

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Serviks Uteri

2.1.1 Anatomi Serviks

Uterus terbagi menjadi dua bagian primer yaitu corpus dan serviks. *Corpus uteri* membentuk dua pertiga superior organ, mencakup fundus uteri, bagian bundar yang terletak pada atas *ostium tuba uterine*. Dinding *corpus uteri* terbagi menjadi beberapa bagian yaitu *perimetrium*, *miometrium*, *endometrium* (L. Moore et al, 2013). Serviks merupakan bagian paling bawah dari uterus, berbentuk silinder dan berhubungan dengan vagina. Kanker serviks artinya keganasan yang terjadi pada bagian serviks yang ditimbulkan oleh infeksi HPV kelompok onkogenik risiko tinggi; khususnya pada tipe HPV 16 serta 18 dan filogeniknya. Kanker serviks merupakan tipe epithelial yang terdiri atas tipe histopatologi *squamous cell carcinoma* serta *adenocarcinoma* dengan jumlah sekitar 95%. (PNPK HOGI 2018)

Cervix uteri merupakan 1/3 inferior uterus yang cukup sempit, silindris, panjang kira-kira 2,5 cm pada wanita dewasa yang belum mengalami proses kehamilan. *Cervix uteri* terbagi menjadi dua bagian yaitu pars supravaginalis yang terletak diantara isthmus dan vagina, dan pars vaginalis, yang menonjol pada bagian vagina. Pars vaginalis dengan bentuk bundar mengelilingi ostium uteri dan namun pars vaginalis ruang sempit *fornix vaginae*. Pars supravaginalis dipisahkan dari bagian vesical pada anterior jaringan ikat longgar lalu dari

bagian rektum pada posterior oleh *ekskavasio rectrouterina* (L.Moore et al,2013)

2.1.2 Histologi Serviks

Serviks merupakan bagian bawah uterus yang silindris, dan struktur histologisnya berbeda jika dibandingkan dengan bagian lain uterus. Lapisan mukosa endoserviks merupakan *simple columnar epithelium* dan mengeluarkan mukus pada lamria propria yang tebal. Ketika perempuan baru lahir, tautskuumoklounnar memiliki lokasi pada eksoserviks epithelium columnar (Mescher, 2011).

Seiring dengan berjalannya waktu, *epithelium columnar* yang menghasilkan mukus di endoserviks bertemu dengan dengan *squamous epithelium* yang melapisi eksoserviksorifisium eksternal; oleh karena itu semua bagian serviks yang telah terpajan selanjutnya dilapisi oleh *squamous epithelium*. Namun pada sebagian kasus pada saat wanita telah mencapai usia muda, yang selanjutnya terjadi adalah pertumbuhan kebawah dibawah orisfisium eksoserviks proses ini disebabkan adanya ektropion, yang selanjutnya terjadi adalah taut skuamokolumnar berpindah lokasi pada bagian bawah eksoserviks. *epithelium columnar* yang menghasilkan mukus yang telah terpajan ini memiliki warna kemerahan dan basah proses ini disebut erosi serviks. Namun proses ini seharusnya tidak boleh disebut sebagai erosi sebab yang sebenarnya terjadi merupakan akibat perubahan normal pada perempuan dewasa.

Proses pembentukan ulang berlanjut sampai proses regenerasi *squamous epithelium* dan *epithelium columnar*. Lokasi terjadinya proses tersebut adalah zona transformasi (Underwood, 1999; Kumar et al, 2007).

Terdapat ostium eksternum pada regio serviks lokasi endoservikalis membuka ke arah dalam vagina yang menonjol ke dalam bagian atas vagina dan memiliki *epithelium columnar* (Mescher, 2011; Kumar et al,2007).

Pada lapisan tengah serviks yang lebih dalam mempunyai sedikit otot polos dan terutama terdiri atas jaringan ikat padat. Banyak limfosit dan leukosit lain memasuki bagian epitel berlapis untuk menjadikan pertahanan imun serviks menjadi kuat untuk melawan mikroorganisme yang merugikan dengan melalui stroma. Proses ini membuat serviks memiliki fungsi sebagai pelindung saat proses masuknya udara dan mikroflora saluran vagina normal (Mescher, 2011; Kumar et al, 2007)

Mukosa endoserviks memiliki banyak kandungan kelenjar serviks yang menghasilkan mukus dan sering melebar. Ketika wanita mengalami siklus menstruasi terdapat perubahan hormonal hal ini menyebabkan terjadinya pembengkakan secara berulang pada mukosa dan memiliki pengaruh terhadap aktivitas kelenjar serviks. Pada saat pembuahan dan kehamilan awal sekret serviks memiliki peran penting yaitu membantu pergerakan sel sperma menjadi lebih mudah melalui uterus karena pada saat terjadi proses ovulasi, pengeluaran mukus telah mencapai jumlah maksimum dengan memiliki konsistensi encer. Ketika kadar progesteron meningkat dan menjadi tinggi hal ini menyebabkan pengeluaran mucus dengan konsistensi kental dan mempersulit pergerakan sperma dalam korpus uteri ketika terjadi fase luteal. Kelenjar serviks berproliferasi dan menyekresi mukus kental untuk membuat sumbatan di kanalis endoservikalis pada masa kehamilan (Mescher, 2011)

2.2 Kanker Serviks

2.2.1 Definisi Kanker Serviks

Kanker serviks ialah bentuk keganasan berasal dari serviks. Serviks ialah sepertiga bagian bawah uterus, berbentuk silindris, menonjol serta terhubung dengan bagian vagina melalui ostium uteri eksternum (Kemenkes,2016)

Kementerian kesehatan RI membagi kanker serviks menjadi beberapa kelompok misalnya sesuai dengan tipe histologik dan derajat histopatologik. Jenis kanker serviks sesuai tipe histopatologik diantaranya *neoplasia intraepitelial cervical grade III, squamous cell carcinoma in situ, squamous cell carcinoma keratinizing, squamous cell carcinoma non-keratinizing, verrucosa, adenocarcinoma in situ, adenocarcinoma endocervical type, adenocarcinoma endometrioid, adenocarcinoma clear cell, adenosquamous cell carcinoma, adenoid cystic carcinoma, small cell cancer, undiferensiasi carcinoma.* (Kemenkes 2016)

2.2.2 Epidemiologi Kanker Serviks

Pada tahun 2010 perkiraan angka kejadian dari kanker serviks sebanyak 454.000 kasus. Data ini berdasarkan pada registrasi kanker berdasarkan pada kategori populasi, registrasi data vital, dan data otopsi ekspresi berasal dari 187 negara dimulai pada tahun 1980 sampai 2010. Pada awalnya terdapat 378.000 kasus di tahun 1980 selanjutnya kejadian kanker serviks mengalami peningkatan sebesar 3.1% setiap tahun. Sekitar 200.000 kematian berhubungan dengan kanker serviks, lalu sebesar 46.000 diantaranya terjadi pada wanita usia 15-49 tahun yang tinggal di negara berkembang.

Kanker serviks memiliki peringkat ke-7 secara global berdasarkan pada segi jumlah kejadian (peringkat ke-6 pada negara berkembang) serta peringkat ke-8 menjadi penyebab kematian (menyebabkan kontribusi sebesar 3,2% mortalitas, memiliki persamaan jika dibandingkan dengan angka mortalitas dampak leukemia). Kanker serviks memiliki peringkat paling tinggi di negara berkembang, lalu memiliki peringkat ke-10 pada negara maju atau urutan ke-5 secara dunia. Kanker serviks memiliki peringkat ke-2 berdasarkan 10 jenis kanker terbanyak dari data yang berasal Patologi Anatomi tahun 2010 dengan insidens sebanyak 12,7% (GLOBOCAN, 2012).

Menurut pendapat dari Departemen Kesehatan RI waktu ini, jumlah perempuan yang terdaftar sebagai pasien kanker serviks sebanyak 90-100 kasus setiap 100.000 penduduk lalu setiap tahun terjadi 40 ribu perkara kanker serviks. kejadian kanker serviks akan sangat mengganggu hidup bagi penderita dan keluarga serta pula akan sangat mengganggu sektor pembiayaan kesehatan oleh pemerintah, karena itu peningkatan upaya untuk menurunkan kejadian kanker serviks, terutama pada bagian pencegahan serta deteksi dini sangat dibutuhkan oleh setiap orang.

2.2.3 Etiologi dan Faktor Risiko Kanker Serviks

HPV yang memiliki tipe onkogenik diyakini merupakan faktor yang paling penting pada perkembangan neoplasma serviks, dan dapat ditemukan pada 99,7% kasus kanker serviks. langkah utama perkembangan kanker serviks:

- 1) Infeksi HPV onkogenik di epitel terdapat 4 metaplasia dari zona transformasi serviks.
- 2) Infeksi HPV persisten
- 3) Proses perkembangan klon sel epitel dari infeksi virus persisten menuju pra kanker.
- 4) HPV genital sangatlah umum , tak menimbulkan gejala serta seringkali terjadi walau kanker serviks yang terjadi akibatnya hanya terjadi pada sebagian kecil wanita.

