

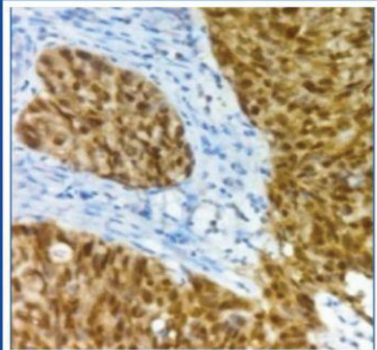
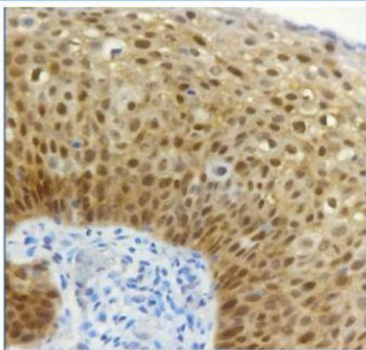
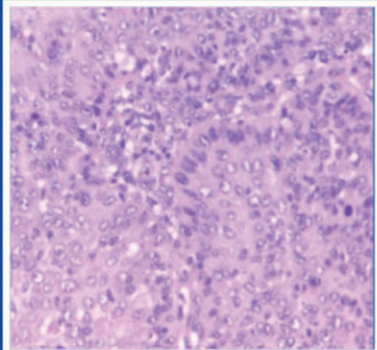
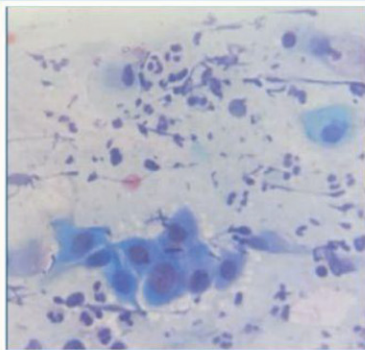
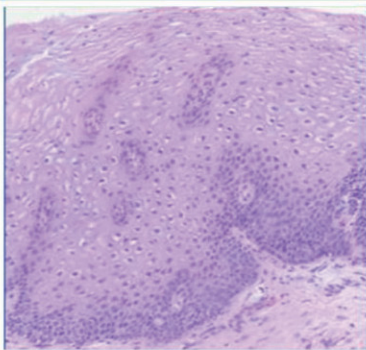
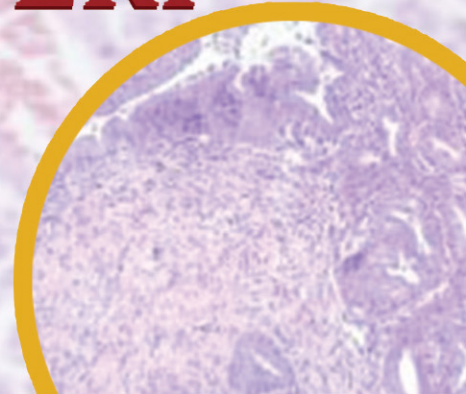
PATOLOGI SERVIKS UTERI

Kontributor:

I Gusti Ayu Sri Mahendra Dewi
I Gusti Alit Artha

Editor:

Ida Bagus Amertha Putra Manuaba
I Putu Yuda Prabawa



I GUSTI AYU SRI MAHENDRA DEWI

PATOLOGI SERVIKS UTERI

Penulis Utama:

I Gusti Ayu Sri Mahendra Dewi

Kontributor:

I Gusti Ayu Sri Mahendra Dewi

I Gusti Alit Artha

Editor:

Ida Bagus Amertha Putra Manuaba

I Putu Yuda Prabawa

Penerbit:



PT. INTISARI SAINS MEDIS

PATOLOGI SERVIKS UTERI

Penulis:

I Gusti Ayu Sri Mahendra Dewi

Kontributor:

I Gusti Ayu Sri Mahendra Dewi

I Gusti Alit Artha

Editor:

Ida Bagus Amertha Putra Manuaba

I Putu Yuda Prabawa

Layout dan Desain Sampul:

I Gusti Ngurah Ari Yusvyantara

Penerbit:

PT. Intisari Sain Medis

Redaksi:

Jl. Batanghari IIIC, No. 9

Kelurahan Panjer, Denpasar Selatan

Denpasar - Bali

Distributor Tunggal

PT. Intisari Sains Medis

Jl. Batanghari IIIC, No. 9

Kelurahan Panjer, Denpasar Selatan

Denpasar - Bali

Cetakan pertama : Mei 2024

2024, xvi + 172 hlm, 15,5 x 23 cm

ISBN :

Hak cipta dilindungi undang-undang

Delarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan dengan cara apapun
tanpa ijin tertulis dari penerbit

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadapan Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat karunia-Nya maka buku ini dapat kami selesaikan. Buku ini ditulis bersama, sesuai dengan bidang keahlian penulis yaitu Patologi Obstetri Ginekologi dan Sitologi.

Buku ini dibuat untuk dapat menjadi salah satu buku referensi dan diharapkan dapat lebih memudahkan pemahaman tentang Patologi Serviks Uteri, karena dibuat lebih ringkas, terstruktur, mengacu pada klasifikasi WHO dan dilengkapi dengan gambar-gambar kasus dari RSUP Prof. dr. I.G.N.G.Ngoerah, hasil penelitian penulis, dan sumber lainnya.

Penulis ucapkan terimakasih kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam penerbitan buku ini. Tentunya buku ini masih kurang sempurna, sehingga masih perlu penyempurnaan dan revisi sesuai dengan perkembangan ilmu dan kasus-kasus yang lebih baru. Semoga buku Patologi Serviks Uteri ini dapat memberikan manfaat di bidang kesehatan, khususnya Patologi Anatomi.

Denpasar, 1 Februari 2024

Hormat kami,

Tim Penulis

DAFTAR PENULIS

I Gusti Ayu Sri Mahendra Dewi

Departemen/ KSM Patologi Anatomi FK Unud/ RSUP Prof. dr. I. G.
N. G. Ngoerah Denpasar

I Gusti Alit Artha

Program Studi Spesialis Patologi Anatomi FK Unud

DAFTAR ISI

	Halaman
SAMPUL DALAM	i
KONTRIBUTOR DAN PENERBIT	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR PENULIS	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB I EVALUASI FORMULIR PERMINTAAN	
PEMERIKSAAN	1
1.1 Pengiriman Spesimen Patologi	1
1.2 Orientasi Spesimen Patologi	8
BAB II ANATOMI DAN HISTOLOGI SERVIKS	
UTERI.....	10
2.1 Anatomi Serviks Uteri	10
2.2 Histologi Serviks Uteri	13
BAB III TEKNIK PEMOTONGAN MAKROSKOPIS	20
3.1 Teknik Pemotongan Makroskopis	20
3.2 Pemeriksaan Khusus	23
3.3 Diagnosis Banding Makroskopis	24
3.4 Deskripsi Makroskopis	24
3.5 Diagnosis Patologi/ Gambaran Prognostik...	25
BAB IV KLASIFIKASI TUMOR SERVIKS UTERI	28
BAB V TUMOR EPITELIAL SKUAMOSA	31
5.1 Lesi yang Menyerupai Lesi Prekursor	
Skuamosa	31
5.1.1 Metaplasia skuamosa	31
5.1.2 Atrofi Serviks Uteri	36
5.2 Tumor Sel Skuamosa dan Precursor	39
5.2.1 Condyloma acuminatum	39
5.2.2 Squamous Intraepithelial Lesion	41

	5.2.2.1	LSIL	46
	5.2.2.2	HSIL	51
	5.2.3	Squamous cell carcinoma, HPV-associated	58
	5.2.4	Squamous cell carcinoma, HPV-independent	67
	5.2.5	Squamous cell carcinoma NOS	68
BAB VI	TUMOR KELENJAR DAN PREKURSOR		71
6.1	Lesi Kelenjar Jinak		71
	6.1.1	Polip endoservikal	71
	6.1.2	Mullerian papilloma	72
	6.1.3	Nabothian cyst	73
	6.1.4	Tunnel cluster	74
	6.1.5	Microglandular hyperplasia	76
	6.1.6	Lobular Endocervical Glandular Hyperplasia (LEGH)	79
	6.1.7	Diffuse Laminar Endocervical Hyperplasia	81
	6.1.8	Mesonephric remnant and hyperplasia	82
	6.1.9	Arias-Stella Reaction of the Uterine Cervix (ASR)	85
	6.1.10	Endocervicosis serviks uteri	86
	6.1.11	Tuboendometrioid metaplasia	88
	6.1.12	Jaringan Prostat Ektopik	85
6.2	Adenocarcinoma		92
	6.2.1	Adenocarcinoma in situ, HPV-associated (AIS, HPV-associated)	92
	6.2.2	Adenocarcinoma, HPV-associated	98
	6.2.3	Adenocarcinoma in situ, HPV-independent	110
	6.2.4	Adenocarcinoma, HPV-independent	112

	6.2.4.1 Adenocarcinoma, HPV-independent, gastric-type	112
	6.2.4.2 Adenocarcinoma, HPV-independent, clear cell-type	117
	6.2.4.3 Adenocarcinoma, HPV-independent, mesonephric type	120
	6.2.5 Adenokarsinoma serviks uteri lainnya	123
BAB VII	TUMOR EPITELIAL LAINNYA	131
	7.1 Carinosarcoma serviks uteri	131
	7.2 Adenosquamous dan Mucoepidermoid Carcinoma serviks uteri	135
	7.3 Adenoid Basal Carcinoma Serviks Uteri.....	135
	7.4 Unclassifiable Carcinoma	137
BAB VIII	TUMOR CAMPURAN EPITELIAL DAN MESENKIMAL, TUMOR SEL GERMINAL.....	140
	8.1 Adenomyoma Serviks Uteri	140
	8.2 Adenosarcoma Serviks Uteri	142
	8.3 Germ Cell Tumour	144
BAB IX	GAMBARAN SITOLOGI	147
	9.1 Metaplasia Skuamosa	147
	9.2 Atrofi Serviks Uteri	148
	9.3 Squamous Intraepithelial Lesion	149
	9.4 Squamous Cell Carcinoma, HPV-associated	151
	9.5 Squamous Cell Carcinoma, HPV-independen	152
	9.6 Polip endoserviks	153
	9.7 Microglandular hyperplasia	153
	9.8 Lobular endocervical glandular hyperplasia	154
	9.9 Mesonephric remnants and hyperplasia	154
	9.10 Arias-stella reaction	154

