keadaan yang di sebut displasia.

Displasia mencakup berbagai lesi epitel yang secara sitologik dan histologik berbeda dari epitel normal, tetapi belum mempunyai kriteria keganasan.

Displasia di bagi menjadi 3 tingkatan :

1. Displasia ringan, bila kelainan dari epitel terbatas pada lapisan basal.
2. Displasia sedang, bila lesi melebihi $\frac{1}{2}$ dari lapisan epitel.
3. Displasia berat, bila seluruh lapisan epitel sudah terkena.^(5,9)

Karena displasia berat sukar dibedakan dengan kanker in-situ (KIS), Richart mengusulkan pemakaian istilah Cervical-Intra epithelial Neoplasia (CIN) atau Neoplasia Intra epitel Serviks (NIS) dan di bagi menjadi:

1. NIS I : untuk displasia ringan.
2. NIS II : untuk displasia sedang.
3. NIS III : untuk displasia berat dan KIS.^(3,6)

NIS atau CIN ialah gangguan diterensiasi sel pada lapisan epitel skuamosa serviks, dan mempunyai potensi menjadi kanker invasif. Dengan menemukan NIS dan mengobatinya maka dapat di cegah timbulnya kanker serviks invasif. Menurut Dexeus dkk, perkembangan kanker serviks sangat bervariasi, waktu yang diperlukan oleh penderita displasia untuk menjadi KIS :⁽¹⁾

Tingkat displasia	Waktu dalam bulan
Sangat ringan	85 (\pm 7 tahun)
Ringan	58 (\pm 5 tahun)
Sedang	38 (\pm 3 tahun)
Berat	12 (\pm 1 tahun)
Sedang dari KIS menjadi invasif memerlukan waktu 3-20 tahun	

DIAGNOSIS

Sitologi

Tes Pap (Tes *Papanicolaou*) sangat bermanfaat untuk mendeteksi lesi secara dini, yaitu sejak dalam tingkat displasia dan KIS. Ketelitian melebihi 90% bila dilakukan dengan baik, secara pemeriksaan yang teliti.

The American Cancer Society menyarankan pemeriksaan ini dilakukan rutin pada perempuan yang tidak menunjukkan gejala, sejak umur 20 tahun atau lebih atau kurang dari 20 tahun bila secara seksual ia sudah aktif. Pemeriksaan dilakukan setiap tahun 2 kali berturut-turut dan bila negatif, maka pemeriksaan berikutnya paling sedikit setiap 3 tahun - berumur 65 tahun.

Bila hasil pemeriksaan menunjukkan atipia atau displasia ringan maka pemeriksaan di ulang sesudah 2 minggu agar disfoliasi sel cukup representatif. Bila

hasilnya sama, pasien di awasi secara ketat dan tes Pap di ulang setiap 6 bulan. Kalau sitologi menunjukkan displasia atau keganasan, maka dilakukan biopsi terarah dan sebaiknya dilakukan juga kuretase endoserviks.

Kolposkopi

Hampir semua NIS terjadi pada daerah transformasi, yaitu daerah yang terjadi akibat proses metaplasia. Daerah ini seluruhnya dapat dilihat dengan alat kolposkop, sehingga biopsi dapat dilakukan lebih terarah.

Biopsi

Biopsi dilakukan pada daerah yang abnormal jika sambungan skuamo kolumnar (SSK) terlihat seluruhnya dengan kolposkopi, atau pada daerah yang tidak terwarnai oleh larutan Lugol-Yodium 5% (Tes Schiller).

Jika SSK tidak terlihat seluruhnya, maka contoh jaringan diambil secara konisasi. Biopsi harus dilakukan dengan tepat dan alat biopsi harus tajam, sehingga tidak merusak epitel.

Kuretase endoserviks

Kuretase endoserviks harus dilakukan setelah tindakan biopsi terarah, kecuali pada perempuan hamil. Walaupun kuretase kurang akurat untuk menilai derajat invasif, namun tindakan ini dapat memperkecil kemungkinan adanya kanker invasif, khususnya bila lesi berada di kanalis serviksalis.

Konisasi

Untuk tujuan diagnostik maka tindakan konisasi harus selalu dilanjutkan dengan kuretase. Batas jaringan yang dikeluarkan berdasarkan atas pemeriksaan kolposkopi dan / atau hasil pewarnaan Lugol – Yodium 5%.