Diperkirakan jika 75-80% wanita yang aktif melakukan hubungan seksual pada waktun selanjutnya menderita infeksi HPV sebelum usia 50 tahun. Terdapat 40 jenis tipe HPV genital diantaranya terdapat 15 tipe dengan jenis onkogenik. Pada lebih dari 70% kanker serviks HPV ditemukan pada subtype 16 dan 18 .Mayoritas infeksi HPV memiliki sifat sementara, keberadaan virus itu tidak cukup untuk mengakibatkan terjadinya neoplasia serviks. Infeksi HPV menjadi persisten memerlukan waktu 15 tahun dimulai pada saat terjadi infeksi pertama untuk berkembang menjadi CIN dan sampai menjadi invasive namun pada kenyataannya terdapat kasus jika perkembangan kanker serviks menjadi lebih cepat terjadi (PNPK HOGI,2018).

Penderita kanker serviks mempunyai beberapa faktor risiko. Faktor risiko adalah sebuah pencetus yang menyebabkan bertambahnya peluang tiap orang

untuk menderita sebuah penyakit. Penyebab utama kanker serviks adalah infeksi HPV (Human 16 Papilloma Virus) (Kumar et al, 2007; Komite Nasional Penanggulangan Kanker Serviks, 2015). Terdapat enam puluh subtype HPV dan beberapa diantaranya memiliki predileksi di traktus genital wanita. HPV dideteksi sekitar 85% hingga 90% pada lesi prakanker dan neoplasma invasif. Para ahli dari International Agency for Research on Cancer (IARC) membagi virus HPV menjadi 4 kelompok berdasarkan potensi menimbulkan kanker, yaitu *carcinogenic (grup 1)*, *probably carcinogenic (grup 2A)*, *possibly carcinogenic (grup 2B)* dan *not classifiable (grup 3)*. Grup 1 dan 2A merupakan kelompok hrHPV dimana dibagian dalam terdapat genotip virus HPV 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 dan 68A /68B yang merupakan virus HPV dengan tipe memiliki risiko tinggi (HPV dengan CIN). Sedangkan menurut pendapat IARC grup 2B dan 3 merupakan sekelompok virus yang berhubungan dengan kejadian infeksi tipe risiko rendah memiliki genotip 6,11,42,44 (Kumar et al, 2007; Salazar et al, 2015). Selain virus HPV, terdapat faktor risiko yang dapat meningkatkan terjadinya kanker serviks :

(1) Usia

Ketika seorang wanita mencapai usia >35 tahun memiliki peluang besar menderita kanker serviks serta tipe histopatologi karena meningkatnya umur seseorang maka memiliki peluang waktu yang lama untuk pemaparan terhadap karsinogen selanjutnya yang terjadi adalah penurunan sistem kekebalan tubuh manusia (Setyarini, 2009).

Hasil pemantauan terhadap wanita yang melakukan pemeriksaan sitologi yang sudah dilakukan dalam waktu yang lama sebelum tampak kelainan

sitologi, telah membuktikan jika proses terbentuknya kanker terjadi selama bertahun-tahun, perkiraan mencapai 20 tahun. Sehingga dapat diambil kesimpulan bahwa semakin bertambah usia seorang wanita, peluang untuk proses perkembangan dari CIN menjadi kanker dengan jenis tipe histopatologi seperti (*squamous cell carcinoma, adenocarcinoma*, serta tipe lain) lebih besar (Kumar et al, 2007).

Risiko tinggi bagi seorang wanita untuk menderita kanker serviks jika telah mencapai usia 40 tahun ke atas hingga 45 tahun . Kanker serviks kebanyakan ditemukan saat wanita telah mencapai usia pertengahan, dibuktikan bahwa kanker serviks terjadi pada wanita yang mencapai usia sekitar 50 tahun (*American Cancer Society, 2013*)

(2) Jumlah paritas

Terdapat jumlah paritas yang berisiko tinggi yaitu mempunyai jumlah anak lebih dari dua orang dan jarak persalinan yang terlalu dekat. Sehingga terjadi trauma pada jalan lahir secara berulang selanjutnya yang terjadi adalah perubahan sel abnormal pada epitel serviks sehingga bisa berkembang menjadi sel kanker akibat dari proses persalinan yang terjadi secara berulang (Mayrita & Handayani ,2015).

Terdapat hasil penelitian lain yang menyatakan bahwa paritas merupakan faktor risiko terjadinya kanker serviks sehingga dapat meningkatkan peluang seseorang menderita kanker serviks menjadi 4,55 kali pada wanita yang mempunyai jumlah paritas lebih dari tiga dibanding dengan jumlah paritas kurang dari tiga (Hidayat et al,2014).

Proses tersebut akibat dari proses terjadinya eversi kolumner serviks ketika wanita mengalami masa kehamilan sehingga menyebabkan dinamika baru epitel metaplastik imatur sampai akhirnya terdapat peningkatan risiko transformasi sel dan trauma yang terjadi secara terus menerus pada bagian serviks, ketika seorang wanita mengalami kejadian tersebut meningkatkan kesempatan untuk terkena infeksi virus HPV (Hidayat et al, 2014). Jika dikaitkan dengan tipe histopatologi untuk squamous cell carcinoma hanya terdapat peningkatan risiko yang secara signifikan secara statistik terkait dengan peningkatan jumlah kelahiran hidup atau yang disebut dengan jumlah paritas yaitu untuk tiga atau lebih kelahiran hidup dibandingkan dengan tidak ada kelahiran hidup. Untuk adenokarsinoma tidak terdapat pengaruh yang secara signifikan terhadap faktor risiko paritas (*British Journal of Cancer*, 2003)

(3) Usia Saat Menikah.

Menurut hasil penelitian IARC, saat seorang wanita melakukan hubungan seksual pada usia dini atau terlalu muda dapat mempengaruhi kemungkinan untuk menderita kanker serviks, jika hal tersebut segera diikuti dengan terjadinya kehamilan maka terjadi peningkatan risiko menderita kanker serviks. Usia dini saat melakukan hubungan seksual lalu dilanjutkan terjadinya kehamilan menyebabkan proses karsinogenesis serviks dari proses kerja hormon estrogen yaitu dengan cara estrogen merangsang terjadinya pengasaman rongga vagina sehingga hal ini menyebabkan metaplasia sel squamous ketika epitel endoserviks mengalami proses eversi (Louie et al, 2009).

Terdapat perubahan *epithelium columnar* menjadi *squamous epithelium* hal ini membuat daerah ini mudah untuk mendapat paparan infeksi virus HPV sehingga tempat terjadinya proses tersebut adalah zona transformasi sudah diakui sebagai tempat terjadinya infeksi HPV. Kesempatan untuk menderita kanker serviks mengalami peningkatan jika seorang wanita mengalami trauma minimal contohnya ketika hubungan seksual (Louie et al, 2009). Jika dikaitkan dengan tipe histopatologi pada kanker serviks. Baik squamous cell carcinoma maupun adenocarcinoma menunjukkan peningkatan risiko dengan usia dini saat pertama kali melahirkan atau usia saat pertama kali melakukan pernikahan, dengan bukti bahwa dengan wanita dengan usia saat lahir pertama 15-19 tahun memiliki risiko kanker serviks sekitar dua kali lipat dari wanita yang kelahiran pertamanya berusia 25 tahun atau lebih (*British Journal of Cancer*,2003)

(4) Merokok

Beberapa mekanisme molekuler sudah ditetapkan sebagai salah satu faktor mengapa merokok meningkatkan terjadinya proses karsinogenesis pada serviks;karena terjadi paparan langsung nikotin dan kotinin pada deoxyribonucleic acid (DNA) dalam epitel serviks. Mukus yang dihasilkan serviks pada perokok dapat ditemukan beberapa kandungan yang seharusnya ditemukan pada rokok seperti benzo {a} pyrene (BaP), nikotin, dan derivat nikotin 19 nitrosamines 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone.Misalnya kandungan BaP memiliki peran untuk membantu penyesuaian hidup genom virus HPV dalam sel epitel yang sehingga terjadi peningkatan DNA virus yang terintegrasi ke genom penjamu dan selanjutnya yang terjadi selanjutnya adalah berkembang menjadi kanker. Terdapat berbagai

macam efek samping jika terkena paparan nikotin dalam waktu jangka panjang yaitu mempengaruhi proliferasi, menghambat apoptosis, dan menstimulasi vascular endothelial growth faktor (Fonseca-Moutinho, 2011).

