

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

0.0 Kanker serviks uteri

0.0.1 Definisi kanker serviks uteri

Kanker serviks uteri atau kanker leher rahim adalah suatu neoplasma ganas yang berasal dari sel-sel epitel leher rahim di mana sel-sel tersebut menjadi abnormal dan mulai tumbuh tak terkendali¹³

0.0.2 Epidemiologi kanker serviks uteri

Secara global, kanker serviks adalah penyebab kematian ketiga pada wanita. Secara keseluruhan (pria dan wanita) merupakan penyebab kematian terbanyak ketujuh di dunia. Pada tahun 2008 ditemukan 530.000 kasus kanker serviks baru.³

Sampai saat ini, belum ada data yang akurat nasional pada pendaftaran kanker, karena kurangnya dana dan tenaga kerja. Pengumpulan data kanker biasanya diberikan sebagai studi frekuensi relatif dari beberapa departemen rumah sakit pendidikan. Saat ini diperkirakan bahwa akan ada setidaknya 170-190 kasus kanker baru setiap tahun untuk setiap 100 000 orang. Kanker yang paling sering dan utama adalah leher rahim, payudara, kelenjar getah bening, kulit dan nasofaring¹⁴

0.1 Embriologi, anatomi dan fisiologi uterus

Alat-alat genital wanita berasal terutama dari system duktus Mulleri, sedangkan alat genital pria terutama berasal dari duktus Wolfii. Pertumbuhannya sangat dipengaruhi oleh hormon-hormon yang dikeluarkan oleh kelenjar kelamin dan atas reaksi alat-alat genital tersebut, serta banyak hal-hal lain khususnya dalam 8 minggu pertama. Jika kecenderungannya terbentuk alat-alat genital wanita, duktus Wolfii akan melakukan regresi sedangkan duktus Mulleri akan berkembang. Pada minggu ke-6, duktus Mulleri ditemukan di lateral dan parallel dengan duktus Wolfii sebagai pipa solid. Pipa solid ini tumbuh dari kranial ke kaudal. Bagian kranial menunjukkan suatu kanalisasi terbuka yang kelak akan menjadi ostium tubae abdominal dengan fimbrium-fimbriumnya. Ke kaudal, kedua duktus Mulleri kanan dan kiri pada tempat yang kelak menjadi pintu atas panggul membelok ke medial dan melintasi duktus Wolfii di sebelah depan. Jaringan mesenkim sekitar duktus Mulleri membentuk jaringan ikat dan otot tuba Fallopi, **uterus**, dan vagina pada bulan ke-5.⁵

Uterus pada seorang dewasa berbentuk seperti buah advokat atau buah *peer* yang sedikit gepeng. Ukuran panjang uterus adalah 7-7,5 cm, lebar di tempat yang paling lebar 5,25 cm, dan tebal 2,5 cm. Uterus terdiri atas korpus uteri dan serviks uteri.⁵

Awal mula pembentukan serviks uteri dimulai pada minggu ke-9, serviks uteri pada saat itu masih berupa ujung kaudal duktus paramesonefrikus yang menyatu dengan sinus urogenitalis. Pada akhir bulan ke-3, ujung kaudal duktus paramesonefrikus menebal dan mulai membentuk serviks uteri bersamaan dengan perkembangan sinus urogenital membentuk vagina dan genitalia eksterna wanita. Saat bayi baru lahir, jaringan

paramesonefrikus mengalami vakuolisasi membentuk serviks uteri dan *canalis cervicalis* serta forniks vagina.²⁸

Di dalam korpus uteri terdapat rongga (kavum uteri), yang membuka ke luar melalui saluran (kanalis servikalis) yang terletak di serviks. Bagian bawah serviks yang terletak di vagina dinamakan porsio uteri (*pars vaginalis servicis uteri*) yang dilapisi epitel skuamus kompleks non-keratin, sedangkan yang berada di atas vagina disebut *pars supravaginalis servicis uteri* yang lumennya dilapisi epitel kolumnar simpleks. Antara korpus dan serviks masih ada bagian yang disebut *isthmus uteri*.⁵