Konifikasi dilakukan bila :

1. Proses di curigai ada di endoserviks.
2. Lesi tidak tampak seluruhnya dengan kolposkopi.
3. Diagnosis mikro-invasif ditegakkan hanya dari biopsi.
4. Ada kesenjangan antara hasil sitologik dan histologik.
5. Pasien sukar di follow-up secara terus-menerus.^(7.10.11)

Perubahan kearah abnormal

Pada peralihan terdapat sel-sel yang mempunyai kecenderungan besar untuk mengalami perubahan kearah abnormal. Hal ini disebabkan oleh sifat sel-sel tersebut yang membelah diri sepanjang masa dan dalam waktu cepat. Dalam proses kehidupan normal sel pada daerah peralihan agaknya rentan terhadap rangsangan dari zat biologik, kimiawi atau virus yang dapat menyebabkan perubahan abnormal, zat-zat itu disebut sebagai mutagenik.

Lapisan skuamosa terdiri dari beberapa lapis sel dan pada bagian dasar dari lapisan ini, terdiri dari sel-sel muda yang mempunyai inti sel. Dalam keadaan normal sel-sel ini akan beranjak kelapisan berikutnya, dan inti sel secara bertahap akan mengecil. Semakin matang sel tersebut, maka semakin dekat ke permukaan. Sel yang terletak pada permukaan akan terkelupas (eksfoliasi), kemudian sel yang lebih muda akan mengantikannya.

Jika terdapat perubahan ke arah abnormal, maka akan terjadi gangguan proses pematangan sel dan lapisan sel muda atau sel yang belum matang (imatur) akan bertambah sel ini mempunyai inti yang besar. Pola dari gangguan perkembangan sel ini disebut sebagai displasia/neoplasia intra epitelial serviks (NIS). Sel yang abnormal juga mempunyai kecenderungan untuk terkelupas seperti sel normal dan dapat di lihat dengan mikroskop.

Bahan pemeriksaan apusan PAP

Bahan pemeriksaan apusan Pap, terdiri atas sekret vagina, sekrel endometrial dan forniks posterior. Setiap sekret mempunyai manfaat penggunaan yang khas, di mana untuk pemeriksaan tertentu sediaan apusan Pap yang di baca harus berasal dari lokasi tertentu pula, oleh sebab itu pengambilan sediaan harus disesuaikan dengan tujuan pemeriksaan yang di inginkan oleh Obstetri dan Ginekologi.

1. Sekret vagina

Di ambil dengan mengapus dinding lateral vagina seperti bagian atas.

Kegunaan :

1. Untuk interpretasi status hormonal, menentukan ada tidaknya ovulasi dengan pemeriksaan serial sitohormonal.
2. Menentukan maturitas suatu kehamilan.

2. Sekret serviks (ekso serviks)

Di ambil dengan mengapus seluruh permukaan porsio serviks sekitar Orificium Eksternum (OUE)

Kegunaan :

1. Menentukan penyebab infeksi serviks.
2. Untuk diagnosis dan deteksi dini lesi perkanker (displasia) dan kanker serviks.

3. Sekret Endoserviks

Di ambil dengan mengapus permukaan mukosa endoserviks dan daerah squamo columnarjunction.

Kegunaan :

- Mendiagnosis dan deteksi lesi dini prakanker (displasia) dan kanker serviks dan diagnosis penyakit infeksi yang terdapat di dalam endoserviks.

4. Sekret Endometrial

Sekret di ambil dengan menghapus permukaan mukosa endometrium.

Kegunaan :

- Untuk interpretasi sitohormonal, diagnosis penyakit infeksi dan tumor ganas.

5. Sekret Forniks posterior

Sekret forniks posterior saat ini masih sering digunakan untuk mendeteksi adanya kanker endometrium. Sekret di ambil dengan cara aspirasi, dengan pipet panjang terbuat dari plastik dihubungkan dengan pompa karet. Sekret dapat pula di ambil dengan spatula Ayre.

Syarat-syarat pengambilan bahan pemeriksaan apusan Pap.

Untuk deteksi dan diagnosis lesi prakanker dan kanker serviks supaya menghasilkan interpretasi yang akurat sebagai berikut :

1. Bahan pemeriksaan harus berasal dari porsio serviks (sediaan serviks) dan mukosa endoserviks (sediaan endoserviks).
2. Pengambilan dapat dilakukan setiap waktu di luar masa haid yaitu sesudah siklus haid ke 7 sampai premenstruasi.
3. Bila penderita mengalami gejala perdarahan di luar masa haid dan dicurigai disebabkan oleh kanker serviks, maka sediaan apusan Pap harus di buat saat itu walaupun ada perdarahan.