Terdapat proses lain yang menjabarkan mengenai hubungan merokok dengan karsinogenesis yaitu sistem imun abnormal pada perokok hal ini disebabkan oleh produksi dari pro- dan antisitokin inflamasi yang tidak seimbang, meningkatnya jumlah T limfosit sitotoksik, terjadi penurunan aktivitas limfosit T, terjadi penurunan T helper, terjadi penurunan natural killer limfosit serta kadar imunoglobulin. Beberapa efek tersebut disebabkan oleh penurunan jumlah sel langerhans di serviks hal ini biasa ditemukan pada perokok. Akibat dari penurunan fungsi system imun dapat mempengaruhi sistem imun tubuh untuk melawan virus HPV (Fonseca-Moutinho, 2011). Jika dihubungkan dengan tipe histopatologi kanker serviks, kebiasaan merokok mempengaruhi peningkatan pembentukan karsinoma sel squamosa (Branko Perunovic dkk,2018).

Mekanisme kerja dapat terjadi secara langsung (proses mutasi mukus serviks biasa ditemukan pada perokok) atau dengan mekanisme lain yaitu melalui efek immunosupresif pada perokok. Bahan karsinogenik tertentu dan khusus dari tembakau bisa ditemukan pada lendir dari serviks pada wanita perokok aktif maupun pasif. Bahan karsinogenik memiliki efek samping merusak DNA sel epitel *squamous* secara bersama dengan infeksi HPV bisa mempercepat pembentukan sel-sel kanker (Imam,2009). Jika dikaitkan dengan tipe histopatologi pada pasien kanker serviks untuk *squamous cell carcinoma*, hasil penelitian menunjukkan bahwa risiko kanker lebih tinggi untuk perokok aktif

dibandingkan mantan perokok. Risiko *squamous cell carcinoma* meningkat secara signifikan pada perokok jangka panjang (20 tahun atau lebih) dan tren durasi merokok. *Adenocarcinoma*, tidak ada hubungan yang terlihat antara risiko kanker dan durasi merokok.. Perbandingan langsung antara *squamous cell carcinoma* dan *adenocarcinoma* menunjukkan risiko yang secara konsisten lebih tinggi terkait dengan merokok untuk *squamous cell carcinoma* (*British Journal of Cancer*,2003).

(5) Tingkat pendidikan

Tingkat pendidikan memiliki pengaruh pada kanker serviks karena semakin tinggi tingkat pendidikan seseorang, sehingga usaha untuk mendapatkan informasi tentang kanker serviks semakin mudah sehingga pengetahuan yang dimiliki seseorang menjadi semakin bertambah jika dibandingkan dengan tingkat pendidikan yang lebih rendah. Seseorang yang memiliki tingkat pendidikan yang tinggi cenderung memiliki pola pikir yang lebih berkembang dan lebih logis (Notoadmojo,2011)

(6) Penggunaan kontrasepsi oral

Selain wanita mengalami infeksi virus HPV terdapat faktor risiko lain yaitu wanita yang menggunakan kontrasepsi dalam bentuk pil KB hormonal dalam jangka waktu selama 5 tahun mempunyai risiko untuk menderita kanker serviks menjadi lebih tinggi (Maharani,2012)

Kontrasepsi oral misalnya pil KB jika digunakan dalam jangka waktu yang panjang panjang sekitar lebih dari 5 tahun menyebabkan terjadinya peningkatan risiko kanker serviks menjadi dua kali lipat. *World Health Organization (WHO)* menyatakan bahwa risiko relatif pada wanita yang menggunakan metode

kontrasepsi oral adalah sebesar 1,19 kali dan terjadi peningkatan tergantung dengan lamanya waktu pemakaian (*American Cancer Society*, 2013).

Namun terdapat bukti lain yang menyatakan jika memakai kontrasepsi oral dalam jangka waktu lama menyebabkan peningkatan risiko kanker serviks menjadi lebih tinggi dan peningkatan risiko kanker serviks menjadi 2 kali lebih besar pada wanita yang memakai kontrasepsi oral yaitu pil kb selama 5 tahun, dan akan menjadi normal dalam jangka waktu 10 tahun setelah memutuskan untuk berhenti menggunakan kontrasepsi oral (*American Cancer Society*, 2014). Jika dikaitkan dengan tipe histopatologi pada pasien kanker serviks uk kedua jenis kanker, ada hubungan yang jelas antara risiko kanker dan durasi penggunaan kontrasepsi oral, dengan tren peningkatan risiko yang sangat signifikan dengan peningkatan durasi penggunaan . Dibandingkan dengan tidak pernah menggunakan (termasuk digunakan kurang dari setahun), untuk *squamous cell carcinoma* dan *adenocarcinoma*. Risiko juga terkait dengan waktu sejak penggunaan kontrasepsi oral terakhir, dengan risiko lebih tinggi untuk penggunaan yang lebih baru. Ketika durasi penggunaan dipertimbangkan dalam kaitannya dengan waktu sejak penggunaan terakhir, peningkatan risiko kanker yang signifikan dengan peningkatan durasi penggunaan kontrasepsi oral (*British Journal of Cancer*, 2003).

(7) Riwayat Keluarga

Jika memiliki riwayat keluarga yang pernah atau sedang menderita kanker serviks maka kemungkinan besar mempunyai peluang yang hampir sama untuk terkena kanker serviks. Walaupun ini hanya kemungkinan dan bukan merupakan kepastian namun tetap saja riwayat keluarga menjadi salah satu penyebab resiko kanker serviks. Tentunya harus lebih waspada apabila memiliki riwayat keluarga dengan kanker serviks karena dari semua penderita kanker serviks ternyata tidak sedikit yang memiliki riwayat keluarga yang pernah terkena kanker serviks. Bila mempunyai salah satu anggota keluarga yang mempunyai kanker serviks maka harus lebih waspada dengan faktor-faktor penyebab kanker serviks yang lain. Menurut peneliti adanya hubungan antara riwayat keluarga dengan kejadian kanker serviks adalah dikarenakan pola hidup dalam suatu keluarga pasti sama baik dari pola makan, pola higien dll, dari kesamaan pola hidup atau kebiasaan sehari-hari itulah yang dapat memicunya terjangkit human papiloma virus (HPV). (David dkk,2008).

(8) Penyakit Menular Seksual

Penyakit Menular Seksual Wanita yang terkena penyakit akibat hubungan seksual berisiko terkena virus HPV, karena virus HPV diduga sebagai penyebab utama terjadinya kanker serviks sehingga wanita yang mempunyai riwayat penyakit kelamin berisiko terkena kanker serviks. Beberapa peneliti mengemukakan adanya hubungan anatar infeksi virus dengan terjadinya kanker servik, yaitu HPV, Virus Herpes simpleks (HSV-2), Virus Papiloma atau Virus Kondiloma Akuminata. Infeksi tersebut dapat terjadi melalui hubungan seksual yang prosesnya memakan waktu 2-30 tahun kemudian (Hacker, 2001). Hasil penelitian yang dilakukan oleh Melva (2008) dengan judul faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian kanker leher rahim pad penderita yang datang berobat

di RSUP H Adam Malik Medan yaitu wanita yang menderita penyakit menular seksual lebih berisiko 2 kali menderita kanker serviks dibandingkan dengan wanita yang tidak menderita kanker serviks (Damayanti,2013).

2.2.4 Tipe Histopatologi Kanker Serviks

Table 2.1 Tipe Histopatologi

Klasifikasi Sitologi	Klasifikasi Histopatologi
<i>Bethesda classification, 2015</i>	<i>WHO classification, 2014</i>
<i>Squamous lesion</i>	<i>Squamous cell tumors and</i>
<i>A. Atypical squamous cells (ASC)</i>	<i>precursor</i>
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Atypical squamous cells undetermined significance (ASC-US)</i> • <i>Atypical squamous cells – intraepithelial lesion cannot exclude a high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H)</i> 	<ul style="list-style-type: none"> <i>A. Squamous intraepithelial lesions</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)</i> • <i>High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)</i> <i>B. Squamous cell carcinoma</i>
<i>B. Squamous intraepithelial lesion (SIL)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)</i> • <i>High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)</i> <p style="text-align: center;"><i>With features suspicious for invasion</i></p>	
<i>C. Squamous cell carcinoma</i>	