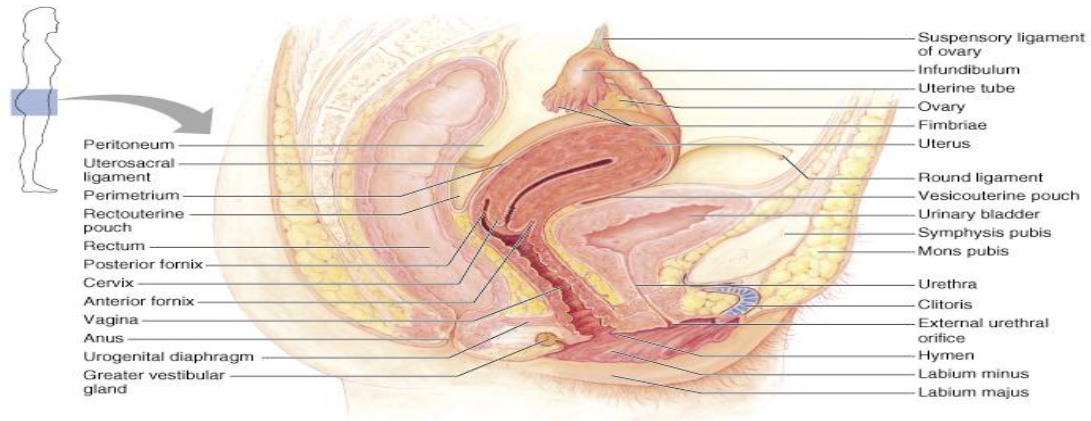
Bagian atas uterus disebut *fundus uteri*, di situ tuba Fallopi kanan dan kiri masuk ke uterus. Dinding uterus terdiri terutama atas *myometrium*, yang merupakan otot polos berlapis tiga, yang sebelah luar kongitudinal, yang sebelah dalam sirkuler, yang antara kedua lapisan ini beranyaman. *Miometrium* dalam keseluruhannya dapat berkontraksi dan berelaksasi.⁵

Kavum uteri dilapisi oleh selaput lendir yang kaya dengan kelenjar, disebut *endometrium*. *Endometrium* terdiri atas epitel kuboid, kelenjar-kelenjar, dan stroma dengan banyak pembuluh-pembuluh darah yang berkelok-kelok. Di korpus uteri *endometrium* licin, akan tetapi di serviks berkelok-kelok. Kelenjar-kelenjar itu bermuara di kanalis servikalis (*arbor vitae*). Pertumbuhan dan fungsi *endometrium* dipengaruhi sekali oleh hormon steroid ovarium.⁵

Uterus pada wanita dewasa umumnya terletak di sumbu tulang panggul dalam *anteversiofleksio* (serviks ke depan atas) dan membentuk sudut 120°-130° dengan serviks uteri. Di Indonesia uterus sering ditemukan dalam *retrofleksio* (korpus uteri berarah ke belakang) yang pada umumnya tidak memerlukan pengobatan.⁵

Perbandingan antara panjang korpus uteri dan serviks berbeda-beda dalam pertumbuhan. Pada bayi perbandingan itu adalah 1:2, sedangkan pada wanita dewasa 2:1.⁵

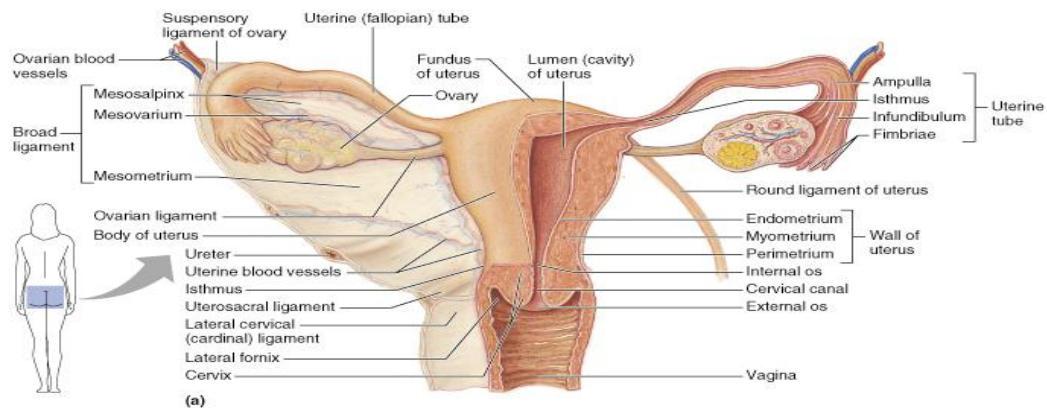
Di luar, uterus dilapisi oleh serosa (peritoneum viserale). Jadi, dari luar ke dalam ditemukan pada dinding korpus uteri serosa atau perimetrium, myometrium, dan endometrium. Uterus mendapat darah dari arteria uterine, cabang dari arteri iliaka interna, dan arteri ovarika.⁵



Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

Gambar 1. Anatomi uterus (Potongan frontal)²⁵

Gambar 2. Genitalia interna wanita (Potongan sagittal)²⁵



Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

Gambar 3. Histologi Uterus (Potongan sagittal)²⁵

0.2 Etiologi kanker serviks uteri

Terdapat sejumlah bukti yang menunjukkan bahwa penyebab kanker serviks uteri adalah Human Papilloma Virus (HPV). Karsinogenesis pada kanker serviks sudah dimulai sejak seseorang terinfeksi HPV yang merupakan factor inisiator dari kanker serviks yang menyebabkan terjadinya gangguan pertumbuhan sel serviks yang semula normal.¹⁵ Sekitar 50% kanker serviks berhubungan dengan HPV tipe 16. Penyebaran virus ini terutama melalui hubungan seksual. Dari banyak tipe HPV, tipe 16 dan 18 mempunyai peranan yang penting melalui sekuensi gen E6 dan E7 dengan mengode pembentukan protein-protein yang penting dalam replikasi virus. Onkoprotein dari E6 akan mengikat dan menjadikan gen penekan tumor (p53) menjadi tidak aktif, sedangkan onkoprotein E7 akan berikatan dan menjadikan produk gen retino blastoma (pRb) menjadi tidak aktif.¹

0.3 Klasifikasi histopatologi dan stadium kanker serviks uteri

0.3.1 Klasifikasi histopatologi

Secara histopatologis, kanker serviks terdiri atas beberapa jenis. Tetapi dua jenis yang sering dijumpai adalah karsinoma sel skuamosa dan adenokarsinoma. Sekitar 85% merupakan karsinoma serviks yang berjenis skuamosa (epidermoid), 10% berjenis adenokarsinoma, dan 5% nya adalah jenis adenoskuamosa, *clear cell*, *small cell*, *verucous*, dan lain-lain.⁴

Jenis histopatologik kanker serviks menurut WHO dibagi menjadi sebagai berikut:⁴

Tabel 2. Klasifikasi Histopatologi Ca Serviks WHO 1994

WHO 1994
Karsinoma sel skuamosa
Dengan pertandukan
Tanpa pertandukan
Tipe verukosa
Tipe kondilomatosa
Tipe kapiler
Tipe limfoepitelioma
Adenokarsinoma
Tipe musinosum
Tipe mesonefrik
Tipe clear cell
Tipe serosa
Tipe endometroid
Karsinoadenoskuamosa
Karsinoma <i>glassy cell</i>
Karsinoma sel kecil
Karsinoma adenoid basal
Tumor karsinoid
Karsinoma adenoid kistik
Tumor mesenkim
Karsinoma tidak berdiferensiasi

0.3.2 Stadium

Kesepakatan penentuan stadium kanker serviks uteri yang masih dipakai hingga saat ini adalah stadium klinik menurut The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)¹²

