

Jumlah Kelenjar Limfe sebagai Prediktor Kesintasan Penderita Kanker Serviks yang Dilakukan Histerektomi Radikal dan Limfadenektomi

RM Ali Fadhly, Sigit Purbadi

Departemen Obstetri dan Ginekologi, FK Universitas Indonesia
RS dr. Cipto Mangunkusumo

Korespondensi: Rmalif@gmail.com

Abstrak

Kanker serviks merupakan kanker keempat tersering pada perempuan di dunia. Di Indonesia pada tahun 2013 terdapat 838 kasus kanker serviks dan pada tahun 2014 meningkat menjadi 1632 kasus. Berdasarkan prognosis dan terapi, kanker serviks dibagi dua kelompok yaitu stadium awal (IA-IIA) dan stadium lanjut (IIB-IVB). Tatalaksana kanker serviks stadium awal adalah pembedahan atau radioterapi. Pembedahan berupa histerektomi radikal dan limfadenektomi. Pada penderita kanker serviks stadium awal yang berusia muda, umumnya dilakukan histerektomi radikal karena ovarium dan vagina ingin dipertahankan. Histerektomi radikal dan limfadenektomi lebih disukai dibandingkan radioterapi karena pada radioterapi dapat terjadi kerusakan permanen jaringan normal di lokasi neoplasma. Keterlibatan kelenjar limfe merupakan salah satu faktor yang memengaruhi kesintasan penderita kanker serviks. Angka kesintasan 5 tahun penderita kanker serviks menurun 25-60% apabila terdapat metastasis ke kelenjar limfe. Berdasarkan status nodul, angka 5 tahun disease-free survival 80,9-83,3% pada pasien dengan nodul positif dan 90,2-97,8% pada nodul negatif. Kesintasan kanker serviks masih rendah, sehingga diperlukan prediktor agar dapat dilakukan tindakan lebih lanjut untuk meningkatkan kesintasan. Jumlah pengangkatan nodul limfe dapat meningkatkan kesintasan, namun belum diketahui hubungan jumlah pengangkatan nodul limfe dengan kesintasan pasien kanker serviks stadium awal. Perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui jumlah kelenjar limfe yang diekstraksi sebagai prediktor kesintasan pasien kanker serviks yang dilakukan histerektomi radikal dan limfadenektomi.

Kata kunci: prediktor kesintasan, kanker serviks, histerektomi, limfadenektomi, jumlah kelenjar limfe

Number of Lymph Nodes Extraction as Predictor of Cervical Cancer Patient's Survival who did Radical Hysterectomy and Lymphadenectomy

Abstract

Cervical cancer is the fourth most common cancer in women in the world. In Indonesia, there were 838 cases of cervical cancer in 2013 and increased to 1632 cases in 2014. Based on the prognosis and treatment, cervical cancer is divided into two groups: early stage (IA-IIA) and advanced stages (IIB-IVB). The treatment of early stage cervical cancer is surgery or radiotherapy. Surgery means a radical hysterectomy and lymphadenectomy. In young patients with early stage, generally performed radical hysterectomy because ovaries and vagina need to be maintained. Radical hysterectomy and lymphadenectomy is preferable to radiotherapy because radiotherapy can permanently damage normal tissue at the site of the neoplasm. Lymph node involvement is one of the factors that affect the survival of cervical cancer. 5-year survival rate of cervical cancer decreased by 25-60% if there is metastasis to the lymph nodes. Based on the status of nodules, number 5-year disease-free survival of 80.9-83.3% in patients with positive nodes and 90.2-97.8% in negative nodules. Cervical cancer survival rate is still low, therefore its necessary to have a predictor of survival in order to do further action to improve survival. The amount of removal of the lymph nodes may improve survival, but the relationship between the number of lymph nodes removal and survival for early stage of cervical cancer patients is unknown. Research is needed to determine the number of lymph nodes were extracted as a predictor of patient's survival with cervical cancer who performed a radical hysterectomy and lymphadenectomy.

