

Hubungan Invasi Pembuluh Limfe Dengan Metastasis ke Kelenjar Getah Bening Pelvis pada Kanker Serviks Stadium IB dan IIA

MANUEL HUTAPEA¹, SUHATNO², DYAH FAUZIAH³

¹Divisi Onkologi Ginekologi, Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjung Pura, Pontianak

²Divisi Onkologi Ginekologi, Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya

³Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya

Diterima 1 November 2013; Direview 14 November 2013; Disetujui 26 Maret 2014

ABSTRACT

Objective: to know the result of Hematoxyllin-eosin and immunostaining D2-40 Podoplanin examination in detecting lymph vessel invasion (LVI) and to analyze correlation between lymph vessel invasion with pelvic lymph node metastasis in stage IB and IIA cervical cancer .

Design of this research was cross-sectional study. The clinicopathological data of 41 patients with stage IB and IIA cervical cancer who underwent radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy (RHPL) at Dr. Soetomo Hospital, Surabaya, from January 2008 to June 2013 were retrospectively reviewed. Age, histology type, clinical stage, tumor size, number of removed pelvic lymph node, parametrial invasion and LVI were analyzed to define their correlation with pelvic node metastases. Immunohistochemical staining using MAb-D2-40 Podoplanin was used to detect lymph vessel invasion on the corresponding HE slides. Eligible criteria are paraffin wax embedded tissue from cervix cancer patients was diagnosed as cervix cancer, and patient's medical record can be found and filled completely. Ineligible criteria are patients which is had chemotherapy or radiotherapy before surgery or patient's paraffin wax embedded tissue was damaged. The correlation among variables was analyzed using Phi correlation test.

Results: among of total 41 patients , lymph vessel invasion (LVI) was detected in 7 (17.07%) D2-40 Podoplanin slides, and 9 (21.95%) HE slides. Agreement rate with Kappa statistic between two method was significant, $k = 0,381$, $p = 0,014$. Lymph node metastasis was found in 6 (14.63%) samples. Positive LVI detected by D2-40 Podoplanin was significantly correlated with lymph node metastasis ($\phi = 0.362$; $p = 0.02$), but positive LVI detected by HE was not significantly correlated ($\phi = 0.281$; $p = 0.072$).

Conclusion: In this study lymphvessel invasion were detected in 17.07% and 21.95% using immunostaining D2-40 Podoplanin and HE examination. We also found significant correlation between lymph vessel invasion detected by immunostaining D2-40 Podoplanin with pelvic lymph node metastasis in early stage (stage IB and IIA) cervical cancer.

Keyword: Lymph vessel invasion, D2-40 Podoplanin, pelvic lymph node metastasis, stage IB and IIA cervical cancer.

KORESPONDENSI:

dr. Manuel Hutapea,
SpOG (K)
Divisi Onkologi-Ginekologi,
Departemen Obstetri
& Ginekologi Fakultas
Kedokteran Universitas
Tanjung Pura, Pontianak.
Email: manuelhtpog@
yahoo.com

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hasil pemeriksaan Hematoksilin-eosin dan imunohistokimia D2-40 podoplanin dalam mendeteksi invasi pembuluh limfe dan menganalisis hubungan antara invasi pembuluh limfe dengan metastasis kelenjar getah bening pelvis pada penderita kanker serviks stadium IB dan IIA.

Rancangan penelitian ini adalah *cross-sectional*. Data klinis-patologi dari 41 subjek penelitian penderita kanker serviks stadium IB dan IIA yang telah menjalani operasi radikal histerektomi dan limfadenektomi pelvis di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, dari Januari 2008 sampai dengan Juni 2013, direview secara retrospektif. Usia, jenis histopatologi, stadium klinis, ukuran tumor, jumlah kelenjar getah bening (KGB) pelvis yang diambil, invasi parametrium, dan invasi pembuluh limfe dianalisis untuk menentukan hubungannya dengan metastasis kelenjar getah bening pelvis. Pemeriksaan imunohistokimia menggunakan Mab D2-40 Podoplanin dilakukan pada slide dari hasil potong ulang jaringan yang telah diparafinisasi untuk mendeteksi invasi pembuluh limfe. Kriteria inklusi adalah blok parafin telah diperiksa secara

histopatologis sehingga telah terdiagnosis pasti kanker serviks dan catatan medis pasien bisa ditemukan dan terisi lengkap. Kriteria eksklusi adalah pasien pernah menjalani kemoterapi atau radiasi sebelum pembedahan dan blok parafin rusak sehingga tidak dapat digunakan, serta data rekam medis pasien kanker serviks tidak ditemukan atau tidak lengkap. Hubungan antarvariabel dianalisis menggunakan uji asosiasi Phi.