Tabel 3. FIGO 2009 Cervical Cancer Staging ¹²

Staging	Information
Stage 0	In situ carcinoma, intra epithelial carcinoma
Stage I	The carcinoma is strictly confined to the cervix
Stage Ia	Invasive carcinoma which can be diagnosed only by microscopy, with deepest invasion \leq 5mm and largest extension \geq 7 mm
Stage Ia1	Measured stromal invasion of \leq 3mm in depth and extension of \leq 7mm
Stage Ia2	Measured stromal invasion of $>$ 3mm and not $>$ 5mm with an extension of not $>$ 7mm
Stage Ib	Clinically visible lesion limited to the cervix uteri or pre-clinical cancers greater than stage IA
Stage Ib1	Clinically visible lesion \leq 4cm in greatest dimension
Stage Ib2	Clinically visible lesion $>$ 4cm in greatest dimension
Stage II	Cervical carcinoma invades beyond the uterus, but not to the pelvic wall or to the lower third of vagina
Stage IIa	Without parametrial invasion
Stage IIa1	Clinically visible lesion \leq 4cm in greatest dimension
Stage IIa2	Clinically visible lesion $>$ 4cm in greatest dimension
Stage IIb	With obvious parametrial invasion
Stage III	The tumor extends to the pelvic wall and/or involves lower third of the vagina and/or causes hydronephrosis/non function kidney
Stage IIIa	Tumor involves lower third of the vagina, with no extension to the pelvic wall
Stage IIIb	Extension to the pelvic wall and/or hydronephrosis or non-functioning kidney
Stage IV	The carcinoma has extended beyond the true pelvis
Stage Iva	Spread of the growth to adjacent organs
Stage IVb	Spread to distant organs

0.4 Faktor risiko kanker serviks uteri

Faktor risiko kanker serviks uteri adalah segala sesuatu yang berhubungan dengan inisiasi transformasi atipik leher Rahim dan perkembangannya¹⁶ Ada beberapa faktor risiko yang diperkirakan berhubungan dengan timbulnya kanker serviks seperti aktivitas seksual pada usia sangat muda, berganti-ganti pasangan atau pasangan pria nya sering berganti-ganti pasangan. Jika hubungan seksual dilakukan terlalu sering pun akan meningkatkan risiko.¹⁷ Risiko juga meningkat pada wanita dengan imunosupresi.¹ Pasien-pasien transplantasi ginjal dan infeksi HIV juga meningkatkan angka kejadian kanker serviks uteri.¹⁸

Umur pertama menikah yang relatif muda (dibawah 20 tahun) berisiko mencetuskan kanker serviks karena epitel serviks uteri dianggap belum cukup kuat untuk menerima rangsang spermatozoa. Makin muda umur pertama kali kawin, makin tinggi risiko mendapatkan kanker serviks uteri. Jika wanita tersebut mempunyai riwayat perokok dan mempunyai sejarah infeksi menular seksual berarti wanita tersebut juga berisiko terkena kanker serviks uteri.¹⁹

Menurut suatu penelitian sebelumnya, wanita yang menikah di bawah usia 16 tahun biasanya 10-12 kali lebih besar kemungkinan terjadi kanker leher rahim dibandingkan dengan mereka yang menikah diatas usia 20 tahun. Pada usia tersebut, rahim seorang remaja putri sangat sensitif. Serviks remaja putri lebih rentan terhadap stimulus karsinogenik karena terdapat proses metaplasia yang aktif, yang terjadi dalam zona transformasi selama periode perkembangan. Metaplasia epitel skuamosa biasanya merupakan proses fisiologis. Tetapi di bawah pengaruh karsinogen, perubahan sel dapat terjadi sehingga memunculkan zona transformasi yang patologik. Perubahan yang tidak khas ini