	9.11	Tuboendometrioid metaplasia	155
	9.12	Adenocarcinoma in situ, HPV-associated	155
	9.13	Adenocarcinoma, HPV-associated	156
	9.14	Adenocarcinoma in situ, HPV-independent	158
	9.15	Adenocarcinoma, HPV-independent, gastric-type	158
	9.16	Adenocarcinoma, HPV-independent, clear cell-type	159
	9.17	Adenocarcinoma, HPV-independent, mesonephric-type	159
	9.18	Other adenocarcinoma	159
	9.19	Carcinosarcoma	159
	9.20	Adenosquamous dan mucoepidermoid carcinoma	160
	9.21	Adenoid basal carcinoma	160
BAB X		STADIUM TNM TUMOR SERVIKS UTERI	163
	10.1	Aturan Klasifikasi	163
	10.2	Lokasi Anatomi	163
	10.3	Kelenjar Getah Bening Regional	164
	10.4	Klasifikasi Klinik TNM	164
	10.5	Klasifikasi Patologi pTN	166
	10.6	Stadium	167
BAB XI		STANDAR PELAPORAN KARSINOMA SERVIKS	169
	11.1	Standar pelaporan karsinoma serviks dari Specimen eksisi (<i>cone excision</i> , <i>LEEP/ LLETZ</i> , lainnya)	169
	11.2	Standar pelaporan karsinoma serviks dari spesimen reseksi	170

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Vaskularisasi dan drainage limfatik serviks uteri	12
Gambar 2.2 Makroskopis serviks uteri	12
Gambar 2.3 <i>Squamocolumnar junction, ectropion</i> dan zona transformasi	16
Gambar 2.4 Serviks, kanalis servikalis dan forniks vagina ..	17
Gambar 2.5 Epitel skuamosa ektoserviks	18
Gambar 2.6 Epitel endoserviks	18
Gambar 2.7 <i>Ciliated cell metaplasia</i>	18
Gambar 3.1 <i>Cone biopsy</i> serviks	21
Gambar 3.2 <i>Loop Electrocautery Excision Procedure (LEEP)</i> serviks	23
Gambar 5.1 Mukosa endoserviks normal	32
Gambar 5.2 <i>Reserve cell hyperplasia</i>	33
Gambar 5.3 Metaplasia skuamosa	33
Gambar 5.4 Metaplasia skuamosa	33
Gambar 5.5 <i>Immature squamous metaplasia</i>	34
Gambar 5.6 <i>Immature squamous metaplasia</i>	35
Gambar 5.7 <i>Atypical Immature Metaplasia (AIM)</i>	36
Gambar 5.8 Metaplasia skuamosa	36
Gambar 5.9 Atrofi serviks	38
Gambar 5.10 Atrofi serviks	38
Gambar 5.11 <i>Condyloma acuminatum</i>	40
Gambar 5.12 <i>Condyloma acuminatum</i>	41
Gambar 5.13 <i>Condyloma acuminatum</i>	41
Gambar 5.14 LSIL	47
Gambar 5.15 LSIL (CIN 1)	48
Gambar 5.16 <i>Koilocytic atypia</i> dan glikogenasi	49
Gambar 5.17 LSIL	50
Gambar 5.18 LSIL	50
Gambar 5.19 LSIL (CIN 1)	50
Gambar 5.20 LSIL dan HSIL	52
Gambar 5.21 HSIL dengan <i>glandular involvement</i>	53

Gambar 5.22	HSIL	53
Gambar 5.23	HSIL (CIN 2).....	53
Gambar 5.24	HSIL (CIN 3).....	54
Gambar 5.25	<i>Thin HSIL</i>	54
Gambar 5.26	Keratinizing HSIL dan HSIL pleomorfik	54
Gambar 5.27	HSIL	55
Gambar 5.28	HSIL (CIN 3)	55
Gambar 5.29	<i>LSIL with metaplastic feature</i>	56
Gambar 5.30	Atrofi yang menyerupai HSIL.....	56
Gambar 5.31	Metaplasia skuamosa <i>immature</i>	58
Gambar 5.32	HSIL dan <i>Reactive changes</i>	58
Gambar 5.33	Gambaran makroskopis karsinoma sel skuamosa invasif serviks	63
Gambar 5.34	<i>Squamous cell carcinoma</i>	64
Gambar 5.35	<i>Squamous cell carcinoma</i>	64
Gambar 5.36	<i>Papillary SCC</i>	65
Gambar 5.37	<i>Papillary SCC</i>	65
Gambar 5.38	<i>Squamous cell carcinoma</i>	65
Gambar 5.39	LELC (<i>lymphoepithelioma-like carcinoma</i>)	66
Gambar 5.40	<i>Squamous cell carcinoma</i>	66
Gambar 5.41	<i>Squamous cell carcinoma</i>	66
Gambar 6.1	Polip endoserviks	72
Gambar 6.2	<i>Mullerian papilloma</i>	72
Gambar 6.3	<i>Mullerian papilloma</i>	73
Gambar 6.4	Kista Nabothian.....	74
Gambar 6.5	<i>Tunnel cluster</i>	76
Gambar 6.6	<i>Tunnel cluster</i>	76
Gambar 6.7	<i>Microglandular hyperplasia</i>	78
Gambar 6.8	<i>Microglandular hyperplasia</i>	78
Gambar 6.9	<i>Microglandular hyperplasia</i>	78
Gambar 6.10	LEGH	80
Gambar 6.11	<i>Atypical LEGH</i>	80
Gambar 6.12	LEGH	81
Gambar 6.13	<i>Diffuse laminar endocervical hyperplasia</i>	82
Gambar 6.14	<i>Mesonephric remnant</i>	84
Gambar 6.15	Hiperplasia mesonefrik	84

Gambar 6.16	Hiperplasia mesonefrik	84
Gambar 6.17	Reaksi Arias-Stella	86
Gambar 6.18	Reaksi desidua pada serviks	86
Gambar 6.19	<i>Endocervicosis</i>	88
Gambar 6.20	<i>Tuboendometrioid metaplasia</i>	89
Gambar 6.21	<i>Tuboendometrioid metaplasia</i>	89
Gambar 6.22	<i>Tubal metaplasia</i>	90
Gambar 6.23	<i>Atypical tubal metaplasia</i>	90
Gambar 6.24	Jaringan prostat ektopik	92
Gambar 6.25	<i>Adenocarcinoma in situ</i>	96
Gambar 6.26	<i>Adenocarcinoma in situ</i>	97
Gambar 6.27	<i>Adenocarcinoma in situ</i>	97
Gambar 6.28	<i>Adenocarcinoma in situ</i>	97
Gambar 6.29	<i>Stratified mucin-producing intraepithelial lesion (SMILE)</i>	98
Gambar 6.30	<i>Adenocarcinoma in situ</i>	98
Gambar 6.31	<i>Adenocarcinoma in situ</i>	104
Gambar 6.32	<i>HPV-associated endocervical Adenocarcinoma</i>	105
Gambar 6.33	<i>HPV-associated endocervical Adenocarcinoma</i>	105
Gambar 6.34	<i>Pattern C HPV-associated invasive endocervical adenocarcinoma</i>	106
Gambar 6.35	<i>Pattern C HPV-associated invasive endocervical adenocarcinoma</i>	106
Gambar 6.36	<i>HPV-associated endocervical Adenocarcinoma</i>	107
Gambar 6.37	<i>Endocervical adenocarcinoma, usual type, well differentiated</i>	107
Gambar 6.38	<i>Endocervical adenocarcinoma, usual type, villoglandular variant</i>	107
Gambar 6.39	<i>Endocervical adenocarcinoma, usual type</i>	108
Gambar 6.40	<i>HPV-associated endocervical adenocarcinoma, mucinous NOS (endocervical) type</i>	108

Gambar 6.41	<i>HPV-associated adenocarcinoma, mucinous intestinal type</i>	108
Gambar 6.42	<i>Intestinal adenocarcinoma</i>	109
Gambar 6.43	<i>HPV-associated adenocarcinoma, signet-ring cell type.....</i>	109
Gambar 6.44	<i>HPV-associated endocervical adenocarcinoma, invasive stratified mucin-producing type.....</i>	110
Gambar 6.45	<i>Adenocarcinoma in situ, gastric-type.....</i>	112
Gambar 6.46	<i>AIS, gastric-type</i>	112
Gambar 6.47	<i>Gastric-type endocervical adenocarcinoma.....</i>	115
Gambar 6.48	<i>Gastric-type endocervical adenocarcinoma</i>	115
Gambar 6.49	<i>Gastric-type endocervical adenocarcinoma, minimal deviation type</i>	116
Gambar 6.50	<i>Gastric-type endocervical adenocarcinoma, minimal deviation type</i>	116
Gambar 6.51	<i>Gastric-type endocervical adenocarcinoma.....</i>	117
Gambar 6.52	<i>Clear cell carcinoma,HPV-independent.....</i>	119
Gambar 6.53	<i>Clear cell type endocervical Adenocarcinoma.....</i>	119
Gambar 6.54	<i>Mesonephric carcinoma</i>	122
Gambar 6.55	<i>Mesonephric carcinoma</i>	123
Gambar 6.56	<i>Endometrioid adenocarcinoma serviks</i>	126
Gambar 6.57	<i>Endometrioid adenocarcinoma serviks.....</i>	127
Gambar 7.1	<i>Carcinosarcoma</i>	132
Gambar 7.2	<i>Carcinosarcoma</i>	132
Gambar 7.3	<i>Adenosquamous carcinoma.....</i>	135
Gambar 7.4	<i>Adenosquamous carcinoma.....</i>	135
Gambar 7.5	<i>Adenoid basal carcinoma.....</i>	137
Gambar 7.6	<i>Adenoid basal carcinoma.....</i>	137
Gambar 8.1	<i>Adenomyoma</i>	142
Gambar 8.2	<i>Adenosarcoma</i>	144
Gambar 9.1	<i>Metaplasia skuamosa.....</i>	147
Gambar 9.2	<i>Metaplasia skuamosa.....</i>	147
Gambar 9.3	<i>Atrofi Serviks Uteri</i>	148
Gambar 9.4	<i>Atrofi Serviks Uteri</i>	148
Gambar 9.5	<i>LSIL (CIN 1)</i>	149

Gambar 9.6	LSIL	150
Gambar 9.7	HSIL	150
Gambar 9.8	HSIL (CIN 3)	150
Gambar 9.9	HSIL	151
Gambar 9.10	Non-Keratinizing Squamous Cell Carcinoma ..	152
Gambar 9.11	Keratinizing Squamous Cell Carcinoma	152
Gambar 9.12	Adenocarcinoma in situ	156
Gambar 9.13	Adenocarcinoma in situ	156
Gambar 9.14	<i>Endocervical adenocarcinoma</i>	157
Gambar 9.15	<i>Endocervical adenocarcinoma</i>	157
Gambar 9.16	<i>Adenocarcinoma, HPV-independent,</i> <i>gastric-type</i>	158
Gambar 9.17	<i>Carsinosarcoma</i>	160

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 1.1	Rekomendasi waktu penyimpanan rekaman hasil dan material patologi	7
-----------	--	---