Dari total 41 orang subjek penelitian, invasi pembuluh limfe terdeteksi pada 7 (17,07%) slides hasil pemeriksaan dengan D2-40 Podoplanin dan 9 (21,95%) pada pewarnaan HE. Pada uji kesesuaian dengan statistik Kappa, didapati hasil yang bermakna, yaitu $k = 0,381$, $p = 0,014$. Metastasis ke kelenjar getah bening pelvis ditemukan pada 6 (14,63%) sampel penelitian. Invasi pembuluh limfe yang positif melalui pemeriksaan D2-40 Podoplanin didapati berhubungan secara bermakna dengan metastasis ke kelenjar getah bening (KGB) pelvis ($\phi = 0,362$; $p = 0,02$), namun invasi pembuluh limfe yang dideteksi dengan HE tidak bermakna ($\phi = 0,281$; $p = 0,072$).

Kesimpulan: pada penelitian ini invasi pembuluh limfe dijumpai sebanyak 17,07% dan 21,95% melalui pemeriksaan imunohistokimia D2-40 Podoplanin dan pemeriksaan HE. Ditemukan adanya hubungan yang bermakna antara invasi pembuluh limfe melalui pemeriksaan imunohistokimia D2-40 Podoplanin dengan adanya metastasis ke kelenjar getah bening pelvis pada penderita kanker serviks stadium awal (stadium IB dan IIA).

Kata Kunci: invasi pembuluh limfe, D2-40 podoplanin, metastasis kelenjar getah bening (KGB) pelvis, kanker serviks stadium IB dan IIA.

PENDAHULUAN

Kanker serviks merupakan kanker ketiga terbanyak pada wanita, yaitu 9% (529.800 penderita) dari keseluruhan kasus baru kanker di seluruh dunia, dan merupakan penyebab kematian keempat, yaitu 8% (275.100 kematian) dari seluruh kematian akibat kanker pada wanita tahun 2008.¹ Insiden kanker serviks di Asia Tenggara adalah 15,8 per 100.000 wanita.² Di Indonesia, kanker serviks merupakan kanker terbanyak, yaitu 75% dari seluruh kanker ginekologi dan umumnya terdiagnosis pada stadium lanjut. Distribusi kanker serviks berdasarkan stadium kanker: 14,1%; 35,5%; 44,7%; dan 5,7% untuk stadium I; II; III; dan IV.³ Kanker serviks stadium IB dan IIA memiliki prognosis yang baik dengan angka ketahanan hidup 5 tahun 80-90% dan 70-80%, meskipun data di Indonesia menunjukkan angka yang jauh lebih rendah, yaitu 50% untuk stadium I dan 40% untuk stadium II.³ Kurang lebih 20% penderita kanker serviks stadium IB atau IIA meninggal akibat penyakit ini. Dari beberapa penelitian diperkirakan bahwa kegagalan penanganan sebesar 20% ini dihubungkan

dengan ketidakadekuatan terapi lokal akibat kegagalan dalam memastikan faktor prognosis secara histopatologik.⁴