<i>Glandular lesion</i>	<i>Glandular tumours and</i>
<i>A. Endocervical cells (NOS, or specify precursor in comments)</i>	<i>A. Adenocarcinoma in situ</i>
<ul style="list-style-type: none"> <i>Endometrial cells (NOS, or specify in comments)</i> <i>Glandular cells (NOS, or specify in comments)</i> 	<i>B. Adenocarcinoma</i>
<i>B. Atypical</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <i>Endocervical cells, favor neoplastic</i> <i>Glandular cells, favor neoplastic</i> 	
<i>C. Endocervical adenocarcinoma in situ (AIS)</i>	
<i>D. Adenocarcinoma</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <i>Endocervical</i> <i>Endometrial</i> <i>Extrauterine</i> <i>Not otherwise specified (NOS)</i> 	
	<i>Other epithelial tumors</i>
	<i>A. Adenosquamous carcinoma</i>
	<i>B. Adenoid basal carcinoma</i>
	<i>C. Adenoid cystic carcinoma</i>
	<i>D. Undifferentiated carcinoma</i>
	<i>Neuroendocrine tumors</i>
	<i>A. Low-grade neuroendocrine tumor</i>

B. High-grade neuroendocrine carcinoma

1) Tipe *squamous cell carcinoma*

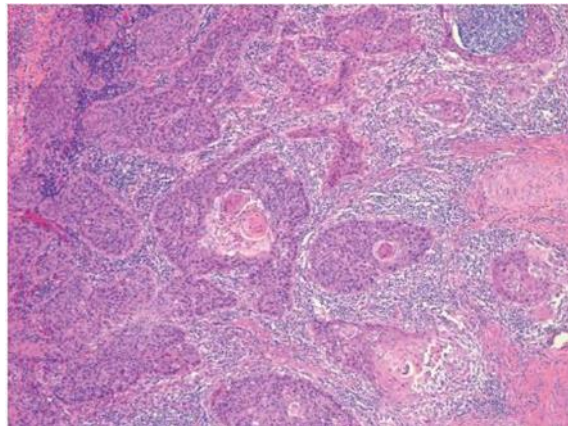
Kanker serviks memiliki tipe histopatologi dengan karsinoma sel skuamosa dengan insiden sekitar 80% . Sel kanker berkembang pada sel-sel skuamosa kemudian menutupi permukaan ektoserviks . Kanker serviks yang memiliki tipe histopatologi *squamous cell carcinoma* terdiri dari sel-sel yang seperti *squamous cell* jika dilihat dengan mikroskop. *squamous cell carcinoma* paling sering muncul dengan dimulai saat ektoserviks bergabung endoserviks. (Schorge, 2008).

Sebanyak 60-80 % dari *squamous cell carcinoma* adalah *squamous cell carcinoma* invasif. Pada pemeriksaan makroskopis *squamous cell carcinoma* umumnya tumbuh secara *exophytic*, tampak menonjol dari permukaan,seringkali berbentuk *papillary* atau *polypoid* dan bisa juga tumbuh secara *endophytic*, menginfiltrasi ke struktur sekitarnya tanpa menonjol keluar, adakalanya dijumpai dalam bentuk *ulcerating*.

Pola pertumbuhan, tipe sel dan tingkat differensiasi bervariasi pada *squamous cell carcinoma*. Sebagian besar karsinoma menginfiltrasi jaringan dan beranastomose dengan stroma sekitarnya dan terlihat sebagai kelompokan-kelompokan tak teratur *irreguler islands*, kadang tampak bulat, tetapi lebih sering angular atau *spiked*.

Beberapa sistem *grading* histologis telah diajukan berdasarkan pada tipe dan tingkat differensiasi sel-sel dominan. Klasifikasi sederhana yang

merupakan modifikasi dari empat tingkatan *Borders* dan 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 (Ratih,2019)



Gambar 2.1

Histopatologi *Squamous cell carcinoma* (Schorge, 2008)

2) Tipe *adenocarcinoma*

Kanker serviks memiliki tipe histopatologi *adenocarcinoma* dapat ditemukan pada kejadian kanker serviks sekitar 15% .Kasus kanker servisk dengan tipe histopatologi *adenocarcinoma* mengalami peningkatan jumlah dalam jangka waktu sekitar 20 sampai 30 tahun terakhir. *adenocarcinoma* berasal dari berkembangnya sel-sel kelenjar penghasil mukus dari endoserviks (Schorge, 2008).

Para ahli menemukan hubungan *adenocarcinoma* dengan prognosis yang lebih buruk daripada *squamous cell carcinoma*, khususnya pada pasien dengan limfonodus positif dan mempunyai interval rekurensi yang lebih pendek daripada *squamous cell carcinoma*. Adenoma maligna, yaitu subtype *adenocarcinoma* yang jarang dan berdiferensiasi jelek, diketahui berhubungan dengan prognosis yang jelek. Pada penelitian ditemukan bahwa hanya 25% pasien adenoma maligna stadium I dan II yang survive selama 3 tahun (Imam,2009).

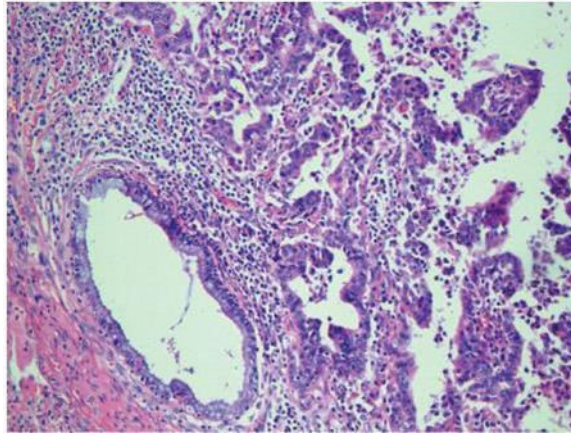
Adenocarcinoma adalah karsinoma yang menunjukkan differensiasi kelenjar. Studi epidemiologi sebelumnya yang meneliti hubungan antara human papillomavirus (HPV) dan *Adenocarcinoma* telah menunjukkan asosiasi yang kuat dan terdapat hubungan sebab akibat, seperti halnya untuk hubungan antara HPV dan *squamous cell carcinoma* serviks. Namun,terdapat beberapa bukti yang menunjukkan bahwa kofaktor yang berkontribusi terhadap infeksi HPV pada kejadian *adenocarcinoma* berbeda dengan yang berkontribusi terhadap infeksi yang berkembang menjadi *squamous cell carcinoma*. Merokok dan paritas tinggi telah dikaitkan dengan peningkatan risiko *squamous cell carcinoma*, tetapi keduanya tidak memiliki atau justru berhubungan terbalik dengan *adenocarcinoma*, dan obesitas tampaknya menjadi faktor risiko *adenocarcinoma* tetapi tidak untuk *squamous cell carcinoma*. Hormon endogen dan eksogen secara tradisional terkait dengan perkembangan *adenocarcinoma*, meskipun beberapa studi yang telah dilakukan pada pasien dengan HPV- positif, menunjukkan kekuatan statistik terbatas.

Infeksi HPV (Human Papilloma Virus) terdeteksi pada 99,7% kanker serviks. Pada penelitian kasus-kontrol, prevalensi infeksi HPV pada kanker serviks jenis

squamous cell carcinoma dijumpai sejumlah 78,4-98,1% (metaanalisis 12 negara). Prevalensi infeksi HPV pada kanker serviks jenis *adenocarcinoma* dijumpai sejumlah 85,7-100% (metaanalisis 9 negara). Sel kanker serviks pada awalnya berasal dari sel epitel yang mengalami mutasi genetik sehingga merubah perilakunya. Sel yang bermutasi ini melakukan pembelahan sel yang tidak terkendali, immortal, dan menginvasi jaringan stroma dibawahnya. Keadaan yang menyebabkan mutasi genetik yang tidak dapat diperbaiki akan menyebabkan terjadinya pertumbuhan kanker ini. Onkoprotein dari E6 akan mengikat dan menjadikan gen penekan tumor (p53) menjadi tidak aktif, sedangkan onkoprotein E7 akan berikatan dan menjadikan produk gen retinoblastoma (pRb) menjadi tidak aktif. Mutasi gen suppressor tumor ini menyebabkan peningkatan aktivitas proliferasi dan apoptosis menurun.