DAFTAR SINGKATAN

AIM	:	<i>Atypical Immature Metaplasia</i>
AIS	:	<i>Adenocarcinoma in situ</i>
AJCC	:	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ASR	:	<i>Arias-Stella Reaction</i>
CAP	:	<i>College of American Pathologists</i>
CIN	:	<i>Cervical Intraepithelial Neoplasia</i>
DES	:	<i>Diethylstilbestrol</i>
FIGO	:	<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
HPV	:	<i>Human Papilloma Virus</i>
HSIL	:	<i>High-grade Squamous Intraepithelial Lesions</i>
IECC	:	<i>International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification</i>
KSS	:	<i>Karsinoma Sel Skuamosa</i>
LAST	:	<i>Lower Anogenital Squamous Terminology</i>
LEEP	:	<i>Loop Electrocautery Excision Procedure</i>
LEGH	:	<i>Lobular Endocervical Glandular Hyperplasia</i>
LELC	:	<i>Lymphoepithelioma-like carcinoma</i>
LLETZ	:	<i>Large Loop Excision of The Transformation Zone</i>
LSIL	:	<i>Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>
NIS	:	<i>Neoplasia Intraepitelial Serviks</i>
SCC	:	<i>Squamous Cell Carcinoma</i>
SMILE	:	<i>Stratified mucin-producing intraepithelial lesion</i>
PAS	:	<i>Periodic-Acid-Schiff</i>
PCNA	:	<i>Proliferating Cell Nuclear Antigen</i>
TJC	:	<i>The Joint Commission</i>
TPA	:	<i>Tissue Polypeptide Antigen</i>
WHO	:	<i>World Health Organization</i>

BAB I

EVALUASI FORMULIR PERMINTAAN PEMERIKSAAN

Pemeriksaan spesimen Patologi Anatomi penting artinya untuk diagnosis penyakit, mengidentifikasi proses penyakit, maupun untuk penelitian. Merupakan tanggung jawab semua personil rumah sakit yang terlibat, untuk memastikan bahwa setiap spesimen pasien tepat dan aman ditangani dan diproses, untuk mendapatkan manfaat yang maksimal bagi pasien dan dokter. Sesuai dengan standar *The Joint Commission* (TJC), permintaan untuk pemeriksaan patologi dapat dibuat secara tertulis atau elektronik dan permintaan disimpan dalam arsip selama dua tahun.

1.1 Pengiriman Spesimen Patologi

Permintaan pemeriksaan patologi memuat beberapa hal:

1. Identifikasi pasien

- Kesalahan identifikasi spesimen dapat menyebabkan kesalahan serius dalam diagnosis atau kegagalan untuk mendiagnosis.
- Identifikasi spesimen harus mencakup minimal nama lengkap pasien dan tanggal lahir. Lebih baik jika dilengkapi dengan nomor rekam medik rumah sakit atau klinik dan harus ditempelkan dengan kuat pada wadah spesimen.
- Spesimen yang tidak dapat diidentifikasi, harus segera dikomunikasikan dengan dokter, atau jika memungkinkan mohon spesimen ulangan.

2. Identifikasi individu yang meminta pemeriksaan

- Nama semua dokter yang terlibat dalam team perawatan pasien harus dicantumkan, sehingga semua dapat menerima hasil pemeriksaan PA.
- Nama dokter yang akan dihubungi, serta nomor telepon harus dicantumkan.

3. Tanggal prosedur dilakukan

Hal ini penting untuk menentukan:

- Lamanya waktu sejak spesimen jaringan diangkat dari pasien sampai dilakukan fiksasi. Keterlambatan fiksasi tidak boleh terjadi karena jika waktu berkepanjangan maka akan mempengaruhi hasil pemeriksaan.
- Menghubungkan temuan yang didapat dengan uji klinis lainnya, misalnya pemeriksaan radiologis atau kimia serum.
- Memantau waktu prosesing sampai hasil final.
- Memantau lamanya waktu fiksasi untuk kasus tertentu, dimana lama fiksasi sangat penting, misalnya, fiksasi Zenker untuk biopsi sumsum tulang, fiksasi formalin untuk karsinoma payudara.

4. Riwayat klinis yang memadai

- Riwayat klinis membantu dalam menentukan pemeriksaan khusus jika diperlukan.
- *The Joint Commission* mensyaratkan bahwa spesimen bedah harus disertai dengan informasi klinis yang relevan, diagnosis pra operasi dan pasca operasi; dan tambahan informasi yang

diperlukan untuk memilih tes yang sesuai, untuk memastikan interpretasi tes yang akurat, dan pelaporan hasil, misalnya, ras/etnis, riwayat keluarga, silsilah.

- Riwayat klinis meliputi:
 - a. Tujuan pengambilan spesimen dan jenis dari spesimen
 - Untuk biopsi diagnostik, reseksi tumor atau eksisi ulang tempat tumor, pembedahan untuk tujuan terapeutik.
 - Diperlukan pemeriksaan khusus sesuai tujuan pengambilan spesimen, seperti penintaan tepi atau alokasi jaringan untuk pemeriksaan khusus.
 - b. Lokasi dan jenis lesi yang ada
 - Deskripsi berdasarkan lokasi anatomi (misalnya kaput pankreas) atau wilayah (misalnya kuadran luar atas).
 - Identifikasi dengan tanda benang atau staples.
 - Identifikasi dengan pencitraan radiologis (misalnya radiografi untuk kalsifikasi payudara, pencitraan nuklir untuk serapan oktreotida).
 - Jumlah lesi dan jarak antar lesi.
 - Beberapa lesi yang terlihat jelas secara in vivo mungkin menjadi kurang jelas setelah eksisi dan penghentian aliran darah (misalnya, lesi vaskular, lesi kistik jika diinsisi). Mungkin perlu untuk menandai beberapa kanker dengan klip sebelum terapi neoadjuvant, karena setelah terapi beberapa kanker tidak lagi dapat diidentifikasi secara makroskopis.

c. Diagnosis sebelumnya

- Riwayat tumor yang diketahui sebelumnya (termasuk jenis/ lokasi/ tanggal pengangkatan/ stadium penyakit).
- Kehamilan saat ini atau belakangan ini, karena perubahan terkait kehamilan dapat menyerupai keganasan.
- Status sistem kekebalan, apakah pasien mungkin *immunocompromised* seperti: HIV positif, bantuan ventilasi, transplantasi organ, luka bakar yang luas, rawat jalan kronis-peritoneum dialisis, sinusitis kronis, diabetes, pemasangan kateter.
- Informasi ini penting untuk membantu jika diperlukan pemeriksaan khusus, untuk menginterpretasi temuan histologis dan untuk membantu memastikan keselamatan petugas patologi dalam menangani spesimen dengan organisme menular.

d. Perawatan sebelumnya atau saat ini

- Radiasi atau kemoterapi, karena perubahan terkait pengobatan dapat dikelirukan sebagai keganasan, karsinoma sulit ditemukan secara makroskopis padahal masih ada secara mikroskopis, identifikasi *tumor bed* penting untuk menilai respon terhadap pengobatan.
- Penggunaan obat yang dapat mengubah gambaran histologis jaringan, misalnya untuk evaluasi hati dan biopsi endometrium.

- Penggunaan obat-obatan yang dapat membuat pasien rentan terhadap infeksi yang tidak biasa, seperti terapi kortikosteroid, kemoterapi, terapi antibakteri atau anti jamur profilaksis.
- e. Tujuan khusus konsultasi
 - Permintaan harus mencantumkan apakah memerlukan pemeriksaan khusus, misalnya, marker limfoma, kultur mikrobiologi pada kecurigaan infeksi, pemeriksaan kristal pada jaringan sendi.
- f. Diagnosis cepat
 - Spesimen dari pasien yang sakit kritis dapat diberikan prioritas pemeriksaan, hanya jika dapat mengarahkan pada pengelolaan klinis yang lebih baik.
 - Jika spesimen memerlukan diagnosis cepat, nomor kontak dokter harus dicantumkan.
 - Slide harus dilihat pada hari yang sama saat slide selesai diproses.
- g. Nilai kritis
 - Dalam beberapa kasus, riwayat klinis diperlukan untuk menentukan apakah suatu hasil akan menjadi nilai kritis.
 - Untuk sebagian besar spesimen, diperlukan data tentang riwayat sebelum pemeriksaan patologi, misalnya: riwayat karsinoma kolon dengan beberapa kelenjar getah bening positif satu tahun yang lalu. Sekarang dengan massa ulserasi di lokasi kolostomi, biopsi dicurigai karsinoma.

5. Spesimen yang memerlukan pemrosesan khusus

- Spesimen tertentu dapat dikirim tanpa fiksasi dalam keadaan lembab pada larutan salin, atau fiksasi khusus.

6. Transportasi dan waktu yang tepat untuk pengiriman ke laboratorium

- Autolisis segera dimulai setelah operasi pengangkatan jaringan. Penundaan fiksasi akan berdampak buruk pada kualitas diagnostik jaringan, walaupun pendinginan dapat menunda autolisis.
- Imunoreaktivitas berkurang untuk beberapa penanda, misalnya, untuk reseptor pada kanker payudara.
- Spesimen langsung difiksasi sebanyak 15-20 kali dari volume spesimen yang dikirim.
- Jenis fiksasi harus diidentifikasi pada wadah spesimen.
- Waktu menempatkan spesimen dalam larutan fiksasi harus dicantumkan, misalnya: untuk larutan fiksasi yang mengandung merkuri seperti Zenker's, jika diminta pemrosesan cepat, atau jika waktu dalam fiksasi mempengaruhi hasil studi imunohistokimia yang diminta.
- Semua jaringan dan benda yang dikeluarkan dari pasien mungkin berbahaya dan harus diangkut dengan cara yang aman, wadah harus anti bocor.

7. Instruksi untuk disposisi spesimen makroskopis

- Jika pasien ingin menyimpan spesimen, misalnya: anggota tubuh, produk konsepsi untuk penguburan, implan payudara

untuk tujuan hukum, atau prostesis sendi, permintaan ini harus dicantumkan pada formulir permintaan untuk menghindari pembuangan rutin spesimen. Pertimbangan hukum harus dilakukan jika akan mengganggu perawatan pasien yang optimal atau dapat membahayakan dirinya.

- Waktu penyimpanan spesimen bervariasi tergantung kebijakan, pada beberapa kasus diperlukan waktu yang lebih lama, seperti misalnya penyimpanan blok parafin pasien kanker yang penting jika kanker berulang atau untuk tujuan penelitian.
- Pembuangan jaringan sesuai hukum yang berlaku, biasanya dengan pembakaran dan/ atau penguburan.
- Rekomendasi waktu penyimpanan, disajikan pada Tabel 1.1

Tabel 1.1 Rekomendasi waktu penyimpanan rekaman hasil dan material patologi

	TJC*	CAP**
Spesimen makroskopis	7 hari setelah laporan final	14 hari setelah laporan final
Blok parafin	Minimal 2 tahun	10 tahun
Slide	10 tahun	10 tahun
Slide sitologi	5 tahun	5 tahun
Slide FNA	10 tahun	10 tahun
Laporan Patologi	10 tahun	10 tahun
* <i>The Joint Commission (TJC)</i>		
** <i>College of American Pathologists (CAP)</i>		

1.2 Orientasi Spesimen Patologi

- Orientasi spesimen dilakukan sesuai dengan posisi anatomi, namun banyak spesimen sulit atau tidak mungkin untuk diorientasikan setelah spesimen diambil dari pasien.
- Jika orientasi diperlukan untuk evaluasi spesimen, misalnya eksisi tumor ganas, dan orientasi belum dilakukan atau tidak jelas maka klinisi harus dihubungi sebelum memproses spesimen.
- Teknik yang dipakai yaitu:
 - a. Benang dengan berbagai komposisi, panjang, atau jumlah, untuk menandai lokasi anatomi (misalnya: margin dalam) atau daerah yang memerlukan perhatian (misalnya: margin terdekat).
 - Penanda benang dengan warna yang berbeda mungkin bermasalah, karena warnanya mungkin pudar setelah diisi tinta margin.
 - Sistem yang umum dipakai adalah tanda benang panjang untuk margin lateral dan benang pendek untuk margin superior.
 - b. Pengelompokan spesimen
 - Spesimen yang diambil dari daerah yang berbeda dapat dikirim sebagai spesimen terpisah (misalnya, memisahkan tingkat diseksi aksila untuk karsinoma payudara, atau kompartemen dari diseksi leher radikal).