Faktor prognosis risiko tinggi yang berkaitan dengan rendahnya *survival* post-operatif, yaitu metastasis kelenjar getah bening, ekstensi ke parametrium, invasi limfevaskular, kedalaman invasi stroma, jenis histologi, diferensiasi, ukuran tumor, dan umur penderita.⁵ Faktor prognosis yang paling jelek adalah metastasis ke kelenjar getah bening. Tindakan operasi radikal pada kanker serviks yang selalu menyertakan tindakan limfadenektomi untuk memastikan ada tidaknya metastasis kelenjar getah bening pelvis secara histologi, tidak menjamin apakah seluruh kelenjar getah bening pelvis tersebut sudah terambil. Hal ini terbukti dengan dijumpainya sekitar 50% kasus rekurensi kanker serviks pada penderita tanpa adanya metastasis ke kelenjar getah bening sehingga peranan invasi pembuluh limfe menjadi penting karena metastasis ke sistem limfatik diketahui berawal dari adanya invasi sel-sel kanker ke pembuluh limfe. Pemberian radiasi adjuvant pada penderita kanker serviks stadium awal tanpa metastasis ke kelenjar getah bening disarankan diberikan pada keadaan: dijumpai invasi stromal yang dalam, invasi limfe vaskular, dan diameter tumor yang besar.⁶ Hubungan invasi limfatik dengan metastasis ke kelenjar getah bening pelvis pada kanker serviks stadium awal telah menjadi perhatian beberapa peneliti. Delgado, dkk., dalam penelitiannya yang menganalisis data dari 3 institusi penanganan kanker yang terkolaborasi dalam GOG, menemukan invasi limfe-vaskular merupakan faktor risiko independen terhadap metastasis ke kelenjar getah bening pelvis.⁷

Diagnosis invasi limfe-vaskular dengan menggunakan pewarnaan konvensional hematoksilin-eosin, di samping tidak spesifik mengidentifikasi pembuluh limfe, juga masih diragukan dan tidak dapat diandalkan. Oleh karena itu, perlu diketahui metode pemeriksaan yang mempunyai kemampuan deteksi pembuluh limfe yang baik sehingga dapat diandalkan untuk menentukan invasi pembuluh limfe.

Monoklonal antibodi D2-40 Podoplanin merupakan suatu marker selektif untuk endothel limfatik yang memungkinkan identifikasi secara spesifik dari pembuluh limfe dan densitas pembuluh limfe pada tumor-tumor solid.⁸ Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hasil pemeriksaan pewarnaan standar, yaitu hematoksilin-eosin dan imunohistokimia D2-40 Podoplanin, dalam mendeteksi invasi pembuluh limfe dan menganalisis hubungan invasi

pembuluh limfe dengan metastasis kelenjar getah bening (KGB) pelvis pada kanker serviks stadium IB dan IIA.

MATERI DAN METODE

Rancangan penelitian ini adalah *cross-sectional*. Data kliniko-patologis dari 41 subjek penelitian penderita kanker serviks stadium IB dan IIA yang telah menjalani operasi radikal histerektomi dan limfadenektomi pelvis di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, dari Januari 2008 sampai dengan Juni 2013, direview secara retrospektif. Data yang diambil berupa usia, jenis histopatologi, stadium klinis, ukuran tumor, jumlah kelenjar getah bening (KGB) pelvis yang diambil, dan invasi parametrium.

Invasi pembuluh limfe melalui pewarnaan konvensional Hematoksilin-eosin direview oleh seorang konsultan spesialis patologi anatomi (DF). Slide yang sudah diseleksi, dicari blok paraffinnya untuk dipotong ulang lalu dilakukan pengecatan imunohistokimia D2-40 Podoplanin, kemudian dianalisis untuk menentukan hubungannya dengan metastasis kelenjar getah bening pelvis.

Kriteria inklusi adalah blok parafin telah diperiksa secara histopatologis sehingga telah terdiagnosis pasti kanker serviks dan catatan medis pasien bisa ditemukan dan terisi lengkap. Kriteria eksklusi adalah pasien pernah menjalani kemoterapi atau radiasi sebelum pembedahan dan blok parafin rusak sehingga tidak dapat digunakan, serta data rekam medis pasien kanker serviks tidak ditemukan atau tidak lengkap.

Pewarnaan imunohistokimia dilakukan menggunakan metode *Labelled Streptavidin Biotin II (LSAB II)*. Pewarnaan imunohistokimia dikerjakan dengan meneteskan antibodi primer, yaitu Monoclonal Mouse AntiHuman D2-40 Clone D2-40. Ref. M3619, LOT 10061342, 0,2 ml, Dako North America, Inc. 6392 Via Real. Carpinteria, CA 93013 USA, ke dalam area *Marking Pen Immunologic*, inkubasi pada *Magnetic Immunostaining* dalam keadaan tertutup: suhu kamar selama 1 jam; suhu 4°C (refrigerator) selama *overnight*. Pada pemeriksaan imunohistokimia menggunakan Mab D2-40 podoplanin, dinding pembuluh limfe yang ditandai dengan space yang dibatasi susunan selapis epitel endothel tanpa adanya sel-sel eritrosit, akan menunjukkan ekspresi yang positif berwarna kuning kecoklatan. Invasi pembuluh limfe dikatakan positif jika dijumpai sel kanker atau kelompok sel kanker di dalam pembuluh limfe tersebut. Invasi pembuluh limfe berdasarkan pemeriksaan HE adalah