Sediaan endoserviks di sebut representatif bila terkandung minimal 50 sel endoserviks. Untuk bisa mendapatkan sediaan endoserviks yang representatif harus digunakan alai Cylobrush, karena 96% sekret endoserviks yang di ambil dengan Cytobrush mengandung lebih dari 50 sel endoserviks.

Hal yang tak kalah pentingnya yaitu pemakaian bahan pencuci vagina (douche), deodorant vagina, krim atau busa spermisida, obat-obatan dalam vagina sebaiknya dihindarkan sebelum pengambilan tes pap.

Sediaan yang tidak memuaskan meliputi keadaan berikut :

- Tidak didapatkannya sel endoserviks.
- Sel sedikit dan sukar di interpretasikan.
- Kejelasan sel dikaburkan oleh adanya darah.
- Kejelasan sel dikaburkan adanya perubahan oleh sel radang.

Jika terdapat infeksi harus segera di obati. Jika diperlukan, tes Pap ulangan dapat dilakukan paling cepat 2 minggu setelah pengobatan.^(7,8)

Ketepatan suatu laporan hasil tes Pap amat dipengaruhi oleh beberapa faktor :

- Keterampilan dan pengambil sediaan apus leher rahim.
- Keterampilan pengamat sediaan di Laboratorium sitologi.
- Kontrol kualitas dari laboratorium sitologi mulai dari latihan pekerja yang memadai sampai dengan penilaian ulang sediaan yang memadai.
- Kondisi alami dari penampilan sel pada saat pengambilan yang lebih bersifat biologik.

Diagnosis pasti suatu kelainan prakanker jangan hanya berpegang pada hasil tes Pap saja, masih diperlukan pengamatan lanjut. Pengamatan lanjut di sini adalah pemeriksaan kolposkopi. Mungkin dilanjutkan dengan biopsi kapan perlu dengan biopsi kerucut.^(10,12-14)

Kriteria keganasan :

1. Hiperkromasia.

Inti biasanya tercatat lebih kuat dari pada normal dan lebih gelap.

2. Distribusi yang tidak normal dari kromatin.

Di dalam inti, kromatin granuler, kasar tersebar tak merata dalam bentuk kelompok dengan ukuran dan bentuk yang tidak teratur.

3. Ketidak rataan tepi inti.

Tepi inti menebal, tidak merata, lingkaran inti tak teratur, membentuk sudut melekuk, melipat, berlobus, inti bervariasi dalam bentuknya.

4. `Inti membesar.

Inti sel ganas biasanya lebih besar dari pada normal.

5. Rasio inti : sitoplasma meningkat

6. Anak inti.

Anak inti membesar, tak teratur, atau anak inti yang banyak.

7. Karakteristik sitoplasma yang abnormal.
Bentuk susunan, struktur abnormal dan terdapatnya keratin.
8. Hubungan yang tak normal antara sel-sel.
Hilangnya polaritas, pengelompokan yang tidak normal dari sel-sel.⁽¹⁴⁾

Cara mengirim sediaan apusan Pap

Untuk mengirim sediaan apusan Pap ke Laboratorium Sitologi dapat dilakukan dengan 2 cara :

- Sediaan di kirim oleh kurir / penderita datang sendiri.

- a. Dalam keadaan kering.

Untuk ini fiksasi yang dilakukan dengan hair spray.

Sediaan di kirim dalam amplop biasa, bersama formulir permintaan yang sudah di isi.

- b. Dalam keadaan basah.

Untuk ini fiksasi dilakukan dengan cairan alkohol 95% dan sediaan di kirim ke laboratorium dengan botol berisi cairan fiksasinya. Forum permintaan di kirim terpisah dalam amplop.

- Sediaan di kirim melalui pos

Untuk mengirim melalui pos sediaan harus difiksasi kering dengan hair spray, kemudian di kemas dalam kotak karton / plastik supaya tidak pecah, kemudian kotak dimasukkan ke amplop yang tebal. Hal ini biasanya dilakukan bila di suatu kota tidak ada laboratorium sitologi yang berada kota lain. Cara ini cukup praktis dan jawabannya di kirim melalui pos pula.