- c. Menjahit spesimen ke *surgical drape*:
 - Kain di sekitarnya dapat dipakai untuk menandai area atau untuk menggambar lokasi anatomi.
- d. Menggambar diagram
 - Penanda anatomi dari spesimen atau penanda yang diberikan pada spesimen misalnya jahitan dapat digunakan untuk mengkorelasikan diagram dengan spesimen.
- e. Spesimen kecil
 - Orientasi dapat dilakukan dengan menempatkan dasar biopsi pada jaring plastik.
- f. Tinta berwarna
 - Area tertentu dari spesimen dapat diidentifikasi dengan menggunakan tinta berwarna, misalnya lokasi margin.

Kesimpulan

Formulir permintaan pemeriksaan memuat informasi yang sangat penting artinya untuk penegakan diagnosis penyakit. Orientasi spesimen patologi juga harus dilakukan dengan baik, agar dapat mengevaluasi spesimen dengan tepat.

Daftar Pustaka

1. Lester SC. Manual of Surgical Pathology. Third edition. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2010; 2-8.

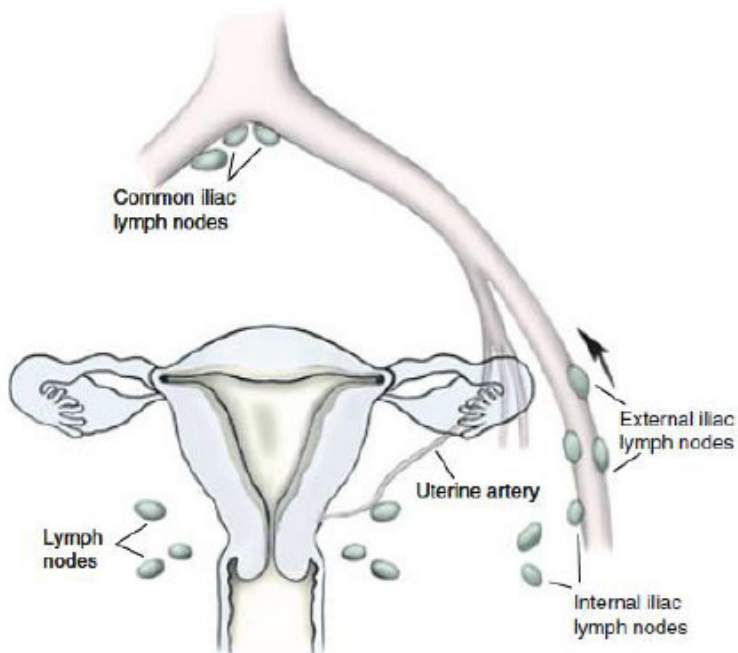
BAB II

ANATOMI DAN HISTOLOGI SERVIKS UTERI

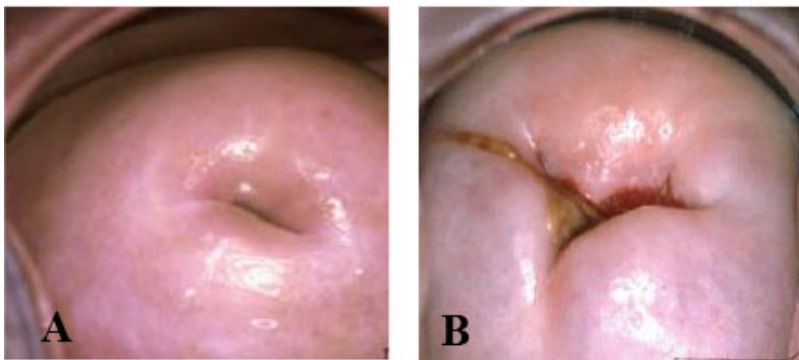
2.1 Anatomi Serviks Uteri

- Uterus dibagi menjadi korpus, isthmus, dan serviks.
- Serviks adalah bagian bawah dari uterus, yang menghubungkannya ke vagina melalui kanalis endoserviks, dengan panjang sekitar 2,5-3,0 cm.
- Dibagi menjadi porsio vaginalis yaitu bagian yang menonjol ke dalam vagina, dan bagian supravaginal yaitu yang terletak diatas *vaginal vault*.
- Porsio dapat dibagi menjadi porsio anterior dan posterior, yang anterior lebih pendek.
- Eksoservik/ ektoserviks adalah permukaan luar portio vaginalis. Endoserviks adalah bagian yang terkait dengan kanalis endoserviks.
- Transisi antara endoserviks dan bagian bawah korpus uteri disebut isthmus atau segmen bawah rahim.
- Os eksternal: bagian pembukaan kanalis endoserviks ke ektoserviks, yang menghubungkan dengan vagina. Os eksternal bentuknya melingkar di nuligravida dan seperti celah di wanita parous.
- Os internal: batas atas kanalis endoserviks, yang langsung menghubungkan dengan uterus dan tidak terlalu jelas tampak secara makroskopis.

- Kanalis endoserviks adalah rongga elips, dengan diameter terbesar 8mm dan berisi tonjolan mukosa longitudinal, disebut *plicae palmatae*.
- Vaskularisasi serviks berasal dari cabang descendens dari arteri uterina, yang mencapai dinding lateral sepanjang margin atas ligamen paraservikal (*cardinal ligament of Mackenrodt*).
- Drainase vena, paralel dengan sistem arteri, yang berhubungan dengan pleksus servikalis dan leher kandung kemih.
- Sistem limfatik dari serviks berasal dari 2 aliran, yaitu limfatik yang mengalir di bawah mukosa dan yang jauh di dalam stroma fibrosa.
- Kedua sistem limfatik berkumpul menjadi dua pleksus lateral di daerah isthmus dan membentuk 4 saluran eferen, yang mengalir menuju KGB iliaka dan obturator eksterna, kelenjar hipogastrik dan iliaka komunis, kelenjar sacral dan kelenjar dinding posterior dari kandung kemih.
- Persarafan serviks terutama terbatas pada endoserviks dan bagian dalam perifer eksoserviks, yang bertanggung jawab pada dua pertiga bagian dalam portio vaginalis.
- Saraf serviks berasal dari sistem otonom pelvis, pleksus hipogastrik superior, medius, dan inferior.



Gambar 2.1
Vaskularisasi dan drainage limfatik serviks uteri



Gambar 2.2 Makroskopis serviks uteri
A. Serviks uteri nulipara dengan os eksterna sirkuler
B. Serviks uteri parous dengan os eksterna seperti celah.

2.2 Histologi Serviks Uteri

- Ektoserviks:
 - Sebagian besar ditutupi oleh epitel skuamosa tanpa keratinisasi.
 - Pada usia subur terdiri dari 3 lapisan: sel basal/ parabasal, *midzone* (stratum spongiosum), dan superfisial.
 - Lapisan suprabasal: bagian dari *midzone* tepat di atas lapisan basal.
 - Gambaran morfologi lapisan bervariasi sesuai usia. Pada periode pascamenopause sel-sel tampak *immature*, tipis dan atrofi, dan menunjukkan rasio inti: sitoplasma yang tinggi.
 - Sel-sel di atas lapisan basal menunjukkan jumlah glikogen bervariasi sebagai respon terhadap estrogen, dapat dilihat:
 - secara histokimia dengan pulasan *Periodic-Acid-Schiff* (PAS).
 - secara klinis dengan tes iodine (Lugol atau Schiller).
 - IHK: positif untuk *high- molecular-weight keratin (epidermal type), involucrin*.
 - Sel-sel basal:
 - sedikit sitoplasma, inti oval hingga kuboid, kromatin padat, tidak aktif secara mitosis.
 - secara IHK:
Positif: *low-molecular-weight keratin* dan *tissue polypeptide antigen* (TPA).

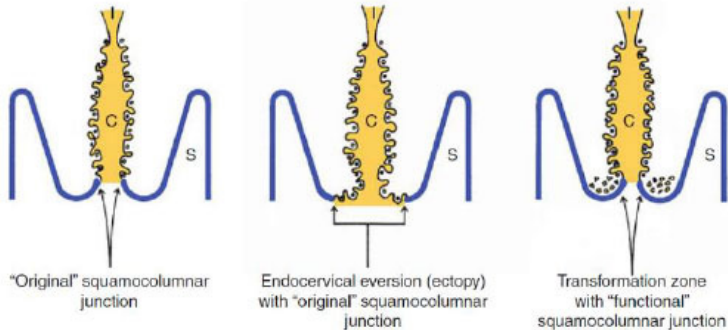
Negatif: *high- molecular-weight keratin (epidermal type)*, *involucrin*, reseptor, penanda proliferasi. seperti Ki-67 dan *proliferating cell nuclear antigen (PCNA)*.

- Sel parabasal:
 - agak lebih besar dari sel basal karena peningkatan sitoplasma, kromatin sedikit kurang padat.
 - mitosis ada, tetapi tidak abnormal atau banyak .
 - positif untuk penanda proliferasi.
 - Lapisan *midzone/ sel intermediate*:
 - sitoplasma lebih banyak dan inti vesikular lebih kecil.
 - sebagian besar mengandung akumulasi glikogen, sehingga sitoplasma tampak bergranula halus atau jernih.
 - Sel superfisial:
 - inti kecil, bulat, piknotik regular, sitoplasma banyak dan jernih akibat akumulasi glikogen yang lebih besar.
 - Keratinisasi terjadi pada sel intermediate maupun superfisial.
 - Sel intermediate dan superfisial sering menunjukkan *perinuclear cytoplasm clearing*, tanpa pembesaran inti, membran inti regular, kromatin homogen.
- DD/ *koilocyte* (raisinoid) pada infeksi HPV: inti membesar, membran inti ireguler, *ropy texture chromatin*.
- Endoserviks:
 - Mukosa kelenjar endoserviks terdiri dari lapisan sel kolumnar yang mensekresi lendir, yaitu sel dengan inti kecil

di basal, membentuk *picket fence appearance*, kadang-kadang mengandung sel goblet.