Keywords: survival predictor, cervical cancer, hysterectomy, lymphadenectomy, lymph nodes number

Pendahuluan

Kanker serviks merupakan kanker keempat tersering pada perempuan di dunia. WHO pada tahun 2012 memperkirakan terdapat 528.000 kasus baru kanker serviks di seluruh dunia dan di Asia Tenggara terdapat 175.000 kasus.¹¹ Di Indonesia pada tahun 2013 terdapat 838 kasus kanker serviks dan pada tahun 2014 meningkat menjadi 1632 kasus.² Di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM tercatat 574 kasus (73,5%) dari 781 kasus keganasan organ reproduksi perempuan. Di RSCM pada tahun 2014 dilaporkan 633 kasus kanker serviks dan stadium IB-IIA sebanyak 93 kasus.³

Keterlibatan kelenjar limfe merupakan salah satu faktor yang memengaruhi kesintasan pasien kanker serviks. Angka kesintasan 5 tahun pasien kanker serviks menurun 25-60% apabila terdapat metastasis ke kelenjar limfe.^{4,5} Berdasarkan status nodul, angka 5 tahun *disease-free survival* berkisar 90,2-97,8% pada pasien dengan nodul negatif dan sebesar 80,9-83,3% pada pasien dengan nodul positif.⁶ Oleh karena itu, limfadenektomi pelvis merupakan faktor penting dalam tatalaksana pembedahan kanker serviks stadium awal. Meskipun demikian, belum diketahui berapa jumlah kelenjar limfe yang perlu diangkat dan hubungannya dengan kesintasan.

Patologi Kanker Serviks

Kanker serviks awalnya terdapat di sel epitel yang disebut sebagai karsinoma insitu. Sel kanker selanjutnya menginvasi membran basal sehingga melibatkan stroma. Pada lapisan tersebut terdapat pembuluh darah dan kelenjar limfe. Semakin banyak sel yang menginvasi stroma semakin membesar ukuran tumor yang disebut sebagai *maximal deep invasion*. Setelah invasi stroma, tumor akan menyebar langsung ke vagina, endometrium dan myometrium. Bila sel telah masuk ke pembuluh darah dan limfe, hal tersebut merupakan proses metastasis melalui pembuluh limfe. Diagnosis pasti kanker serviks dibuktikan dengan histopatologi dari hasil biopsi. Setelah mendapat hasil histopatologi, dilakukan penentuan stadium secara klinik.

Tatalaksana

Berdasarkan The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) staging, kanker serviks diklasifikasikan menjadi 4 stadium.⁷ Berdasarkan prognosis dan terapi, kanker serviks dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu stadium awal (I-IIA) dan stadium lanjut (IIB-IVB).

Tatalaksana standar kanker serviks stadium awal berupa pembedahan atau radioterapi. Terapi pembedahan meliputi histerektomi radikal dan limfadenektomi.⁸ Pada penderita kanker serviks stadium awal yang berusia muda, umumnya dilakukan histerektomi radikal karena ovarium dan vagina ingin dipertahankan. Histerektomi radikal dan limfadenektomi lebih disukai dibandingkan radioterapi karena pada radioterapi dapat terjadi kerusakan permanen jaringan normal di lokasi neoplasma.⁸

Histerektomi

Penderita kanker serviks stadium IA2 sampai IIA dapat ditatalaksana dengan histerektomi radikal dengan diseksi kelenjar limfe pelvis dan dengan atau tanpa diseksi kelenjar limfe paraorta. Terapi pembedahan cocok untuk pasien yang secara fisik mampu mentoleransi prosedur bedah yang agresif dan ingin menghindari efek jangka panjang dari terapi radiasi. Selain itu, histerektomi radikal cocok untuk pasien muda yang menginginkan preservasi ovarium.⁹

Indikasi histerektomi kelas I adalah untuk *carcinoma in situ* (CIN) dan invasi stroma awal; kelas II untuk mikrokarsinoma pascaradiasi; kelas III untuk kanker serviks stadium IB-IIA; kelas IV untuk rekurensi sentral dan kelas V untuk rekurensi sentral termasuk ureter distal dan kandung kemih.⁸ Saat ini, teknik histerektomi diklasifikasikan menjadi tipe I, II, dan III.²⁴