adanya sel kanker atau kelompok sel kanker dalam pembuluh limfe, yaitu suatu rongga (*space*) yang pada pewarnaan hematoksilin-eosin dibatasi oleh susunan selapis epitel endothel tanpa adanya sel-sel eritrosit. Slide sampel diperiksa oleh dokter ahli patologi konsultan (DF) yang khusus mendalami pemeriksaan imunohistokimia pada sediaan tumor-tumor ginekologi menggunakan mikroskop cahaya binokuler merk Olympus dengan pembesaran sampai dengan 400 kali. Untuk mengetahui hubungan antar variabel penelitian dilakukan analisis statistik dengan uji asosiasi Phi dilanjutkan dengan uji Regresi Logistik.

HASIL

Jumlah subjek penelitian yang diperiksa dalam penelitian ini sebanyak 41 orang dan dengan catatan medis yang lengkap.

Tabel 1: Karakteristik subjek penelitian berdasarkan kelompok umur, paritas, jenis histopatologi, ukuran tumor, stadium kanker serviks, dan jumlah kelenjar getah bening (KGB) pelvis yang diambil

Karakteristik Subjek Penelitian	Frekuensi	%
Kelompok Umur (tahun) :		
< 35	2	4,88
35 - 44	18	43,90
45 - 54	12	29,27
55 - 64	4	9,76
≥ 65	5	12,19
Paritas :		
0	1	2,44
1	3	7,32
2	11	26,83
3	12	29,27
4	5	12,19
> 4	9	21,95
Jenis Histopatologi :		
Skuamous	31	75,61
Adenokarsinoma	7	17,07
Adenoskuamous	3	7,32
Ukuran tumor (cm) :		
< 2	5	12,195
2 - 4	31	75,61
> 4	5	12,195
Stadium Kanker Serviks :		
IB1	26	63,41
IB2	5	12,19
IIA	10	24,39
Jumlah KGB Pelvis yang diambil :		
≤ 10	9	21,95
11 - 20	20	48,78
21 - 30	10	24,39
> 30	2	4,88

Dari 41 orang subjek penelitian, didapati umur termuda 31 tahun dan umur tertua 77 tahun, dengan rata-rata umur subjek penelitian 47,56 tahun (SD=11,19) tahun.

Tabel 2: Distribusi subjek penelitian berdasarkan metastasis kelenjar getah bening (KGB) Pelvis

Metastasis KGB Pelvis	Frekuensi	%
Positif	6	14,63
Negatif	35	85,37
Jumlah	41	100

Tabel 3: Distribusi subjek penelitian berdasarkan ada tidaknya invasi pembuluh limfe melalui pemeriksaan HE dan IHC D2-40 Podoplanin

	LVI positif		LVI negatif		Jumlah
	Kasus	%	Kasus	%	
IHC D2-40 Podoplanin	7	17,07	34	82,93	41 (100%)
HE	9	21,95	32	78,05	41 (100%)

Tabel 4: Hubungan invasi pembuluh limfe melalui pemeriksaan HE dan IHC D2-40 Podoplanin

	LVI D2 – 40 Podoplanin (+)	LVI D2 – 40 Podoplanin (-)
LVI HE (+)	4	5
LVI HE (-)	3	29

Uji Kesesuaian Kappa: $\kappa = 0,381$; harga $p = 0,014$

Tabel 5: Hubungan invasi pembuluh limfe melalui pemeriksaan HE dengan metastasis kelenjar getah bening (KGB) pelvis

	Metastasis KGB Pelvis (+)	Metastasis KGB Pelvis (-)	Jumlah
LVI HE (+)	3 (33,33%)	6 (66,67%)	9 (100%)
LVI HE (-)	3 (9,37%)	29 (90,63%)	32 (100%)
Jumlah	6	35	41