- Reaktivitas histokimia untuk musin tergantung pada waktu siklus menstruasi.
- Salah satu ujungnya bersambung dengan epitel skuamosa ektoserviks dan ujung lainnya dengan segmen uterus bagian bawah.
- Di bawahnya terdapat *reserve cell* subkolumnar, positif untuk TPA.
- *Reserve cell*, khususnya, yang terletak di atau dekat sambungan skuamokolumnar terutama terlibat dalam proses metaplasia skuamosa, HSIL (CIN2/3), dan karsinoma.
- *Ciliated cell* hampir selalu ada. Jika jumlahnya banyak disebut *ciliary/ tubal metaplasia*. DD/ dengan adenokarsinoma in situ, yang dengan IHK: CEA positif, vimentin negatif; sebaliknya dengan tubal metaplasia.
- Epitel kelenjar imunoreaktif terhadap reseptor estrogen.
- Epitel kelenjar berinvasi ke dalam stroma, membentuk celah memanjang, biasanya sedalam <5 mm, kadang-kadang 1 cm atau lebih, membentuk kelenjar endoserviks.
- *Squamocolumnar junction*:
 - daerah pertemuan epitel skuamosa dan kelenjar.
 - tidak terletak di os eksternal, tetapi di ektoserviks yang berdekatan, sehingga mudah dijangkau dengan kolposkopi.

- *Ectropion*:
 - bagian mukosa endoserviks yang menutupi ektoserviks, dan tampak sebagai erosi.
 - sangat tidak stabil, di mana penggantian epitel berulang kali terjadi, disebut sebagai zona transformasi.
- Zona transformasi dapat mengalami iritasi atau inflamasi serta metaplasia skuamosa.

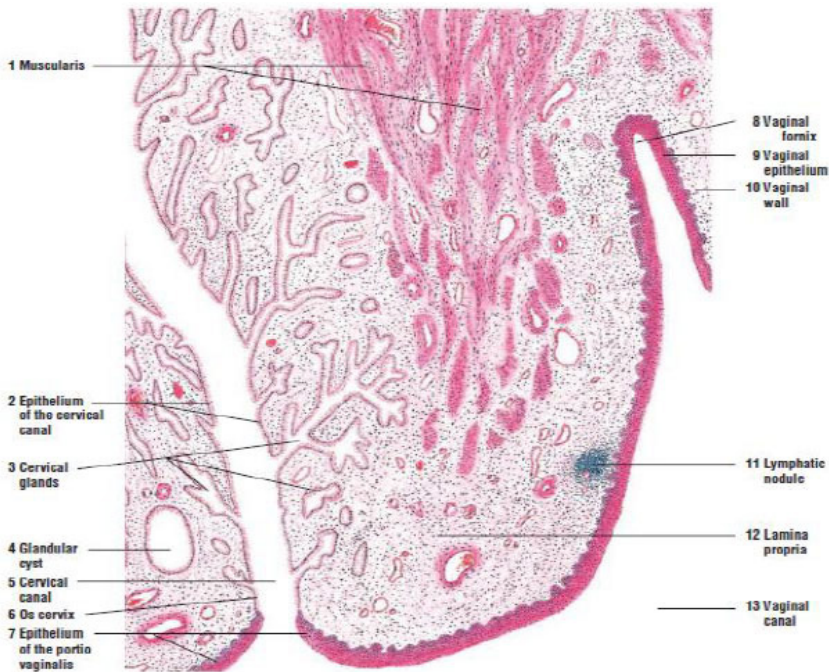


Gambar 2.3

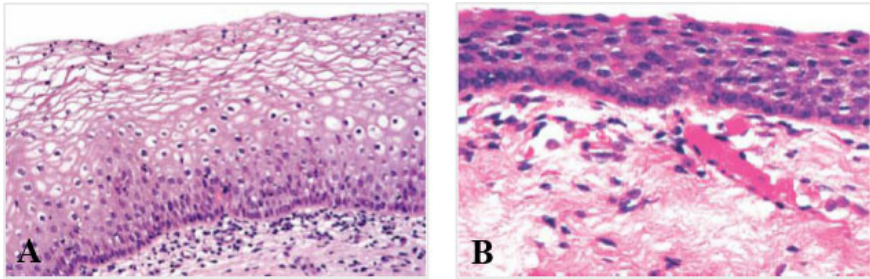
Squamocolumnar junction, ectropion dan zona transformasi

- Sel-sel endokrin tersebar ditemukan di daerah endoserviks dan ektoserviks.
- Sel melanosit terkadang terdeteksi bersama lapisan basal ektoserviks.
- Sel Langerhans juga ada di epitel ektoserviks, serta di zona transformasi.
- Stroma serviks
 - Terutama terdiri dari jaringan fibrosa bercampur dengan serat elastis dan serat otot polos yang tersebar.

- Sel-sel limfosit dan folikel limfoid dapat ditemukan dalam keadaan normal.
- Imunofenotipe CD34 dominan pada serviks, sedangkan stroma endometrium dominan CD10.

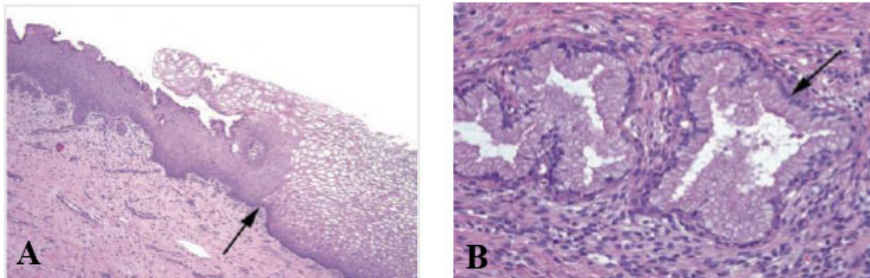


Gambar 2.4
Serviks, kanalis servikalis dan forniks vagina



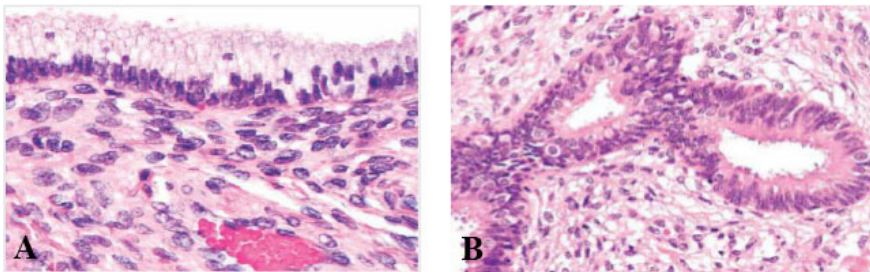
Gambar 2.5 Epitel skuamosa ektoserviks

- A. Epitel skuamosa *mature*, sitoplasma jernih mengandung glikogen
B. Atrofi epitel skuamosa ektoservik pada pasca menopause



Gambar 2.6 Epitel endoserviks

- A. Epitel skuamosa *mature* tampak pada bagian kanan anak panah, dan metaplasia skuamosa tampak pada bagian kiri, dengan inti lebih besar, dan tampak lebih *immature*, dengan sitoplasma lebih padat
B. Kelenjar endoserviks normal dilapisi oleh sel kolumnar tinggi, musin di apikal dan inti kecil di basal



Gambar 2.7

- A. Epitel mukosa endoserviks B. *Ciliated cell metaplasia*

Kesimpulan

Serviks adalah bagian bawah dari uterus, dengan vaskularisasi berasal dari cabang descenden arteri uterina, terdapat pula sistem limfatik dan saraf. Secara histologi terdiri dari bagian ektoserviks dilapisi epitel skuamosa, endoserviks dilapisi epitel kolumnar, dan zona transformasi.

Daftar Pustaka

1. Wright TC, Ronnett BM. Benign Diseases of the Cervix. In: Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM, editors. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, seventh edition. Baltimore: Springer. 2019; 193-238.
2. Gilks B. Uterus: Cervix. In: Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK, Myers JL, editors. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*, eleventh edition. Philadelphia: Elsevier. 2018; 1260-1279.
3. Molavi DW. The Practice of Surgical Pathology. A Beginner's Guide to the Diagnostic Process. Second edition. Baltimore: Springer. 2018; 165-173.
4. Atkins KA. Normal Histology of the Uterus and Fallopian Tubes. In: Mills SE, editor. *Histology for pathologists*, fifth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer. 2020; 2483-2506.
5. Eroschenko VP. *diFiore's Atlas of Histology with Functional Correlations*, eleventh edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins. 2008; 469-471.

BAB III

TEKNIK PEMOTONGAN MAKROSKOPIS

3.1 Teknik Pemotongan Makroskopis

Jaringan serviks uteri yang dikirim ke Laboratorium Patologi Anatomi dapat berupa spesimen biopsi dengan atau tanpa tuntunan kolposkopi, dan *cone biopsy* (biopsi kerucut).

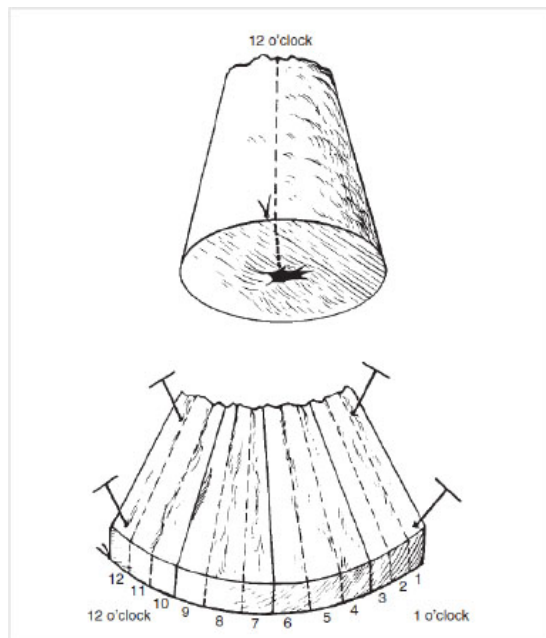
1. Biopsi serviks

- Deskripsikan: warna, jumlah fragmen, dan ukuran.
- Proses seluruh spesimen.

2. *Cone biopsy* (biopsi kerucut)

- Spesimen yang diambil adalah reseksi seluruh zona transisi dan saluran endoserviks, dilakukan pada pasien dengan displasia dalam kanal endoserviks, dimana lesi tidak dapat diterapi secara adekuat dari sisi eksternal.
- Pemotongan makroskopis:
 1. Margin dalam (endoservikal) diberi tinta biru dan margin radial (lateral) diberi tinta hitam.
 2. Buka sepanjang saluran serviks menggunakan gunting. Jika ada tanda benang pada posisi jam 12, buka di tempat ini. Jika tidak, lakukan pemotongan di lokasi mana pun.
 3. Ikatkan spesimen yang sudah terbuka pada *wax board*, dengan sisi mukosa menghadap ke atas dan fiksasi semalaman, sesegera mungkin.