Berbagai faktor dianggap sebagai kofaktor (faktor yang menyertai) terjadinya kanker serviks antara lain multiparitas, merokok, kontrasepsi hormonal, penyakit hubungan seksual, dan faktor nutrisi. Jumlah paritas meningkatkan risiko menderita kanker serviks. Risiko menderita kanker serviks meningkat dengan peningkatan jumlah batang rokok yang dikonsumsi, tetapi tidak berhubungan dengan lamanya merokok. Penggunaan kontrasepsi hormonal meningkatkan risiko menderita kanker serviks, kesimpulan tersebut diperoleh berdasarkan penelitian metanalisis. Lamanya penggunaan kontrasepsi hormonal akan meningkatkan risiko menderita kanker serviks, dan penggunaan 10 tahun meningkatkan risiko sampai dua kali. Penelitian pada infeksi virus herpes, dan HIV membuktikan adanya peningkatan risiko kanker serviks. 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. Sekitar 15 % pasien lesi tidak nampak dilihat. Secara makroskopis tumor ini terlihat sebagai massa eksofitik, plak ulserasi, ataupun serviks yang berbentuk seperti tong (*barrel-shaped cervix*). Pada gambaran mikroskopis terdapat differensiasi sel yang baik dengan morfologi endokrin dan musin yang dapat merembes ke dalam stroma. Tetapi tumor ini juga dapat berdifferensiasi buruk, berbentuk papilari, endometrioid, atau memiliki *psammoma bodies*. Sel-sel glandular dibatasi oleh sel-sel ganas pada stromal atau terdapat sel glandular ganas yang dikelilingi oleh respon host yang desmoplastik. Selain itu, dapat juga terlihat gambaran invasi yang kompleks, bercabang, atau sel glandular kecil, yang tumbuh seperti pola labirin. Diagnosis histologis *adenocarcinoma in situ* (ACIS) membutuhkan perubahan displastik tegas, yang biasanya digambarkan dengan basophilia-daya rendah, inti sel hiperkromasia dengan butiran kromatin baik halus atau kasar, apoptosis inti atau debris kariorrhektik, mitosis apikal, dan hilangnya polaritas. Kelenjar yang terlibat menunjukkan arsitektur lobular yang mungkin muncul lebih jelas daripada yang berdekatan kelenjar endoserviks yang tidak terlibat, tapi infiltrasi ireguler pada stroma tidak ditemukan. Keterlibatan kelenjar parsial sering ditemukan (Ratih, 2019).



Gambar 2.2 Histopatologi
adenocarcinoma (Schorge, 2008)

c. Tipe lain

Selain tipe skuamosa karsinoma dan *adenocarcinoma* terdapat tipe lain hisopatologi kanker serviks yang mempunyai sifat dari kedua *Squamous cell carcinoma* dan *adenocarcinoma* Tipe ini disebut sebagai tipe histopatologi karsinoma adenosquamosa atau karsinoma campuran. Jumlah kejadian munculnya tipe histopatologi ini jarang ditemukan pada kanker serviks, yaitu sekitar 5% (Schorge, 2008). Terdapat tipe lain adalah *adenosquamosa*, *adenoid cystic carcinoma*, *small cell cancer*, *undiferensiasi carcinoma* (Imam, 2009).

2.2.5 Patofisiologi Kanker Serviks

Proses pathogenesis dari kanker serviks memiliki hubungan erat dengan virus HPV, yaitu dengan cara transmisi secara langsung dengan cara kontak kulit dengan kulit sel basal proses ini membutuhkan abrasi ringan atau mikrotrauma epidermis dari epitel gepeng berlapis untuk dapat terinfeksi HPV. Saat berhasil masuk di dalam sel inang, DNA HPV melakukan replikasi pada

permukaan epitel dengan cara menggunakan mesin replikasi DNA inang dengan jumlah frekuensi rata-rata sekali setiap siklus sel. Namun saat infeksi virus HPV disebabkan oleh genotip virus HPV yang memiliki risiko rendah sehingga keadaan ini hanya dapat muncul manifestasi klinik dalam bentuk kondiloma, namun sebaliknya terdapat 85-90% kemungkinan terkena kanker serviks yang invasif dan bisa terjadi metastasis hal ini disebabkan oleh infeksi virus HPV timbul akibat dari genotif virus HPV yang mempunyai risiko tinggi (Kumar et al, 2007).

2.2.6 Patofisiologi Tipe Histopatologi Kanker Serviks

Terdapat bukti kuat bahwa infeksi dari HPV adalah faktor utama dalam perkembangan *squamous cell carcinoma*, *adenocarcinoma*, *adenosquamous cell carcinoma* (jenis dari tipe lain) telah dikaitkan terutama dengan HPV tipe 18 dan jenis virus terkait, tidak seperti *squamous cell carcinoma*. di mana di sebagian besar dipengaruhi oleh HPV 16, sehingga terjadinya tipe histopatologi *squamous cell carcinoma*, *adenocarcinoma*, *adenosquamous cell carcinoma* dipengaruhi oleh virus HPV (Clifford et al, 2003).

Virus HPV adalah penyebab utama terjadinya kanker serviks dan faktor pencetus munculnya tipe histopatologi kanker serviks seperti *squamous cell carcinoma*, *adenocarcinoma*, *adenosquamous*. Virus HPV merupakan sebuah penyebab infeksi yang terjadi pada sel-sel epitel serviks hal ini disebabkan karena terdapat luka pada jaringan epitel atau disebut juga dengan proses abrasi yang terjadi pada bagian serviks. Abrasi ini menjadi sebuah jalur virus HPV masuk ke dalam sel epitel bagian basal. Sel-sel epitel yang terdapat pada bagian basal adalah sel-sel epitel yang belum matang dan masih mengalami proses

proliferasi. Ekspresi gen HPV semakin lengkap secara bersamaan dengan peningkatan maturasi dari sel pejamu. Saat virus HPV telah menginfeksi pada sel basal, HPV kurang reproduktif (replikasi virus terjadi lambat). Proses terjadinya replikasi virus terjadi sangat lambat namun secara konstan. Pada saat telah mencapai pada fase ini, proses perubahan abnormal pada sel belum terlihat. Ketika sel epitel pejamu matang dan tidak terjadinya proses berdiferensiasi, maka terjadi peningkatan proses replikasi genom HPV dan gen E6 dan E7 yang mengkode oncoprotein dan gen L1 dan L2 yang mengkode protein struktural mulai diekspresi. Ketika telah mencapai pada tahap ini, terjadi perubahan 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 tahap I) 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 invasive sehingga hal ini menyebabkan perkembangan pada sel kanker dan terdeteksinya tipe histopatologi pada saat pemeriksaan patologi anatomi (Paulina dkk, 2019)

2.2.7 Manifestasi Klinis Kanker Serviks

Gejala yang timbul apabila menderita kanker serviks adalah sebagai berikut:

- a. Pendarahan pervaginam (diluar masa menstruasi)
- b. Gangguan frekuensi berkemih
- c. Keluar cairan berbau tidak sedap dari vagina
- d. Nyeri panggul dan gluteus

(Komite Nasional Penanggulangan Kanker Serviks, 2015).

2.2.8 Diagnosis Kanker Serviks

Diagnosis kanker serviks ditetapkan berdasarkan pada dasar histopatologi specimen biopsi serviks. Ketika stadium awal umumnya belum ada tanda-tanda klinis yang khusus. Mayoritas penderita kanker serviks memiliki keluhan keputihan berulang berbau dan bercampur darah. Terdapat keluhan lain, perdarahan yang muncul saat selesai bersenggama yg lalu berlanjut pada bentuk perdarahan abnormal. Ketika kanker serviks telah mencapai stadium lanjut, sel kanker mempunyai sifat invasive kemudian sel tersebut menyebar ke parametrium dan jaringan di rongga pelvis. Akibat dari proses tersebut memunculkan gejala perdarahan secara langsung dengan nyeri panggul; lalu rasa nyeri tersebut menyebar luas pada pinggul dan bagian paha. Sebagian penderita kanker serviks memiliki keluhan rasa sakit ketika buang air kecil, kencing bercampur dengan darah, kemudian perdarahan yang keluar dari anus.

Penyebaran luas sel kanker pada KGB inguinal dapat menyebabkan pembengkakan pada tungkai bawah. Proses invasi dan metastasis dapat menyebabkan terjadi sumbatan pada ureter distal sehingga hal ini memunculkan gejala uremia lalu selanjutnya adalah gagal ginjal. Jika diagnosis pada kanker serviks yang memiliki sifat invasif telah ditetapkan melalui pemeriksaan lab untuk mengetahui tipe histopatologi maka penatalaksanaan yang harus dilakukan adalah menentukan stadium (clinical staging) dari kanker serviks.