Uji asosiasi Phi: $\Phi = 0,281$; harga $p = 0,072$

Tabel 6: Hubungan invasi pembuluh limfe melalui pemeriksaan IHC D2-40 Podoplanin dengan metastasis kelenjar getah bening (KGB) pelvis

	Metastasis KGB Pelvis (+)	Metastasis KGB Pelvis (-)	Jumlah
LVI D2-40 Podoplanin(+)	3 (42,86 %)	4 (57,14 %)	7 (100%)
LVI D2-40 Podoplanin (-)	3 (8,82 %)	31 (91,18 %)	34 (100%)

Uji asosiasi Phi: $\Phi = 0,362$; harga $p = 0,020$

DISKUSI

Subjek penelitian kanker serviks stadium IB dan IIA dengan proporsi terbesar adalah pada kelompok

umur 35-44 (43,90%), diikuti kelompok usia 45-54 tahun (29,27%) dengan usia rata-rata 47,56 tahun (SD=11,19). Suwicha dalam penelitiannya terhadap penderita kanker serviks stadium IBI yang dilakukan operasi radikal histerektomi dan limfadenektomi pelvis menemukan usia rata-rata adalah 44,2 tahun (SD= 9,4).⁹

Jenis histopatologi terbanyak adalah karsinoma sel skuamosa, yaitu 75,6%, diikuti adenokarsinoma 17,1% dan adenoskuamosa karsinoma 7,3%. Hasil penelitian ini kurang lebih sama dengan penelitian Biewenga mengenai model prognostik ketahanan hidup penderita kanker serviks stadium awal, yaitu 74%, 22%, dan 4% berturut-turut untuk tipe skuamosa, adenokarsinoma, dan adenoskuamosa karsinoma.⁶ Suwicha yang meneliti 205 penderita kanker serviks stadium IBI menemukan 63,4%; 34,2%; dan 2,4%.⁹ Anggraeni dkk., dalam penelitiannya mengenai distribusi usia, stadium, dan histopatologi kanker serviks menggunakan data dari registrasi kanker serviks di RS Cipto Mangunkusumo, Jakarta, 2006-2010, menemukan angka 57,6%; 12,4%; dan 8,4% untuk tipe karsinoma sel skuamosa, adenokarsinoma, dan adenoskuamosa karsinoma serta 0,5% karsinoma *clear cell* pada 2.297 kasus kanker serviks.¹⁰

Dari 41 subjek penelitian yang telah dilakukan tindakan operasi radikal histerektomi dan limfadenektomi pelvis bilateral didapati jumlah KGB pelvis yang paling sedikit adalah 4, dan yang terbanyak 41 buah kelenjar. Kelompok subjek penelitian terbanyak adalah yang jumlah KGB pelvisnya 11-20, yaitu 20 subjek (48,78%); diikuti berturut-turut kelompok 21-30 KGB (24,39%); ≤ 10 KGB (21,95%); dan yang paling sedikit adalah kelompok > 30 KGB (4,88%). Hasil penelitian ini bisa dibandingkan dengan hasil penelitian Shah (2011) yang menemukan proporsi 16% (KGB < 10); 37% (KGB 11-20); 27% (KGB 21-30); dan 20% (KGB > 30).¹¹

Benedetti Panici (2009) berpendapat bahwa jumlah KGB pelvis yang dikatakan adekuat dalam tindakan limfadenektomi pelvis sistematis pada kanker serviks adalah 25-35 KGB, dan limfadenektomi para-aorta sistematis seharusnya dilakukan jika dijumpai metastasis KGB pelvis sewaktu operasi; dan jumlah KGB para-aorta yang dikatakan adekuat adalah 12-25 KGB.¹² Shah (2011) dalam penelitiannya juga menemukan hubungan yang signifikan antara jumlah KGB pelvis yang diambil dengan identifikasi metastasis KGB pelvis, yaitu 52% pada jumlah KGB sampai dengan 20, dibandingkan identifikasi metastasis KGB pelvis sampai 80% dan 85% pada jumlah KGB sampai 30 dan 35.¹¹