4. Deskripsikan panjang saluran endoserviks, keliling os eksterna, dan keliling porsio. Jelaskan setiap lesi yang terlihat termasuk ukuran, warna, lokasi, hubungan dengan margin, dan invasi. Seringkali lesi yang ada tidak terlihat jelas.
5. Potong sepanjang sumbu saluran serviks agar setiap bagian berisi os eksternal, kanalis endoserviks dan porsio. Semua jaringan, yaitu setidaknya 12 potongan, diambil sesuai dengan posisi jam. Jika spesimen tanpa orientasi, kirimkan dengan cara yang sama, mulai dari titik yang mana saja secara acak, dan nyatakan bahwa spesimen tanpa orientasi.



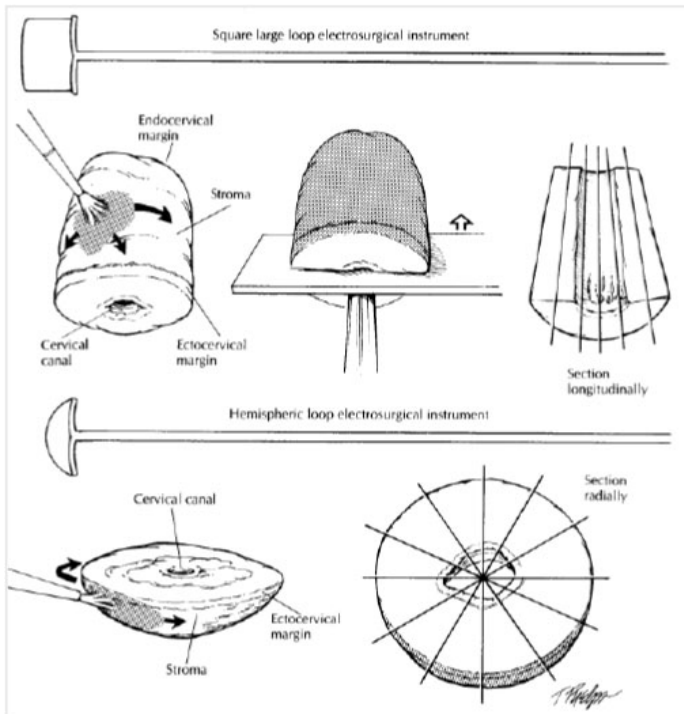
Gambar 3.1
Cone biopsy serviks

3. *Loop Electrocautery Excision Procedure (LEEP)*

- Sebagian besar kasus yang sebelumnya ditangani dengan *cold knife cone*, saat ini diangkat dengan elektrokauter menggunakan loop kawat tipis.
- Spesimen ini dapat dibedakan secara makroskopis dari biopsi *cold knife cone* berdasarkan adanya bekas kauterisasi pada margin bagian dalam.
- Spesimen yang dikirim dapat berupa fragmen tunggal, mirip dengan biopsi kerucut. Lebih sering prosedur LEEP menghasilkan dua atau lebih spesimen, termasuk serviks anterior dan posterior, dan spesimen endoserviks dalam.
- Karena beberapa dari spesimen ini terfragmentasi, maka sangat penting agar spesimen dievaluasi dan diorientasikan secara makroskopis sebelum dilakukan pemetongan.
- Pemetongan makroskopis:
 1. Spesimen diorientasikan dengan sisi mukosa menghadap ke atas dan dipotong pada sumbu kanalis servikalis, dan mengandung porsio dan endoserviks di setiap potongan (identifikasi margin ektoserviks dan endoserviks), identik dengan orientasi *cone biopsy*. Sisi mukosa akan tampak mengkilat dan putih (portio) atau merah muda dan berbutir halus (endoserviks). Sisi dalam akan tampak tidak teratur dan ada bekas kauterisasi.
 2. Potongan dilakukan dengan interval 1 hingga 2 mm. Penintaan spesimen tidak diperlukan, karena margin

kauterisasi mudah diidentifikasi pada pemeriksaan histologis. Namun, beri tinta pada margin jika tidak pasti.

3. Seluruh spesimen diproses untuk pemeriksaan histopatologi.



Gambar 3.2

Loop Electrocautery Excision Procedure (LEEP) serviks

3.2 Pemeriksaan Khusus

- Untuk pemeriksaan rutin, tidak diperlukan adanya pemeriksaan khusus.
- Jika diperlukan pemeriksaan HPV, dapat diperiksa dari blok paraffin.

3.3 Diagnosis Banding Makroskopis

- *Squamous Intraepithelial Lesions* (LSIL dan HSIL)
 - berupa plak atau papula yang meninggi, ireguler
 - berwarna putih atau merah
 - biasanya dilakukan biopsi kecil
- Karsinoma sel skuamosa
 - berupa papula merah, plak putih atau massa keras
 - ulserasi
 - karsinoma yang kecil dilakukan *cone biopsy*
- Adenokarsinoma
 - timbul di endoserviks dan biasanya eksofitik

3.4 Deskripsi Makroskopis

Contoh: Diterima jaringan segar, dengan label nama pasien, nomor sediaan dan tulisan *cone*, berisi *cone biopsy* intak, dengan panjang 1,5 cm dan diameter 2,3 cm, dengan tanda benang pada arah jam 12. Pada 1cm bagian distal permukaan mukosa dilapisi oleh mukosa putih mengkilat tanpa lesi yang terlihat. Pada 0,5 cm bagian proksimal permukaan mukosa tampak bergranula halus dan berwarna merah muda, sesuai untuk endoserviks. Margin dalam, proksimal dan distal, diberi tanda tinta. Kaset 1-12: potongan longitudinal dari jam 1-12, 12 fragmen.

3.5 Diagnosis Patologi/ Gambaran Prognostik

Hal yang harus dideskripsikan yaitu:

- a. Asal spesimen: serviks, uterus, ovarium (kanan, kiri), tuba falopii (kanan, kiri), vagina, vesika urinaria, rektum.
- b. Prosedur: *colpectomy, trachelectomy (cervicectomy), hysterectomy, radical hysterectomy, pelvic exenteration*.
- c. Ukuran tumor dalam 3 dimensi.
- d. Lokasi tumor
 - Kuadran kanan atas (jam 12-3), kuadran kanan bawah (jam 3-6), kuadran kiri bawah (jam 6-9), kuadran kiri atas (jam 9-12).
 - Jika tidak ditemukan adanya tumor (misalnya setelah pemeriksaan pap smear positif), harus ditulis adekuasi dari spesimen, termasuk epitel kelenjar dan epitel skuamosa.
- e. Tipe histologi: sesuai klasifikasi WHO.
- f. Grade histologi
- g. Margin
 - Endoserviks, ektoserviks, dan margin dalam.
 - Jika margin tidak terkena, berapa jarak tumor ke margin. Jika margin terkena, apakah invasif atau in situ.
- h. Invasi limfovaskular: tidak dapat diidentifikasi, atau positif.
- i. Invasi stroma
 - Dalamnya invasi
 - dalam milimeter.

- diukur dari dasar epitel permukaan atau kelenjar dari asalnya tumor, sampai titik invasi terdalam. Invasi vaskular tidak dimasukkan dalam pengukuran.
 - Perluasan horizontal
 - dalam milimeter.
 - pada permukaan mukosa atau memakai arah jam, misalnya dari arah jam 1 sampai jam 6.
- j. Luasnya invasi
- Tidak ada invasi/ karsinoma in situ.
 - Dalamnya invasi.
 - Jaringan yang diinvasi: stroma serviks, uterus, vagina (2/3 atas atau 1/3 bawah), dinding pelvis, parametrium, obstruksi ureter, mukosa vesika urinaria, mukosa rektum, diluar *true pelvis*.
 - Jika karsinoma mengenai korpus uteri, penentuan lokasi primer yang paling mungkin, yaitu serviks atau rahim, harus dilakukan.
- k. Kelenjar getah bening regional
- Tidak ada (N0), ada (N1).
 - Jumlah KGB yang diperiksa, jumlah KGB dengan metastasis.
- l. Temuan patologi tambahan: karsinoma in situ serviks, displasia atau karsinoma in situ endoserviks, inflamasi, koilositosis.

m. Metastasis jauh

- Jika ada, sebutkan jumlah dan lokasinya.
- Jika tidak ada metastasis dari pemeriksaan patologi, kategori M diklasifikasikan secara klinis.

n. Klasifikasi AJCC atau FIGO: klasifikasi T, N dan M.

Kesimpulan

Spesimen makroskopis serviks uteri dapat berupa bahan biopsi dengan atau tanpa tuntunan kolposkopi, *cone biopsy* dan *Loop Electrocautery Excision Procedure* (LEEP). Pemeriksaan yang teliti dan menyeluruh penting dilakukan, untuk memperoleh data-data yang harus dicantumkan dalam deskripsi makroskopis.

Daftar Pustaka

1. Lester SC. Manual of Surgical Pathology. Third edition. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2010; 448-453.
2. Westra WH, Phelps TH, Hruban RH, Isacson C. Surgical pathology dissection: an illustrated guide. Second edition. New York: Springer-Verlag. 2003; 146-148.

BAB IV

KLASIFIKASI TUMOR SERVIKS UTERI

Berdasarkan Klasifikasi WHO 2020, adalah sebagai berikut:

I. Squamous epithelial tumours

1. Squamous metaplasia
2. Atrophy
3. Condyloma acuminatum
4. Low-grade squamous intraepithelial lesion
 - a. Cervical intraepithelial neoplasia, grade 1
5. High-grade squamous intraepithelial lesion
 - a. Cervical intraepithelial neoplasia, grade 2
 - b. Cervical intraepithelial neoplasia, grade 3
6. Squamous cell carcinoma, HPV-associated
7. Squamous cell carcinoma, HPV-independent
8. Squamous cell carcinoma NOS

II. Glandular tumours and precursors

1. Endocervical polyp
2. Mullerian papilloma
3. Nabothian cyst
4. Tunnel clusters
5. Microglandular hyperplasia
6. Lobular endocervical glandular hyperplasia
7. Diffuse laminar endocervical hyperplasia

8. Mesonephric remnants and hyperplasia
9. Arias-Stella reaction
10. Endocervicosis
11. Tuboendometrioid metaplasia
12. Ectopic prostate tissue
13. Adenocarcinoma in situ NOS
14. Adenocarcinoma in situ, HPV-associated
15. Adenocarcinoma in situ, HPV-independent
16. Adenocarcinoma NOS
17. Adenocarcinoma, HPV-associated
18. Adenocarcinoma, HPV-independent, gastric type
19. Adenocarcinoma, HPV-independent, clear cell type
20. Adenocarcinoma, HPV-independent, mesonephric type
21. Adenocarcinoma, HPV-independent, NOS
22. Endometrioid adenocarcinoma NOS
23. Carcinosarcoma NOS
24. Adenosquamous carcinoma
25. Mucoepidermoid carcinoma
26. Adenoid basal carcinoma
27. Carcinoma, undifferentiated, NOS

III. Mixed epithelial and mesenchymal tumours

1. Adenomyoma NOS
 - a. Mesonephric-type adenomyoma
 - b. Endocervical-type adenomyoma
2. Adenosarcoma

IV. Germ cell tumours

1. Germ cell tumour NOS
 - a. Mature teratoma NOS
 - b. Dermoid cyst NOS
 - c. Endodermal sinus tumour
 - d. Yolk sac tumour NOS
 - e. Choriocarcinoma NOS

Kesimpulan

Klasifikasi tumor serviks uteri berdasarkan WHO 2020 terdiri dari *squamous epithelial tumours, glandular tumours and precursors, mixed epithelial and mesenchymal tumours*, dan *germ cell tumours*.