Alasan untuk menetapkan stadium kanker serviks adalah untuk menetapkan cara pengobatan dan prognosis secara tepat dan agar tidak terjadi kesalahan

dalam mengambil keputusan. Untuk memastikan stadium kanker serviks secara benar ditegakan dengan cara melakukan pemeriksaan klinis (palpasi, inspeksi, kolposkopi, kuret endoserviks, histerokopi, sistoskopi, proktoskopi/sigmoidoskopi, urografi intravena serta foto X paru dan tulang). Evaluasi untuk menentukan stadium dengan tepat dapat dilakukan dengan cara di bawah impak anestesi (EUA/ Evaluation Under Anesthesia). CT scan, MRI serta PET scan memiliki peran yang penting untuk membuat perencanaan terapi yang tepat dan sesuai dengan hasil pemeriksaan, Prosedur tersebut harus dilakukan pada fasilitas kesehatan tersier atau rujukan tingkat lanjut agar segera dilakukan penataksanaan lebih tepat. Saat timbul dugaan kuat telah terjadi metastasis pada bagian kandung kemih dan rektum maka dapat dilanjutkan untuk memastikan apakah terdapat metastatis dengan cara melakukan pemeriksaan sistoskopi dan rektoskopi (clinical staging) serta terdapat pilihan lain yaitu prosedur biopsi untuk menetapkan apakah terdapat adanya metastatis pada organ yang lain. Namun jika terdapat bukti KGB inguinal menjadi semakin besar atau supraklavikula, selanjutnya yang dapat dilakukan adalah prosedur FNAB ,selain itu dilakukan pemeriksaan darah lengkap, fungsi ginjal dan hati wajib untuk dilakukan (PNPK HOGI,2018).

2.2.9 Stadium Kanker Serviks

Penentuan stadium klinis kanker serviks telah diadaptasi dan disesuaikan dengan International Ginekologi dan Obstetri (FIGO) berdasarkan hasil pemeriksaan klinis, bukannya ditemukan dari prosedur pembedahan, Namun berdasarkan hasil klasifikasi menurut FIGO menjabarkan bahwa tidak

mencantumkan tentang pengaruh keterlibatan dari kelenjar getah bening. Hal ini dilakukan agar penetapan stadium klinis kanker serviks menjadi seragam, *International Union Against Cancer (IUAC)* memperkenalkan tentang sistem TNM yang meninjau adanya keterlibatan kelenjar getah bening dimana T sebagai tumor primer, N adalah perjalanan ke limfonodi, dan M adalah metastasis (R.Sjmsuhidayat & Jong, 2004; Kumar et al, 2007).

Sistem untuk menetapkan stadium klinik kanker serviks diadaptasi dari FIGO 2009. Pengelompokan dimulai saat perkembangan kanker serviks mencapai lesi prakanker hingga karsinoma invasif serviks uteri. Pemeriksaan sitologi papsmear digunakan sebagai skrining, sedangkan pemeriksaan histopatologik sebagai konfirmasi diagnostik.

Table 2.2 Stadium Kanker Serviks

STADIUM	KRITERIA
I	Kanker terbatas pada serviks, penyebaran ke korpus uteri tidak dinilai secara khusus
IA	Mikroskopik karsinoma invasif, kedalaman invasi stroma < 5 mm dan lebar < 7 mm.
IA1	Invasi stroma kedalaman \leq 3 mm dan lebar < 7 mm
IA2	Invasi stroma kedalaman antara 3 -5 mm dan lebar < 7 mm.
IB	Secara klinis lesi tampak terbatas pada cervix uteri atau lesi mikroskopis yang lebih dari stadium IA

IB1	Ukuran tumor < 4 cm	IB2 Ukuran tumor > 4 cm
II	Kanker invasi keluar uterus tetapi tidak mencapai 1/3 vagina distal, dan tidak mencapai dinding panggul	
IIA	Kanker invasi keluar uterus tetapi tidak mencapai 1/3 vagina distal dan tanpa keterlibatan parametrium	
IIA1	Ukuran tumor ≤ 4 cm	
IIA2	Ukuran tumor > 4 cm	
IIB	Kanker invasi ke parametrium tetapi belum mencapai dinding panggul	
III	Kanker invasi ke dinding pelviks dan atau mencapai 1/3 distal vagina	
IIIA	Kanker invasi ke 1/3 distal vagina	
IIIB	Kanker invasi ke dinding lateral panggul, atau menyebabkan hidronefrosis/ gangguan ginjal	
IV	Kanker invasi ke luar pelvis mayor dan atau invasi ke mukosa kandung kemih dan/atau mukosa rektum	
IVA	Kanker invasi ke kandung kemih dan/atau mukosa rektum	
IVB	Kanker menyebar ke organ jauh	

2.2.10 Derajat Histopatologi

Table 2.3 Derajat Histopatologi

GX	Derajat tidak dapat ditentukan
G1	Diferensiasi baik
G2	Diferensiasi sedang
G3	Diferensiasi buruk atau tidak berdiferensiasi

Pemeriksaan lain sebagai opsional seperti CT scan, MRI, limfoangiografi, arteriografi, venografi, laparoskopi, fine needle aspiration (FNA) bermanfaat untuk rencana pengobatan tetapi tidak merubah stadium klinik. Persiapan pengobatan perlu pemeriksaan darah tepi lengkap, kimia darah. Pemeriksaan faktor pembekuan darah diperlukan bila rencana pengobatan dengan operasi. Petanda tumor SCC (untuk skuamosa) atau CEA atau Ca-125 (untuk adenokarsinoma) merupakan pemeriksaan opsional (PNPK HOGI,2018).

2.2.11 Prognosis Kanker Serviks

Waktu bertahan hidup dari penderita kanker serviks dipakai sebagai acuan untuk menetapkan prognosis kanker serviks. Jika penderita kanker serviks dapat bertahan hidup selama 5 tahun hal ini dapat memberikan bukti tentang berapa presentase penderita kanker serviks yang bisa bertahan hidup minimal dalam waktu lima tahun sejak telah didiagnosis menderita kanker serviks (*American Cancer Society*, 2014). Selanjutnya telah dijabarkan bahwa angka ketahanan hidup selama 5 tahun penderita kanker serviks berdasarkan stadium yang telah

dijabarkan padatahun 2010 dalam *American Joint 30 Committee on Cancer (AJCC)* edisi ke 7.

Data tersebut dikumpulkan oleh National Cancer Data Base dari pasien yang terdiagnosis menderita kanker serviks pada tahun 2000-2002 (*American Cancer Society*, 2014).

Tabel 2.4 Prognosis Kanker Serviks

Stadium	Observasi 5 tahun ketahanan hidup
0	93 %
IA	93 %
IB	80 %
IIA	63 %
IIB	58 %
IIIA	35 %
IIIB	32 %
IVA	16 %
IVB	15 %

2.2.12 Tatalaksana Kanker Serviks

Penatalaksanaan kanker serviks jika ditinjau dari stadium kanker serviks adalah sebagai berikut:

1) Stadium IA1

Konisasi merupakan pilihan utama untuk terapi ketika pasien kanker serviks mencapai pada stadium IA1. Jika penderita kanker serviks tidak memiliki rencana untuk hamil lagi diwaktu yang lain, Sehingga dapat dilakukan pertimbangan untuk melakukan tindakan histerektomi total (secara laparotomi, vaginal maupun laparoskopi). Pemantauan setelah dilakukan tindakan terapi dapat dilakukan pap smear yang dapat dilakukan dalam waktu selama 2 tahun

setiap 3 bulan sekali, selanjutnya dilakukan 3 tahun berikutnya setiap 6 bulan. Jika setelah dilakukan pemantauan dalam waktu 5 tahun dengan hasil negatif, selanjutnya tidak perlu dilakukan tindakan untuk mendeteksi kekambuhan kanker serviks.

2) Stadium IA2

Saat pasien kanker serviks telah mencapai stadium ini, insiden terjadinya pada metastasis kelenjar getah bening pelvis mengalami peningkatan (3,2%) sehingga harus dilakukan prosedur diseksi kelenjar getah bening pelvis. Terapi yang dianjurkan untuk dilaksanakan adalah tindakan histerektomi secara radikal tipe 2 dengan limfadenektomi kelenjar getah bening pelvis. Namun jika masih mempertimbangkan fungsi reproduksi dan merencanakan kehamilan, terdapat alternatif pilihan terapi yang dapat dilakukan:

- (1) Konisasi serviks dengan limfadenektomi pelvik, atau
- (2) Trakhelektomi secara radikal (abdominal, vaginal atau laparoskopik) dan limfadenektomi pelvik. Proses pemantauan setelah dilakukan terapi sama dengan stadium IA1

3) Stadium IB-IIA

Terapi pembedahan yang dilakukan pada pasien kanker serviks ketika mencapai stadium IB-IIA adalah *modified histerektomi radikal tipe 2* atau histerektomi radikal tipe 3 (laparotomi atau laparoskopik) serta limfadenektomi pelvis.

Resiko terjadinya kekambuhan kanker serviks sehabis dilakukan prosedur operasi radikal mengalami peningkatan dengan dibuktikan adanya KGB positif, parametrium positif, atau tepi irisan positif. Memberikan tindakan kemoradiasi/

radiasi menjadi terapi ajuvan (golongan platinum) akan membantu dalam hal perbaikan “*overall survival*”, “*progression-free survival*” serta kekambuhan baik lokal maupun jauh jika dibandingkan dengan dilakukan tindakan radiasi pelvik saja. Terapi ajuvan dengan cara dilakukan tindakan radiasi (dengan/ tanpa kemoterapi) dapat membantu dalam proses kesembuhan misalnya kasus adenokarsinoma atau adenoskuamosa, sebab karena tingginya tingkat kekambuhan. Pasien yang sudah pasti dengan keadaan KGB iliaka komunis atau para aorta yg positif dianjurkan untuk dilakukan terapi melalui radiasi dengan menggunakan lapangan radiasi yang lebih luas baik memakai atau tidak memakai kemoterapi.