Metastasis sel kanker ke kelenjar getah bening secara langsung berhubungan dengan stadium penyakit kanker, di mana insidens metastasis KGB pelvis dan para-aorta meningkat seiring dengan makin tingginya stadium kanker. Pada kanker stadium lanjut, metastasis ke KGB juga berhubungan dengan volume tumor.¹³

Dari 41 subjek penelitian, dijumpai metastasis pada KGB pelvis pada 6 subjek (14,63%), 3 orang (50%) di antaranya merupakan stadium IB1, 1 orang (16,67%) stadium IB2, dan 2 orang (33,33%) stadium IIA, atau dengan pengelompokan yang lain (berdasar stadium kanker serviks). Pada subjek penelitian stadium IB dijumpai 4 orang (12,90%) metastasis KGB pelvis dan pada kelompok subjek penelitian stadium IIA dijumpai 2 orang (20%). Hasil ini sesuai dengan penelitian Anchalee, dkk., (2005) mengenai invasi limfovaskular dan risiko metastasis KGB pelvis pada kanker serviks stadium IB1 yang mendeteksi adanya metastasis KGB pelvis sebesar 14,9% dari 397 subjek penelitian.¹⁴

Pada penelitian ini dijumpai metastasis KGB pelvis pada kelompok subjek penelitian dengan jumlah KGB pelvis yang diambil sebanyak ≤ 10 , 11-20, 21-30, masing-masing 2 orang (33,33%). Penelitian Shah (2011) dengan subjek penelitian yang jauh lebih banyak mendapati angka 15% (≤ 10 KGB); 36,65% (11-20 KGB); 27,03% (21-30 KGB); dan 21,31% (> 30 KGB).¹¹

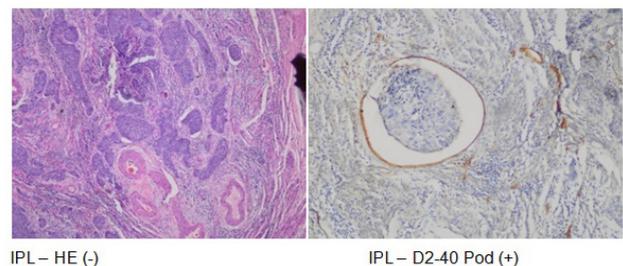
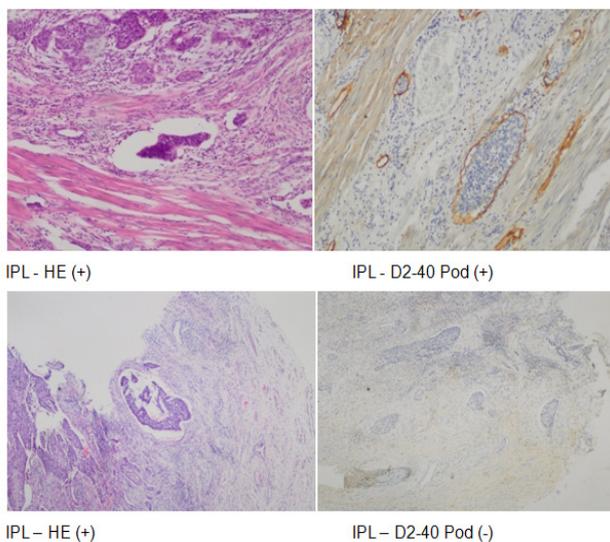
Invasi pembuluh limfe (LVI positif) ditemukan sebanyak 7 (17,07%) pada pemeriksaan imunohistokimia D2-40 Podoplanin dan 9 (21,95%) pada pemeriksaan dengan HE. Ditemukan juga 2 kasus dengan angioinvasi

pada pemeriksaan HE dan tidak dijumpai pada pemeriksaan imunohistokimia D2-40 Podoplanin. Anchalee dkk., menemukan angka invasi limfovaskular sebesar 36,8% pada 397 penderita kanker serviks stadium IB1.¹⁴

Pemeriksaan dengan pewarnaan HE untuk mendeteksi invasi pembuluh limfe memerlukan kecermatan dan pengalaman yang tinggi dari pemeriksa (pathologist), mengingat kemungkinan adanya artefak yang dapat memengaruhi hasil pemeriksaan.