Daftar Pustaka

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board, Female Genital Tumours. Fifth Edition. Lyon: International Agency for Research on *Cancer* (IARC). 2020; 8.

BAB V

TUMOR EPITELIAL SKUAMOSA

5.1 Lesi yang Menyerupai Lesi Prekursor Skuamosa

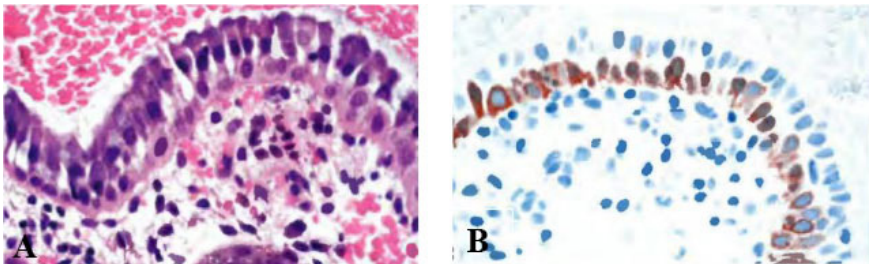
5.1.1 Metaplasia skuamosa

- a. Definisi: metaplasia skuamosa adalah penggantian epitel selapis kolumnar endoserviks oleh epitel skuamosa berlapis.
- b. Lokasi: dimulai dari *everted glandular* di daerah sambungan skuamokolumnar, meluas ke kanalis endoservikal, dengan kolposkopi diidentifikasi sebagai zona transformasi.
- c. Gambaran klinis: secara kolposkopi, area tempat metaplasia skuamosa terjadi disebut zona transformasi, dan dibatasi oleh sambungan asal yang lama (eksoserviks) dan sambungan skuamokolumnar yang baru.
- d. Etiologi: merupakan keadaan fisiologis, proses jinak, *HPV-independent*, terutama terkait dengan stimulasi estrogenik, perubahan pH vagina setelah *menarche* dan selama kehamilan.
- e. Patogenesis:
 - Dimulai pada epitel kolumnar yang melapisi *everted glandular* dekat sambungan skuamokolumnar, di mana *reserve cell* terdapat paling sering.

- Pertama kali melibatkan proliferasi *reserve cell* dalam epitel kolumnar, yang kemudian berkembang menjadi epitel metaplastik *immature* setebal beberapa lapis sel.
- Di bawah stimulasi estrogen, sel-sel *intermediate* dan superfisial kemudian mengalami glikogenasi, dan terbentuk metaplasia skuamosa *mature* yang tebal.

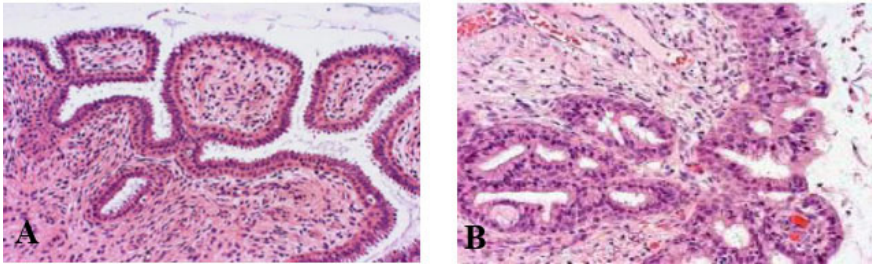
f. Gambaran makroskopis

- Dengan pemeriksaan kolposkopi, epitel metaplastik *mature* dapat dibedakan dari epitel skuamosa eksoservikal asli oleh adanya bukaan kelenjar, sedangkan epitel metaplastik *immature* tampak sebagai area berwarna merah.



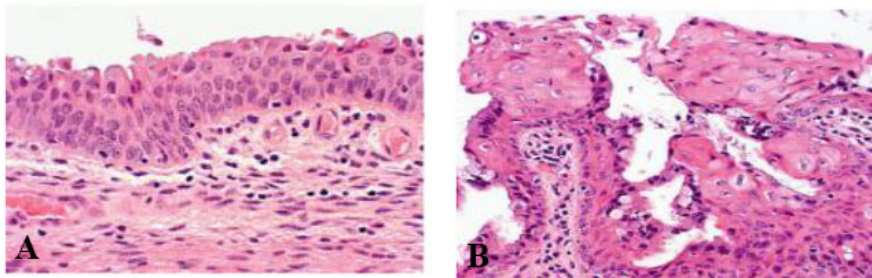
Gambar 5.1 Mukosa endoserviks normal

A. Mukosa endoserviks dilapisi oleh sel epitel musinus kolumnar tinggi, dan *reserved cell* pada bagian basal B. Pulasan IHK CK 17 positif pada *reserve cell*



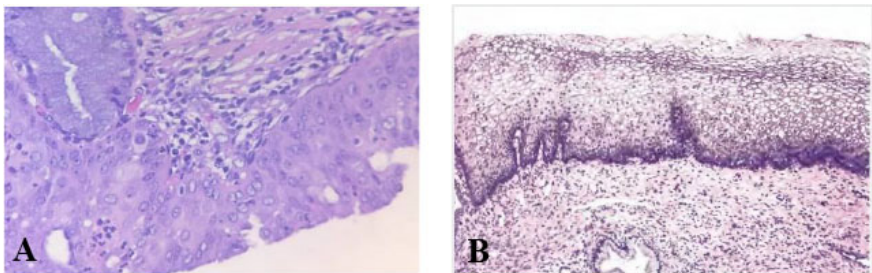
Gambar 5.2 *Reserve cell hyperplasia*

- A. Tampak *reserve cell* di bawah epitel kolumnar
B. Proliferasi *reserve cell*



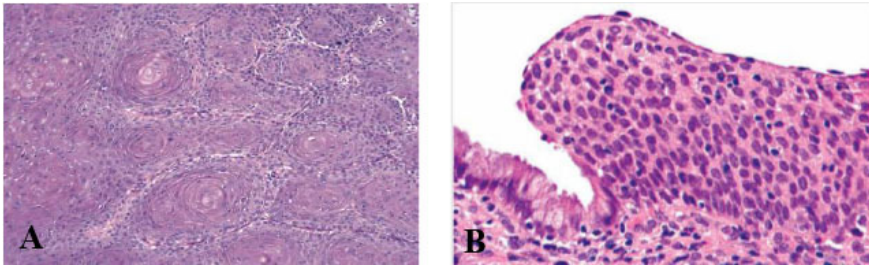
Gambar 5.3 Metaplasia skuamosa

- A. Diferensiasi kolumnar menghilang, diganti oleh sel metaplasia skuamosa *immature*, hanya tampak beberapa sel endoserviks di permukaan B. Epitel metaplasia skuamosa *immature* mulai berdiferensiasi



Gambar 5.4 Metaplasia skuamosa

- A. Metaplasia skuamosa *immature* pada permukaan endoserviks (Arsip Lab PA Prof. Ngoerah No. 6457 PP 2023) B. Metaplasia skuamosa *mature*, menunjukkan glikogenasi



Gambar 5.5 *Immature squamous metaplasia*

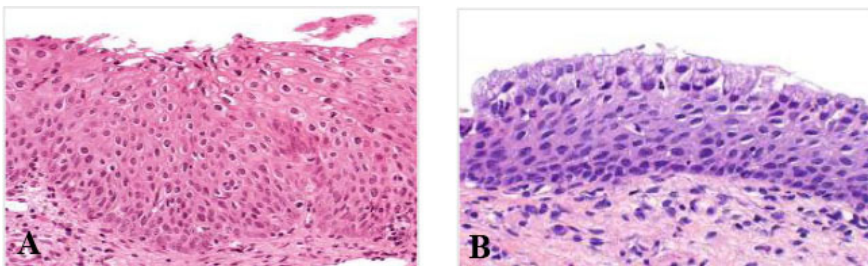
A. Potongan tangensial menunjukkan sel-sel tersusun dalam pusaran konsentrik, bagian tengah dengan sitoplasma merah muda B. Sel-sel tanpa maturasi, mirip dengan sel-sel basal

g. Gambaran Mikroskopis

- Metaplasia skuamosa *mature* dan epitel skuamosa asli mungkin tidak dapat dibedakan, tetapi metaplasia skuamosa dikenali oleh adanya kelenjar endoserviks di bawahnya.
- Sel metaplastik yang mengalami glikogenasi tetapi belum sepenuhnya *mature*, tampak sebagai sel-sel dengan sitoplasma eosinofilik padat, N/C rasio sedikit lebih tinggi.
- Kadang-kadang ditemukan mitosis normal.
- Metaplasia *immature* hanya terdiri dari beberapa lapis sel, disusun oleh sel-sel basaloid yang uniform tanpa glikogen.
- Sisa-sisa epitel kolumnar dapat menutupi epitel metaplastik.
- Pembesaran inti dapat terlihat. Jika disertai membran inti yang ireguler dan hiperkromasia, meningkatkan

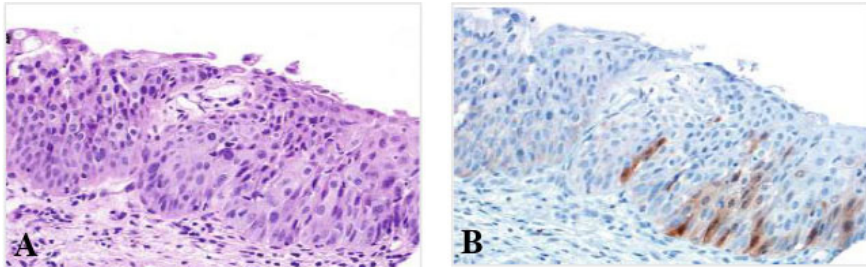
kecurigaan untuk *squamous intraepithelial lesion* (SIL), dan diagnosis harus dikonfirmasi oleh adanya overekspresi p16 melalui pemeriksaan imunohistokimia, sedangkan metaplasia skuamosa tidak menunjukkan *block-type positivity* p16.

- *Papillary immature metaplasia* adalah *low-grade SIL* yang diinduksi oleh HPV risiko rendah, p16 tampak *patchy*.
- Sebagian besar kasus *atypical immature metaplasia* direklasifikasi sebagai *thin high-grade SIL* (HSIL) dengan overekspresi p16.
- Metaplasia *immature* yang diinfeksi oleh HPV risiko tinggi, dapat berkembang menjadi *thin HSIL*, sedangkan jika mengenai epitel skuamosa *mature* akan menjadi *thick HSIL*.