4) Stadium IIB

Kemoradiasi adalah terapi standar yang dilakukan di waktu pasien kanker serviks saat mencapai stadium IIB. Kemoradiasi konkuren yg standar termasuk radiasi eksternal serta brakiterapi intrakavitari. Ketika dalam keadaan brachytherapy tidak ada, pemberian booster radiasi eksternal ialah pilihan yang dapat diberikan sehingga tercapainya kontrol lokal. Dosis radiasi eksternal yang dianjurkan sebagai pilihan yang tepat adalah 45-50 Gy pada 180-200 cGy per fraksi. Rangkaian radiasi diberikan pada waktu yang tepat sangatlah krusial untuk menghasilkan *output* secara maksimal, dianjurkan bahwa saat memberikan radiasi eksternal dan brakiterapi harus diselesaikan dalam waktu 56 hari.

Prosedur memberikan kemoradiasi (memakai chemosensitizer) menghasilkan *overall survival* dan *disease-free survival* yg lebih baik, menurunkan angka kekambuhan lokal jika dibandingkan dengan memberikan

radiasi saja untuk terapi kanker serviks. Terdapat opsi untuk melakukan terapi yaitu pemberian kemoterapi neoajuvan dengan tujuan mengecilkan masa tumor sebagai sehingga diharapkan berubah menjadi operabel. Selain itu,terdapat tujuan lain yaitu mensterilkan kelenjar getah bening dan parametrium, sebagai akibatnya dapat mengurangi faktor risiko untuk penggunaan terapi ajuvan saat prosedur pembedahan selesai dilakukan. Jika penatalaksanaan untuk kanker serviks pada daerah atau fasilitas kesehatan yang tidak memiliki fasilitas radioterapi yang memadai,terdapat alternatif lain yaitu dengan cara diberikan kemoterapi neoajuvan sebelum pemberian terapi utama. Rangkaian dari terapi kemoterapi yang dapat digunakan adalah kemoterapi kombinasi golongan platinum based, taxan, ifosfamide + uromitexane

5) Stadium IIIA – IVA

Standart terapi ketika penderita kaker serviks mencapai stadium ini ialah radiasi atau kemoradiasi : radiasi eksternal yang disarankan adalah 45-50 Gy + brachytherapy 2100 cGy atau modifikasi box system (Jika brachytherapy tak tersedia) menggunakan *radiosensitizer*. Eksenterasi pelvik primer dapat dilakukan ketika mencapai stadium IVA namun belum mengalami perluasan dan penyebaran ke dinding pelvik atau ekstra-pelvik.

6) Stadium IVB

(1) Terapi Sistemik kemoterapi

Artinya terapi suportif terbaik yang dilakukan untuk mengatasi kanker serviks saat mencapai stadium IVB. Terdapat beberapa bukti yang menjelaskan jika kemoradiasi konkuren menghasilkan respons lebih bagus jika dibandingkan hanya dengan kemoterapi sistemik saja. Perencanaan pemberian terapi harus

memperhatikan kenyataan bahwa median lama ketahanan hidup penderita kanker serviks dengan stadium IVB memiliki waktu selama 7 bulan. Meskipun dengan memiliki respon yang kurang baik, kemoterapi yang dijadikan sebagai standar ialah cisplatin. Cisplatin dapat digabungkan dengan kelompok taxane, topotecan, 5FU, gemcitabine atau vinorelbine. Kombinasi antara carboplatin-paclitaxel menunjukkan hasil yang baik pada beberapa kasus kanker serviks. Beberapa hasil dari penelitian menyatakan bahwa dengan memberikan penambahan bevacizumab 15 mg/kgBB pada kemoterapi cisplatin-paclitaxel atau topotecan-paclitaxel, ditemukan adanya peningkatan terhadap *overall survival* (17 bulan vs 13, tiga bulan) dan hasil yang lebih baik (48% vs 36%). Selain itu pemberian bevacizumab bisa menaikkan insidens hipertensi tingkat 2 atau lebih (25% vs 2%), kejadian tromboemboli *grade* tiga atau lebih (8% vs 1%) dan fistula gastrointestinal *grade* tiga atau lebih (3% vs 0%).

(2) Radiasi paliatif

Untuk mengatasi gejala lokal dapat diberikan pada lokasi metastasis yang memunculkan gejala, seperti rasa nyeri yang muncul karena kelenjar getah bening paraaorta atau supraklavikuler mengalami pembesaran, metastasis pada tulang serta gejala yang memiliki hubungan dengan metastasis pada otak. Untuk mengatasi masalah tersebut dapat digunakan fraksi tunggal besar, 20 Gy dalam lima fraksi dan 30 Gy dalam 10 fraksi.

(3) Penanganan paliatif

Pasien kanker serviks yang belum berhasil terobati setelah dilakukan rangkaian terapi umumnya merasakan beberapa gangguan misalnya rasa nyeri,

terjadi gagal ginjal karena obstruksi padaginjal, perdarahan, keputihan yang memiliki bau menyengat, limfedema dan fistula. Cara penanganan pada pasien kanker serviks bersifat sangat individual hal tersebut tergantung dengan keluhan yang dirasakan pada setiap pasien, begitu pula jika ditinjau dari aspek psikologis dapat dilakukan dengan cara memberikan dukungan pada penderita kanker serviks serta keluarganya. Pemberian morfin secara oral bisa ditetapkan sebagai bagian penting dalam penanganan paliatif. (PNPK HOGI,2018)

7) Kanker serviks dengan kondisi khusus

(1) Kanker serviks yang ditemukan setelah tindakan operasi contohnya adalah setelah tindakan histerektomi yang dilakukan karena indikasi lain maka PET/CT atau CT atau MRI dan foto thoraks seharusnya dilakukan untuk membantu menilai seberapa luas dari penyakit kanker serviks. Selain hal tersebut dapat dilakukan parametrektomi dan limfadenektomi kelenjar getah bening pelvis bilateral sebagai terapi kuratif . Bila ditemukan KGB yang memiliki kemungkinan besar positif dan infiltrasi parametrium maka tindakan radioterapi atau kemoradiasi dapat dipilih sebagai tindakan utama.

(2) Kanker serviks jika terjadi selama masa kehamilan secara otomatis melibatkan tim multidisiplin yang terdiri dari ahli obstetri, neonatologi, ahli jiwa dan penasehat agama seharusnya menyusun rencana terapi secara individual. Susuna rencana dari tim multidisiplin harus dibicarakan sebelumnya dengan penderita kanker serviks dan keluarga penderita kanker serviks, dan keputusan dari penderita kanker serviks harus dihormati. Secara general, manajemen kanker serviks pada saat masa kehamilan memiliki prinsip yang sama dengan wanita yang belum hamil. Kanker serviks yang telah ditemukan

pada usia kehamilan sebelum 16-20 minggu maka harus mendapatkan terapi dengan operasi atau kemoradiasi dengan cepat. Sejak pada kehamilan trimester kedua dan selanjutnya, tindakan operasi dan kemoterapi bisa dilakukan terhadap kasus tertentu namun berusaha tetap mempertahankan kehamilannya. Bila diagnosa kasus kanker serviks dibuat saat usia kehamilan diatas 20 minggu, menunda untuk melakukan terapi adalah salah satu pilihan saat kanker serviks mencapai stadium IA2 dan IB1 tanpa disertai dengan gangguan prognosis jika dibandingkan dengan wanita belum hamil. Ketika janin sudah dipastikan dalam keadaan yang viabel, terapi dengan SC klasik lalu dilanjutkan dengan tindakan radikal histerektomi dapat diterapkan (secara umum < 34 mgg kehamilan). Pada stadium selanjutnya, belum dipastikan apakah menunda untuk dilakukan terapi akan mempengaruhi tingkat ketahanan hidup seorang penderita kanker serviks. Jika penundaan untuk melakukan terapi telah direncanakan pada wanita dengan *locally advanced disease*, kemoterapi neoajuvan bisa dilakukan untuk menghambat proses perkembangan kanker serviks.