Gambaran histologik pada displasia ringan.

- Displasia ringan gambaran histologik epitel mirip dengan epitel skuamus yang normal.
- Inti yang atipik dengan hiperkromasi, bentuk dan ukuran yang tak teratur, tampak besar, terdapat variasi antara masing-masing inti, sering ada inti ganda.
- Sitoplasma dengan maturasi normal, sel skuamosa yang besar, rasio inti :
- Sitoplasma rendah.

Gambaran histologik pada displasia sedang

- Kecendrungan untuk maturasi berkurang.
- Lapisan basal tampak melebar sampai setengah tebal epitel.
- Sel lebih tersusun tegak lurus dari pada pipih.
- Rasio inti : sitoplasma lebih tinggi (kunci diagnostik).
- Sitoplasma dapat bermacam bentuk dan sel dapat bervariasi dalam ukuran dan bentuknya.

Gambaran histologik pada displasia berat

- Lapisan basal menebal sampai setengah dari epitel, mitosis ditemukan sampai dekat permukaan
- Maturasi sangat tidak sempurna
- Rasio inti : sitoplasma cukup tinggi.
- Sel-sel displasia berat mirip dengan CIS, hanya dengan sedikit lebih banyak sitoplasma.

Bila dalam satu smear di samping displasia ringan ditemukan juga displasia berat atau CIS maka diagnosis yang di buat adalah CIS.⁽¹⁴⁾

KESIMPULAN

1. Kanker serviks di Indonesia masih menduduki tempat pertama dalam urutan keganasan pada perempuan.
2. Pemeriksaan pap smear berguna untuk deteksi secara dini kanker serviks.
3. Perlunya ketrampilan pengambilan bahan dan pengamat sediaan untuk menghasilkan hasil yang akurat dari suatu pemeriksaan Pap smear.

References

1. Aziz MF, Ketahanan Hidup Penderita Kanker Serviks Uteri Di RSCM, Jakarta, MOGI, vol 21, No. 3 1997, hal 182-183.
2. Sianturi MHR, Pap Tes : Masihkan Berperan Dalam Deteksi Dini Kanker Serviks. Majalah Kedokteran Indonesia, 1991, 41, hal 240-242.
3. Sutoto Strategi Skrining Neoplasia Intraepitelial Serviks, KOGI X, Padang, 1996.
4. Lestadi Yulizar, Penuntun Diagnostik Praktis, Sitologi Hormonal Apusan Pap, Bagian Sitologi Departemen Patologi Anatomi, RSPAD Gatot Subroto, Jakarta, 1995, hal 4-6.
5. Mardjikoen. P, Kanker Serviks Uteri, Ilmu Kandungan, edisi kedua, Yang Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, Jakarta, 1994, hal 380-388.
6. Hatch Kenneth, Cervical And Vaginal Cancer, Novak's Gynecology, Twelfth edition, William & Wilkins Company, 1996, p 1111-1122.
7. Aziz MF, Manual Prakanker Dan Kanker Serviks Uteri, Bagian Obstetri dan Ginekologi FKUI, Jakarta, 1985, hal 8-13.
8. Sianturi MHR, Jika Hasil Tes Pap Tidak Normal, Bagian Obsetetri dan Ginekologi FKUI, Jakarta, 1992. hal 3-27.
9. Burke. L, Cervical Intraepithelial Neoplasia, Colposcopy Text And Atlas, Norwalk, Appleton & Lange, 1991. p 83-99.
10. Coupez. F, Surgical And Destructive Treatment Of CIN, Reasons For The Choice Of Treatment, J Of Exp & Clin Cancer Research, 1990, 9, p,237-238.
11. Krumholz. B, The Modern Management Of The Abnormal Cervical Smear. Simposium deteksi Dini dan Penanganan Kanker ginekologi Masa Kini, Jakarta, 1992, hal 7-13.
12. Adiyono, Pengelolaan Praktis Neoplasia Intraepitelial Serviks, KOGI X, Padang, 1996.
13. Bouchard. C, Colposcopy In The Diagnosis And Management Of Cervical Intraepithelial Lesion, Cytopathology Of The Uterine Cervix, Chicago, American Society Of Clinical Pathologists, 1991, p 193-204.
14. Lestadi Yulizar, Sitologi Eksfoliatif, Buku Panduan Penuntun Skriner, Bagian Obstetri dan Ginekologi Sub Bagian Sito.