Histerektomi Radikal (Tipe III)⁹

Histerektomi tipe III mengangkat serviks, uterus, vagina 2cm dan parametrium. Arteri uterina diligasi dari pangkal arteri iliaka interna dan semua jaringan medial sampai pangkal arteri uterina direseksi. Eksisi parametrium dilakukan sampai ke dinding samping pelvis dengan batas vena uterina dalam. Ureter diseksi secara komplis dan kandung kemih serta rektum dimobilisasi agar jaringan para servikal dapat lebih luas untuk diangkat. Meskipun Piver melakukan reseksi menyeluruh ligamen uterosakral, sekarang tidak dilakukan lagi karena tingginya insidensi retensio urin. Selain itu, paling tidak 2cm vagina proksimal direseksi. Prosedur tersebut dilakukan untuk tatalaksana kanker serviks stadium IA2, IB1, lesi IB2, stadium lesi IIA1, dan pasien dengan kontraindikasi relatif dari terapi radiasi seperti, diabetes, penyakit radang panggul, hipertensi, penyakit kolagen, *inflammatory bowel disease*, atau masa adneksa.

Cara melakukan histerektomi tipe I, II, dan III dapat secara abdominal, laparoskopi, *robot-assisted*, atau vagina, tergantung karakteristik pasien dan preferensi serta pengalaman operator. Keuntungan tatalaksana minimal invasif adalah lebih sedikit kehilangan darah dan waktu perawatan di rumah sakit lebih singkat.

Histerektomi radikal merupakan terapi efektif pada pasien kanker serviks stadium awal dengan kesintasan 5 tahun sebesar 73,4-97,5%.¹⁰⁻¹² Purbadi et al,¹³ melaporkan angka kesintasan 5 tahun pasien kanker serviks stadium awal pascahisterektomi radikal di RSCM sebesar 71%.

Limfadenektomi

Limfadenektomi adalah pengangkatan kelenjar limfe. Pada operasi kanker serviks, limfadenektomi bertujuan untuk mendiagnosis status nodus dan ekstraksi nodus yang mengandung tumor. Limfadenektomi yang rutin dilakukan mencakup pengangkatan jaringan limfatik sepanjang iliaka eksterna dan interna, obturator sampai distal obturator. Limfadenektomi paraaorta terkadang menjadi pilihan bila terdapat kelenjar getah bening pelvik yang terlibat.¹⁴

Limfadenektomi pelvik merupakan pengangkatan komplrit dari semua jaringan nodul dalam suatu area yang dibatasi oleh bagian tengah arteri Iliaka communis (proksimal), vena Iliaka sirkumfleksa dalam (distal), bagian tengah muskulus psoas mayor (lateral), ureter (medial), dan nervus obturator (posterior).¹⁵

Tujuan limfadenektomi adalah untuk mengangkat semua jaringan lemak limfatik dari daerah yang diperkirakan akan meningkatkan insidens metastasis nodul.¹⁶ Idealnya, prosedur tersebut harus menghasilkan banyak nodul pelvik dari berbagai area¹⁷ namun, pengangkatan kelenjar getah bening yang lebih banyak akan meningkatkan risiko komplikasi pasca-operasi.¹⁸

Jangkauan limfadenektomi pelvik tergantung situasi klinis dan akan bervariasi pada setiap klinisi. Selain itu, limfadenektomi komplrit juga tergantung pada keterampilan diagnostik dari bagian patologi.⁹ Saat ini terdapat bukti kuat untuk melanjutkan reseksi nodul panggul sampai ke area komunis iliaka dan nodul aorta dalam kasus penyakit nodul panggul yang terdeteksi intraoperatif karena tingginya insiden penyebaran limfatik ke bagian atas pada pasien tertentu.^{19,20} Ketika terdapat indikasi limfadenektomi panggul sistematis, harus dilakukan dengan aman dan dengan cara standar oleh ahli onkologi ginekologi dengan 25-35 nodul

diangkat agar prosedur adekuat dan sebanyak 12-25 nodul aorta untuk kasus diseksi kelenjar getah bening para-aorta.²¹

Variasi dalam jumlah nodul yang diangkat tergantung anatomi pasien, status inflamasi lokal, luas pembedahan, pengolahan spesimen, dan pemeriksaan oleh ahli patologi.²² Penelitian European Organization for Research and Treatment of Cancer–Gynecological Cancer Group (EORTC-GCG) menjadi indikator kualitas untuk *radical hysterectomy pelvic lymphadenectomy* (RHPL) mendapatkan bahwa lebih dari 90% pasien yang menjalani limfadenektomi panggul memiliki lebih dari 11 nodul yang diangkat.²³ Dalam penelitian baru-baru ini, rata-rata jumlah nodul yang diangkat sebanyak 26 dan 97,5% pasien memiliki lebih dari 11 nodul yang diangkat.⁶