(3) *Fertility Sparring Management*

Pada wanita yang menderita kanker serviks saat mencapai usia reproduksi yang masih membutuhkan fungsi fertilitas dan memiliki rencana untuk hamil, bisa dilakukan tindakan konisasi atau radikal trakelektomi (abdominal/vaginal). Berikut terdapat beberapa persyaratan untuk dapat dilakukan konisasi:

- Kanker serviks mencapai stadium IA1 tanpa LVSI
- Kanker serviks mencapai stadium IA2 (dilakukan konisasi dan limfadenektomi pelvis bilateral)

Radikal Trakelektomi bisa dilakukan dengan beberapa persyaratan sebagai berikut:

- Terdapat keinginan kuat untuk mempertahankan kesuburan.
- Usia reproduksi (< 40 th)
- Tipe histopatologi kanker serviks dengan karsinoma skuamous atau adenokarsinoma; tipe histopatologi risiko tinggi tidak diperbolehkan (misalnya neuroendokrin)
- Kanker serviks dengan stadium IA1 dengan LVSI, IA2, atau IB1
- Masa ukuran < dengan penyebaran endoserviks yang terbatas (dinilai dengan kolposkopi dan MRI)
- Tidak ditemukan penyebaran metastasis KGB (bdapat dilakukan tindakan laparoskopi limfadenektomi sebelum radikal trakelektomi)
- LVSI merupakan faktor risiko untuk terjadi kekambuhan KGB, namun tidak termasuk kontraindikasi trakelektomi. Kekambuhan setelah dilakukan tindakan radikal trakelektomi mempunyai jumlah yang mirip dengan setelah tindakan radikal histerektomi dengan ukuran lesi yang sama. (PNPK HOGI,2018)

2.2.13. Deteksi Dini Kanker Serviks

Saat kanker serviks masih pada stadium awal atau lesi pra-kanker tidak menimbulkan gejala secara spesifik, namun jika telah berkembang menjadi sel kanker muncul gejala-tanda-tanda keputihan tak kunjung membaik meskipun telah dilakukan terapi, keputihan tersebut memiliki ciri-ciri keruh serta memiliki bau yang busuk, keluar pendarahan setelah berhubungan seksual, keluar perdarahan di luar siklus haid. Selanjutnya saat kanker serviks mencapai stadium lanjut dengan beberapa tanda misalnya telah terjadi penyebaran ke

bagian organ lainnya serta adanya beberapa gejala yang makin parah seperti keluhan merasa nyeri pada daerah panggul, sulit buang air kecil, buang air besar bercampur dengan darah. Pencegahan kanker serviks dilakukan dengan pemeriksaan sitologi yang dapat mendeteksi adanya perubahan-perubahan sel serviks yang abnormal yang disebut sebagai pemeriksaan pap smear dengan cara mengambil lendir dari serviks menggunakan spatula kemudian selanjutnya dilakukan pemeriksaan dengan mikroskop untuk melihat tanda abnormal yang terjadi pada serviks.

Sekarang terdapat teknik *thin prep (liquid base cytology)* yang bisa diterapkan, adalah metoda pap smear yang sudah dilakukan perubahan atau modifikasi yaitu dengan cara sel usapan serviks direndam dalam cairan fungsinya adalah untuk menghilangkan kotoran, darah, lendir serta memperbanyak sel serviks yang telah didapatkan proses ini untuk membantu meningkatkan sensitivitas sehingga diharapkan memperoleh hasil yang lebih akurat. Cara mendapatkan sampel yaitu dengan memakai alat yang mirip dengan sikat (*brush*) setelah itu sikat tersebut ditaruh dan direndam didalam cairan dan disentrifuge, selanjutnya setelah sel berhasil terkumpul maka diperiksa dengan mikroskop.

Sebenarnya pap smear terbatas hanya untuk deteksi dini lesi pra-kanker, tidak untuk menetapkan diagnosis kanker serviks. Ketika selesai melakukan pemeriksaan pap smear dan mendapatkan hasil yang tidak normal, maka selanjutnya yang perlu dilakukan adalah pemeriksaan standar misalnya kolposkopi. Kolposkopi metode pemeriksaan untuk kanker serviks dengan pembesaran (4-10x) yang bisa dipakai untuk melihat secara langsung pada

permukaan serviks serta mencari bagian serviks yang abnormal. Dengan menggunakan metode ini akan kelihatan jelas lesi pra-kanker pada permukaan servik, selanjutnya dilakukan biopsi secara focus pada lesi-lesi tersebut.

IVA (Inspeksi Visual Asam Asetat) tes adalah salah satu pilihan metode skrining untuk mendeteksi dan mencegah berkembangnya kanker serviks pada stadium lanjut, sehingga dapat dilakukan penatalaksanaan pada tepat waktu. Proses pemeriksaan dengan metode IVA relative mudah dan praktis untuk digunakan khususnya dapat diterapkan pada fasilitas kesehatan primer/tingkat pertama misalnya PMB, puskesmas serta dapat dilaksanakan oleh tenaga kesehatan selain dokter obgyn, bidan praktek dan tenaga kesehatan yang terlatih dan berkompeten. Langkah-langkah dalam melaksanakan pemeriksaan IVA sangat sederhana, yaitu dengan cara mengolesi permukaan serviks menggunakan asam asetat 3-5%, sehingga menimbulkan reaksi berupa munculnya bercak-bercak putih pada permukaan serviks yang tidak normal (*acetowhite positif*).

Pemeriksaan virus HPV DNA (Deoxyribo Nucleic Acid) baik secara Hybrid capture atau genotyping bisa dipakai untuk menemukan keberadaan virus HPV terutama yang termasuk kategori *high risk*. Pemeriksaan pada HPV mempunyai peran yang sangat penting untuk membantu proses penapisan kanker serviks, misalnya: terjadi peningkatan *negative predictive value*, menghasilkan perkiraan lesi pra kanker lebih baik, dan lebih obyektif jika dibandingkan hanya melakukan pemeriksaan sitologi (sebagai penapisan kanker serviks). (PNPK HOGI 2018).

2.2.14. Pencegahan Kanker Serviks

1) Menunda Onset Aktivitas Seksual

Menunda aktivitas seksual sampai usia 20 tahun dan berhubungan secara monogami akan mengurangi risiko kanker serviks secara signifikan.

2) Penggunaan Kontrasepsi Barrier

Dokter merekomendasikan kontrasepsi metode barrier (kondom, diafragma, dan spermisida) yang berperan untuk proteksi terhadap agen virus. Penggunaan lateks lebih dianjurkan daripada kondom yang dibuat dari kulit kambing.

3) Penggunaan Vaksinasi HPV

Vaksinasi HPV yang diberikan kepada pasien bisa mengurangi infeksi Human Papiloma Virus, karena mempunyai kemampuan proteksi >90%. Tujuan dari vaksin propilaktik dan vaksin pencegah adalah untuk mencegah perkembangan infeksi HPV dan rangkaian dari event yang mengarah ke kanker serviks. Kebanyakan vaksin adalah berdasarkan respons humoral dengan penghasilan antibodi yang menghancurkan virus sebelum ia menjadi intraseluler. Masa depan dari vaksin propilatik HPV sangat menjanjikan, namun penerimaan seluruh populasi heterogenous dengan tahap pendidikan berbeda dan kepercayaan kultur berbeda tetap dipersoalkan. Sebagai tambahan, prevalensi tinggi infeksi HPV mengindikasikan bahwa akan butuh beberapa dekade untuk program imunisasi yang sukses dalam usaha mengurangi insiden kanker serviks (Imam,2009).

2.3 Hubungan Faktor Risiko dengan Tipe Histopatologi Pada Pasien Kanker Serviks

Kanker serviks dipengaruhi faktor risiko seperti usia,usia pernikahan,paritas,merokok,kontrasepsi oral mempengaruhi proses perkembangan tipe histopatologi kanker serviks (Branko Perunovic dkk,2018).

Secara terminologi tipe histopatologi pada kanker serviks dikelompokan menjadi *squamous cell carcinoma* dan *adenocarcinoma* dan yang terakhir terdapat tipe lain yang memiliki sifat dari *squamous cell carcinoma* dan *adenocarcinoma*. Jenis kanker serviks yang paling banyak ditemukan adalah *squamous cell carcinoma* dengan kasus sekitar 80%–85%, sisanya adalah sekitar 15%–20% yaitu tipe histopatologi *adenocarcinoma* dan *adenosquamous carcinoma*. Terjadi peningkatan risiko relative pada *adenocarcinoma* dalam beberapa tahun terakhir disebabkan oleh lesi kelenjar tidak dapat ditemukan dengan baik oleh metode pemeriksaan sitologi *pap smear* serta metode skrining yang lain.Penelitian dari ahli sebelumnya menyatakan jika tipe hitopatologi *adenocarcinoma* mempunyai prognosis yang lebih jelek jika dibandingkan dengan tipe histopatologi *squamous cell carcinoma* (Faisyal dkk,2017)