Temuan hasil penelitian bahwa invasi pembuluh limfe dengan pemeriksaan konvensional standar dengan pewarnaan HE lebih banyak dibanding dengan menggunakan pemeriksaan IHC D2-40 Podoplanin (21,95% : 17,07%), belum bisa menyimpulkan bahwa pemeriksaan dengan HE lebih baik dalam mendeteksi invasi pembuluh limfe. Keadaan ini mungkin terjadi karena pemeriksaan HE tidak bisa membedakan *space* pembuluh limfe dengan *space* lumen pembuluh darah sehingga ada kemungkinan angka deteksi yang lebih tinggi ini belum pasti merepresentasikan invasi pembuluh limfe dan masih ada kemungkinan adanya artefak atau lumen vaskuler yang turut diinterpretasikan sebagai invasi pembuluh limfe.

Pemeriksaan untuk mendeteksi adanya invasi sel-sel kanker ke dalam pembuluh limfe secara standar melalui pemeriksaan HE banyak diragukan hasilnya karena keterbatasan dalam meyakini identifikasi pembuluh limfe itu sendiri. Oleh karena itu, penggunaan imunohistokimia D2-40 Podoplanin yang merupakan marker selektif dari endotel pembuluh limfe digunakan untuk meningkatkan akurasi deteksi invasi ke pembuluh limfe. Pada



Gambar 1: Hubungan invasi pembuluh limfe dengan metastasis ke kelenjar getah bening (KGB) pelvis

penelitian ini, kesesuaian hasil invasi pembuluh limfe antara pemeriksaan HE dan IHC D2-40 Podoplanin adalah 4 sampel yang positif LVI dan 29 sampel dengan LVI negatif.

Metastasis KGB pelvis ditemukan pada 3 dari 9 subjek penelitian (33,33%) yang positif invasi pembuluh limfanya berdasar pemeriksaan HE, sementara pada kelompok dengan LVI negatif dijumpai metastasis KGB pelvis pada 3 dari 32 subjek penelitian (9,37%). Metastasis KGB pelvis ditemukan pada 3 dari 7 subjek penelitian (42,86 %) yang positif invasi pembuluh limfanya berdasarkan pemeriksaan imunohistokimia (IHC) D2-40 Podoplanin, sementara pada kelompok dengan LVI negatif dijumpai metastasis KGB pelvis pada 3 dari 34 subjek penelitian (8,82 %). Dari uji statistik menggunakan uji asosiasi Phi, ternyata invasi pembuluh limfe yang dideteksi menggunakan pemeriksaan IHC D2-40 Podoplanin memiliki korelasi yang signifikan terhadap terjadinya metastasis KGB pelvis ($\Phi = 0,362$; harga $p = 0,020$), sementara invasi pembuluh limfe dengan pemeriksaan HE tidak signifikan secara statistik terhadap metastasis KGB pelvis ($\Phi = 0,281$; $p = 0,072$).

Pada penelitian ini, dari subjek penelitian yang dijumpai invasi pembuluh limfe yang dideteksi dengan menggunakan marker spesifik (Mab D2-40 Podoplanin), dijumpai metastasis ke kelenjar getah bening hanya 42,86%. Hal ini mengindikasikan masih ada KGB yang belum teridentifikasi. Sebaliknya, pada kasus yang tidak dijumpai adanya invasi pembuluh limfe tetapi ditemukan metastasis KGB sebanyak 8,82%; kemungkinan disebabkan oleh kesalahan karena irisan ulang blok paraffin yang tidak sama.

Dalam hasil penelitian ini, angka deteksi invasi pembuluh limfe dengan pemeriksaan HE lebih tinggi, tetapi ketika diuji korelasinya dengan metastasis KGB pelvis, ternyata tidak berhubungan bermakna. Sebaliknya, pada pemeriksaan dengan Mab D2-40 Podoplanin bermakna secara statistik. Hasil penelitian ini konsisten dengan penelitian Birner (2001) yang menemukan adanya hubungan yang signifikan antara invasi pembuluh limfe dengan keterlibatan kelenjar getah bening, di mana dari 98 spesimen blok paraffin yang diperiksa didapati 65,7% pasien yang mengalami invasi pembuluh limfe mengalami metastasis kelenjar limfe ($p < 0,001$).