Prognosis

Faktor prognosis kanker serviks akan mempengaruhi kesintasan. Salah satu faktor yang berhubungan dengan kesintasan adalah faktor klinikopatologi. Secara umum, faktor klinikopatologi kanker serviks meliputi usia, stadium FIGO, metastasis kelenjar limfe, perluasan parametrium atau vagina, histologi nonskuamosa, differensiasi tumor, invasi limfovaskular dan kedalaman invasi stroma. Usia, stadium, ukuran tumor, histopatologi, kedalaman invasi serviks, metastasi kelenjar limfe, dan keterlibatan parametrium berhubungan dengan kesintasan sedangkan histologi tumor tidak berhubungan dengan kesintasan.

Angka kesintasan 5 tahun pasien kanker serviks tergantung stadium; pada stadium IA, IB, dan IIA angka kesintasan 5 tahun sebesar 100%, 88%, dan 68%.⁹ Keterlibatan kelenjar limfe merupakan salah satu faktor yang memengaruhi kesintasan pasien kanker serviks. Angka kesintasan 5 tahun pasien kanker serviks menurun 25-60% apabila terdapat metastasis ke kelenjar limfe.^{4,5} Berdasarkan status nodul, angka 5 tahun *disease-free survival* 80,9-83,3% pada pasien dengan nodul positif dan 90,2-97,8% pada pasien dengan nodul negatif.⁶ Menurut Pieterse et al²⁴ pengangkatan nodul limfe dalam jumlah banyak memiliki dampak positif terhadap kesintasan pasien kanker serviks.

Pilihan terapi kanker serviks stadium awal dapat berupa pembedahan atau kemoradiasi.⁹ Pada studi retrospektif, 393 perempuan dipilih secara acak untuk menjalani histerektomi radikal dan limfadenektomi pelvis atau menjalani terapi radiasi saja. Angka 5 tahun *overall survival* dan *disease-free survival* pasien tersebut adalah 83%

dan 74%. Pasien yang ditatalaksana dengan terapi pembedahan disertai dengan radiasi memiliki morbiditas yang lebih buruk.²⁵

Pembedahan dan radiasi merupakan pilihan yang layak untuk tatalaksana kanker serviks stadium awal. Tatalaksana yang optimal harus menilai faktor klinis seperti status menopause, usia, penyakit penyerta, histologi tumor, dan diameter leher rahim. Pada stadium IB1 dan kanker serviks IIA1, tatalaksana tergantung kebijaksanaan dokter dan keinginan pasien untuk memilih modalitas pengobatan yang lebih disukai.⁹

Secara umum, histerektomi radikal pada kanker serviks stadium IB-IIA dipilih untuk perempuan premenopause yang ingin mempertahankan fungsi ovarium dan bagi perempuan yang kuatir terhadap perubahan fungsi seksual setelah menjalani radioterapi. Usia dan berat badan bukan merupakan kontraindikasi pembedahan namun perempuan yang lebih tua mungkin memerlukan perawatan lebih lama di rumah sakit. Perempuan dengan berat badan lebih berat dapat memiliki waktu yang lebih lama saat operasi, kehilangan darah yang lebih banyak dan komplikasi luka yang lebih tinggi. Pasien dengan penyakit jantung atau paru yang parah juga merupakan kontraindikasi terapi pembedahan.⁹

Penutup

Kesintasan kanker serviks masih rendah sehingga diperlukan prediktor kesintasan agar dapat dilakukan tindakan lebih lanjut untuk meningkatkan kesintasan penderita kanker serviks. Jumlah pengangkatan nodul limfe dapat meningkatkan kesintasan, namun belum diketahui hubungan jumlah pengangkatan nodul limfe dengan kesintasan pasien kanker serviks stadium awal. Perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui jumlah kelenjar limfe yang diekstraksi sebagai prediktor kesintasan pasien kanker serviks yang dilakukan histerektomi radikal dan limfadenektomi.