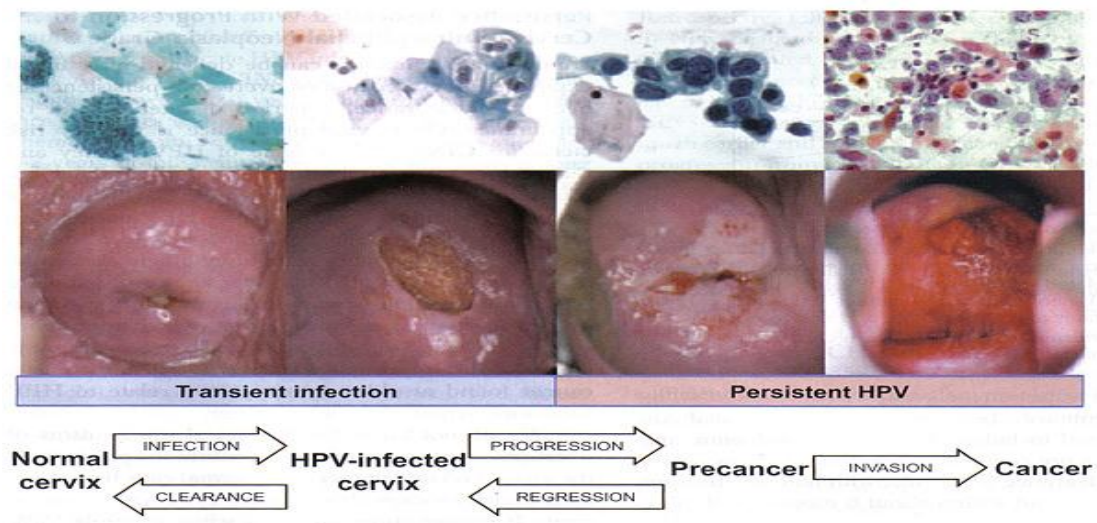
menginisiasi suatu proses yang disebut neoplasma intraepitel serviks (NIS) yang merupakan fase prainvasif dari kanker serviks uteri. Kanker serviks juga dijumpai pada wanita yang sering partus. Semakin sering partus, semakin besar kemungkinan risiko terkena kanker serviks uteri. Dikatakan bahwa melahirkan anak lebih dari tiga kali akan meningkatkan risiko.¹⁷ Selain itu, pria yang tidak melakukan sirkumsisi juga dapat meningkatkan faktor risiko terkena kanker serviks.²⁰

Dewasa ini ada data yang mendukung rokok sebagai faktor risiko atau bahkan sebagai penyebab kanker serviks dan hubungan antara merokok dan hubungan antara merokok dengan kanker sel skuamosa pada serviks.⁴ Beberapa factor risiko lain yang diketahui adalah Hygiene atau sanitasi alat genital yang kurang baik, sehingga akan memicu terjadinya servisitis yang erat kaitannya dengan kanker serviks uteri. Faktor risiko yang paling mencolok diantara faktor risiko yang lain adalah berbagai virus (Virus Herpes Simpleks tipe-2, human papilloma virus). Kedua virus tersebut disebut-sebut juga menyebabkan kanker serviks uteri. Terlihat bahwa hubungan kelamin merupakan titik rawan dimana seorang wanita yang mempunyai risiko rendah, menjadi seorang wanita yang mempunyai risiko tinggi.¹⁷

0.5 **Diagnosis**

Dalam mendiagnosis kanker serviks uteri diperlukan anamnesa yang cermat untuk mencari faktor predisposisi, sehingga kanker tersebut dapat diketahui pada stadium awal. Keluhan utama pasien yang dicurigai menderita kanker serviks biasanya adalah putihan dan perdarahan abnormal ²¹ Setelah melakukan anamnesis terarah, diagnosis kanker serviks

bisa diperoleh melalui pemeriksaan histopatologi jaringan biopsi. Hasil pemeriksaan sitologi serviks (*Pap Smear*) hanya bertujuan untuk melihat kecurigaan adanya lesi pra-kanker, oleh sebab itu hasil pemeriksaan sitologi tidak boleh digunakan sebagai dasar penetapan diagnosis kanker serviks uteri.¹ Selain itu alat yang bisa digunakan untuk membantu menegakkan diagnosis kanker serviks uteri adalah *colposcopy*, *punch biopsy*, LEEP, *endocervical curettage*, dan *conization*.²²



Gambar 4. Progressivitas kanker serviks uteri²⁶

0.6 Usia

Usia diartikan sebagai satuan waktu yang mengukur waktu keberadaan suatu benda atau makhluk, baik yang hidup maupun yang mati²³. Menurut Sumiati Ahmad Mohammad, periodisasi biologis perkembangan manusia adalah sebagai berikut²³:

0 - 1 tahun	=	Masa bayi
1 – 6 tahun	=	Masa pra sekolah
6 – 10 tahun	=	Masa sekolah
10 – 20 tahun	=	Masa pubertas / muda
21 – 40 tahun	=	Masa dewasa
40 – 65 tahun	=	Masa setengah umur (Pra-Senium)
60 tahun ke atas	=	Masa lanjut usia (Senium)