KESIMPULAN

Deteksi invasi pembuluh limfe pada penderita kanker serviks stadium IB dan IIA dengan pemeriksaan konvensional menggunakan pewarnaan Hematoksilin-eosin tidak berhubungan dengan metastasis KGB pelvis meskipun dalam penelitian ini kelihatan angka deteksinya lebih tinggi daripada invasi pembuluh limfe yang dideteksi menggunakan pemeriksaan imunohistokimia D2-40 Podoplanin (21,95% : 17,07%).

Dengan didapatkannya hubungan yang signifikan antara invasi pembuluh limfe yang dideteksi melalui pemeriksaan imunohistokimia D2-40 Podoplanin dengan metastasis ke KGB pelvis ($\Phi = 0,362$; harga $p = 0,020$) maka disarankan penggunaannya untuk mendeteksi invasi pembuluh limfe, dan invasi pembuluh limfe dapat dipertimbangkan sebagai faktor prediksi adanya metastasis KGB pelvis.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk membuktikan apakah invasi pembuluh limfe juga merupakan faktor prognosis yang berdiri sendiri pada kanker serviks stadium IB dan IIA.

DAFTAR PUSTAKA

1. Freddie Bray, Melissa M Ahmedin Jemal. Global cancer statistics. *CA Cancer J.Clin*, 2011;61(2): 69-90.
2. Hai-Rim Shin, Freddie Bray Jacques Ferlay. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer* 2010;127:2893-2917.
3. M.Farid Aziz. Gynecological cancer in Indonesia. *J. Gynecol Oncol* 2009;20(1):8-10.
4. A.C.M.van Lindert, H.C.L.V.Kock P.F.J.van Bommel. A Review of Prognostic Factors in early-stage carcinoma of the cervix (FIGO IB and IIA) and implications for treatment strategy. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biology*. 1987; 26:69-84.
5. T. K. Park, s. N. Kim, j. Y. Kwon, h. J. Mo. Postoperative adjuvant therapy in early invasive cervical cancer patients with histopathologic high-risk factors. *Int J Gynecol Cancer*. 2001; 11:475-482.
6. Jacobus van der Velden, Ben Willem J Mol, Petra Biewenga. Prognostic Model for Survival in Patients with Early Stage Cervical Cancer. *Cancer* 2011;117:768-776.
7. Bundy B.N, Fowler W.C Jr, Delgado G. A Prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1989;35:314-320.

8. Christina S Chu, Eleanor E Harris Kimberly L Dumoff. Low Podoplanin expression in pretreatment biopsy material predicts poor prognosis in advance-stage squamous cell carcinoma of the uterine cervix treated by primary radiation. *Modern Pathology* 2006;19:708-716.
9. Jitti Hanprasertpong^{1*}, Kobkul Tungsinnunkong², Suwicha Chittithaworn¹. Association Between Prognostic Factors and Disease-Free Survival of Cervical Cancer Stage IB1 patients undergoing Radical Hysterectomy. *Asian Pacific J Cancer Prevention* 2007;8:530-534.
10. Laila Nuranna Tricia D. Anggraeni. Distribution of Age, Stage, and Histopathology of Cervical Cancer: A Retrospective study on patients at Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta, Indonesia, 2006-2010. *Indonesia J. Obstet Gynecol* 2011;35(1):21-24.
11. Sharyn N. Lewin, Israel Deutsch Monjri Shah. Therapeutic Role of Lymphadenectomy for Cervical Cancer. *Cancer* 2011;117:310-317.
12. Stefano Basile, Roberto Angioli Pierluigi Benedetti Panici. Pelvic and aortic lymphadenectomy in cervical cancer: The standardization of surgical procedure and its clinical impact. *Gynecologic Oncology*; 2009;113:284-290.
13. Javier f. Magrina. The prognostic significance of pelvic and aortic lymph node metastases. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2001; 6:302-306.
14. Kittipat Charoenkwan, Sumalee Siriaunkgul Anchalee Chandacham. Extent of Lymphovascular Space Invasion and Risk of Pelvic Lymph Node Metastases in Stage IB1 Cervical Cancer. *J Med Assoc Thai* 2005;88:S31-S36.