Daftar Pustaka

1. WHO. Globocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Diunduh dari http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
2. Inasgo. Cancer registration information system 2014. Diunduh dari: <http://www.inasgo.org/>
3. Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM. Data Kanker Serviks Tahun 2013. Jakarta: Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM, 2013
4. Lukaszuk K, Liss J, Gulczynski J, Nowaczyk M, Nakonieczny M, Piatkowski M, et al. Predictive value of HPV DNA in lymph nodes in surgically treated cervical carcinoma patients—a prospective study. *Gynecol Oncol*. 2007;104(3):721-6.
5. Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Further stratification of risk groups in patients with lymph node metastasis after radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2010;117(1):53-8.
6. Suprasert P, Charoenkwan K, Khunamornpong S. Pelvic node removal and disease-free survival in cervical cancer radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012;116(1):43-6.
7. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;105(2):103-4.
8. Tewari KS, Monk BJ. Invasive cervical cancer. Dalam: Di Saia PJ, Creasman WT, editors. *Clinical Gynecologic Oncology*. Edisi ke-8. Philadelphia: Elsevier; 2012.
9. Cervical Cancer. Dalam: Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Bradshaw KD, Cunningham FG, editors. *Williams gynecology*. Edisi ke-2. New York: Mc Graw Hill; 2012.
10. Covens A, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, DePetrillo AD, Lickrish G, et al. Changes in the demographics and perioperative care of stage IA(2)/IB(1) cervical cancer over the past 16 years. *Gynecol Oncol*. 2001;81(2):133-7.
11. Comerci G, Bolger B, Flannelly G, Maini M, Lopes AdB, Monaghan JM. Prognostic factors in surgically treated stage IB–IIB carcinoma of the cervix with negative lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer*. 1998;8(1):23-6.
12. Quinn M, Benedet J, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman W, et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;95(1):S43-103.
13. Purbadi S, Anindya M. Kesintasan pasien kanker serviks yang ditatalaksana dengan histerektomi radikal beserta faktor-faktor yang mempengaruhinya di RSUPN Cipto Mangunkusumo tahun 2005-2010. Jakarta: Universitas Indonesia; 2013.
14. Huang H, Liu J, Li Y, Wan T, Feng Y, Li Z, et al. Metastasis to deep obturator and para-aortic lymph nodes in 649 patients with cervical carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(11).
15. Whitney CW. GOG surgical procedures manual 2010. Diunduh dari: <https://gogmember.gog.org/manuals/pdf/surgman.pdf>.
16. Cibula D, Abu-Rustum NR. Pelvic lymphadenectomy in cervical cancer—surgical anatomy and proposal for a new classification system. *Gynecol Oncol*. 2010;116:33.

17. Huang M, Chadha M, Musa F. Lymph nodes: is total number or station number a better predictor of lymph node metastasis in endometrial cancer? *Gynecol Oncol.* 2010;119.
18. Franchi M, Ghezzi F, Riva C. Postoperative complications after pelvic lymphadenectomy for the surgical staging of endometrial cancer. *J Surg Oncol.* 2001;78.
19. Panici PB, Maneschi F, Scambia G, Greggi S, Cutillo G, D'Andrea G, et al. Lymphatic spread of cervical cancer: an anatomical and pathological study based on 225 radical hysterectomies with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 1996;62(1):19-24.
20. Panici PB, Scambia G, Baiocchi G, Matonti G, Capelli G, Mancuso S. Anatomical study of para-aortic and pelvic lymph nodes in gynaecologic malignancies. *Obstet Gynecol.* 1992;79:498-502.
21. Panici PB, Basile S, Angioli R. Pelvic and aortic lymphadenectomy in cervical cancer: The standardization of surgical procedure and its clinical impact. *Gynecol Oncol.* 2009.
22. Sakuragi N. Up-to-date management of lymph node metastasis and the role of tailored lymphadenectomy in cervical cancer. *Int J Clin Oncol.* 2007;12(3):165-75.
23. Verleye L, Vergote I, Reed N, Ottevanger P. Quality assurance for radical hysterectomy for cervical cancer: the view of the European Organization for Research and Treatment of Cancer–Gynecological Cancer Group (EORTC-GCG). *Ann Oncol.* 2009;20(10):1631-8.
24. Pieterse QD, Kenter GC, Gaarenstroom KN, Peters AA, Willems SM, Fleuren GJ, et al. The number of pelvic lymph nodes in the quality control and prognosis of radical hysterectomy for the treatment of cervical cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(2):216-21.
25. Landoni F, Maneo A, Colombo A. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-Ila cervical cancer. *Lancet.* 1997;350:535-40.