Gambar 5.6 *Immature squamous metaplasia*

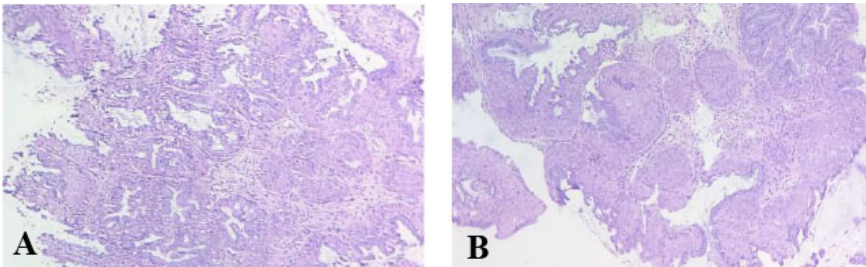
A. Orientasi sel tampak teratur, kromatin halus, tampak *intercellular bridge* B. Inti hiperkromatik dan ireguler, tampak beberapa mitosis. Lesi tampak di bawah epitel kolumnar, dan derajat atipia inti belum memenuhi diagnosis HSIL



Gambar 5.7 *Atypical Immature Metaplasia* (AIM)

A. Atipia inti lebih jelas dibandingkan metaplasia biasa

B. Pulasan IHK p16 negatif atau *patchy*



Gambar 5.8 Metaplasia skuamosa

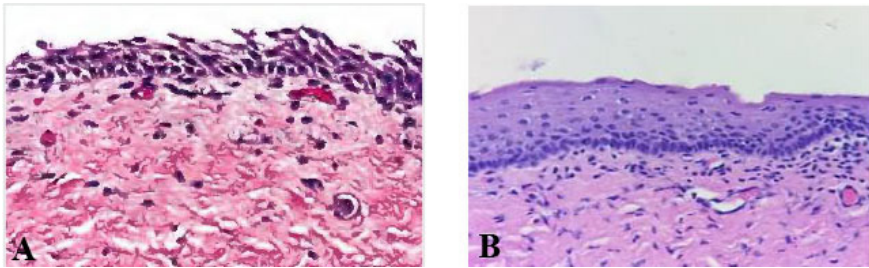
(Arsip Lab PA Prof. Ngoerah No. 4277 PP 2023.)

5.1.2 Atrofi Serviks Uteri

- a. Definisi: hilangnya atau berkurangnya maturasi epitel skuamosa karena defisiensi estrogen.
- b. Gambaran klinis:
 - Atrofi serviks tidak menunjukkan gejala atau berhubungan dengan gejala atrofi vagina.
 - Pemeriksaan kolposkopi menunjukkan tidak adanya ektopia kelenjar karena zona transformasi dan sambungan skuamokolumnar telah direposisi ke arah proksimal ke dalam kanalis endoserviks.

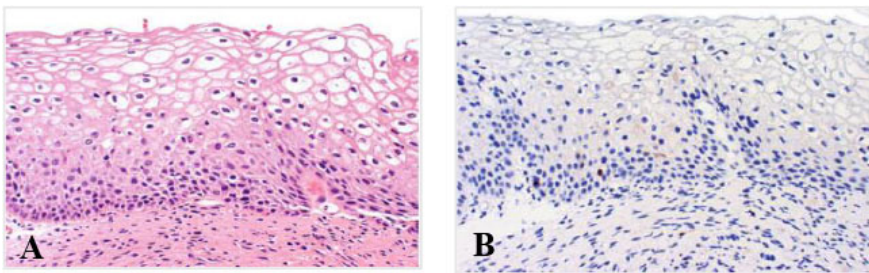
- Mukosa skuamosa yang tipis dan rapuh tampak pucat dengan perdarahan petekie subepitel.
- c. Epidemiologi: masa prapubertas, setelah menopause, selama periode postpartum, dan berhubungan dengan terapi antiestrogenik seperti kontrasepsi oral.
- d. Etiologi: kadar estrogen yang rendah.
- e. Patogenesis: dengan tidak adanya estrogen, keratinosit dari epitel skuamosa tidak mengalami maturasi di luar sel parabasal.
- f. Gambaran makroskopis: tidak relevan secara klinis.
- g. Gambaran mikroskopis:
 - Epitel hanya setebal beberapa lapisan sel dan terdiri dari sel parabasal dengan sedikit sitoplasma berwarna abu-abu pucat/ biru dan inti uniform, sedikit membesar, sedikit bervariasi dalam ukuran dan orientasinya.
 - Tidak terjadi pematangan menjadi sel superfisial dengan deposisi glikogen.
 - Mitosis biasanya tidak ada.
 - Atrofi yang berat dapat diinfiltrasi oleh netrofil padat, kadang-kadang disertai dengan edema intraepitel (spongiosis) sehingga terjadi deskuamasi.
 - Perubahan degenerasi dan regenerasi bisa terjadi, disertai dengan inti yang hiperkromatik dan/ atau kontur inti ireguler.

- Keratinosit skuamosa atrofi dapat menunjukkan halo perinuklear (pseudokoilosis).
- Atrofi dapat menyerupai *thin* atau *atrophic SIL*.
- Epitel skuamosa atrofi menunjukkan p16-negatif dan indeks proliferasi Ki-67 yang rendah.



Gambar 5.9 Atrofi serviks

A. Atrofi serviks hanya terdiri dari beberapa lapis sel, yang tersusun oleh sel-sel parabasal tanpa adanya maturasi B. Sel-sel epitel skuamosa tersusun oleh sel-sel parabasal, tanpa atipia inti (Arsip Lab PA RSUP Prof. Ngoerah No. 2122 PP 2023 II)



Gambar 5.10 Atrofi serviks

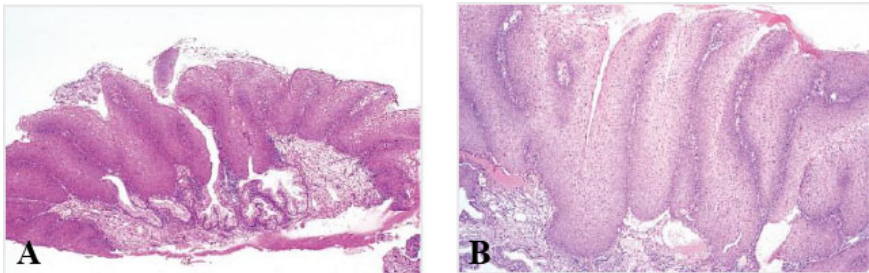
Sel-sel epitel skuamosa menunjukkan halo perinuklear, tanpa atipia inti B. Pulasan IHK p16 negatif

5.2 Tumor Sel Skuamosa dan Precursor

5.2.1 Condyloma acuminatum

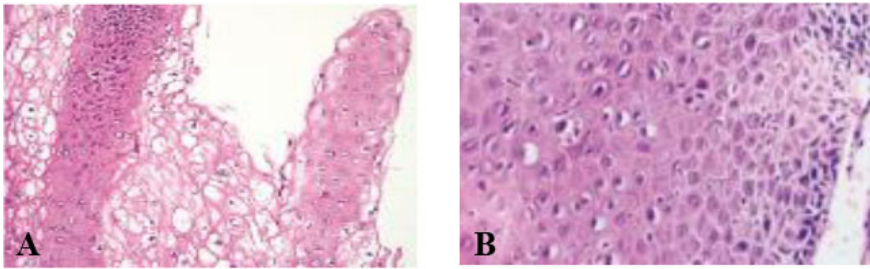
- a. Definisi: lesi papiler verukosa jinak disebabkan oleh HPV.
- b. Terminologi terkait: *genital wart*, *anogenital wart*, *low-grade SIL with condylomatous features*.
- c. Subtipe: *giant condyloma acuminatum*.
- d. Lokasi: jarang pada serviks.
- e. Gambaran klinis:
 - Tunggal, lebih sering berkelompok.
 - Berukuran kecil, 1 - 5 mm sampai berukuran besar.
 - Tidak menunjukkan gejala, tetapi dapat menyebabkan gatal, kemerahan.
- f. Epidemiologi: usia muda, aktif secara seksual.
- g. Etiologi: tersering HPV risiko rendah tipe 6 dan 11, kadang-kadang HPV risiko tinggi.
- h. Patogenesis: seperti lesi terkait HPV lainnya.
- i. Gambaran makroskopis: eksofitik, *verruciform*, atau papula.
- j. Gambaran mikroskopis:
 - Akantosis dan papilomatosis, papiler, parakeratosis dengan tingkat yang bervariasi, hipergranulosis, dan hiperkeratosis, *rete ridge* tebal.

- Perubahan koilositik (keratinosit dengan halo perinuklear, pembesaran inti dan hiperkromatik) bervariasi, tergantung pada lokasi dan umur lesi.
- Mitosis dan apoptosis dapat diamati.
- Stroma/ dermis menunjukkan pembentukan pembuluh darah baru dan peradangan kronis.
- *Giant condyloma acuminatum* (Buschke-Lowenstein tumor), subtype dikaitkan dengan imunosupresi, mungkin menjadi agresif lokal dan mempunyai potensi transformasi ganas.
- Pulasan IHK p16: *irregular, patchy, non-block-type staining*.

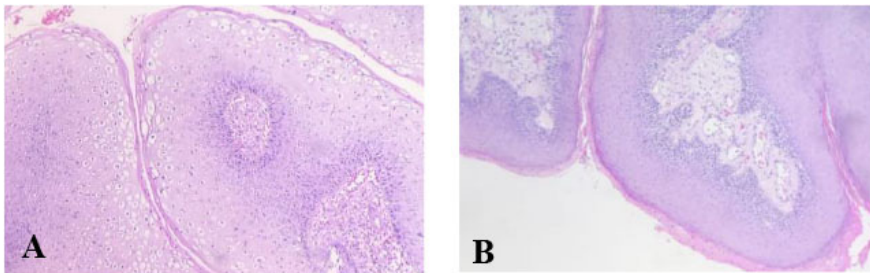


Gambar 5.11 *Condyloma acuminatum*

A, B. Tampak akantosis, papilomatosis, parakeratosis, hipergranulosis, dan hiperkeratosis, *rete ridge* tebal

Gambar 5.12 *Condyloma acuminatum*

A, B. Tampak *koilocytotic cells*, inti membesar dengan halo perinuklear

Gambar 5.13 *Condyloma acuminatum*

A, B. Tampak papilomatosis dengan *koilocytotic cells*
(Arsip Lab PA RSUP Prof. Ngoerah No 2969 PP 2023 I)

5.2.2 Squamous Intraepithelial Lesion

- a. Definisi: *Squamous intraepithelial lesion* (SIL) atau *cervical intraepithelial neoplasia* (CIN) atau neoplasia intraepitelial serviks (NIS), adalah proliferasi sel skuamosa disebabkan oleh infeksi HPV, yang menunjukkan maturasi abnormal dan/ atau perubahan sitopatik virus, yang tidak melampaui basal membran. Dibagi menjadi *low-grade SIL* (LSIL) dan *high-grade SIL* (HSIL).

- b. Lokasi: di mukosa skuamosa serviks dan sebagian besar sering muncul di zona transformasi. HSIL sering terjadi pada sambungan skuamokolumnar.
- c. Gambaran klinis
 - Asimtomatik, yang diidentifikasi melalui skrining sitologi dan kolposkopi atau dengan inspeksi visual setelah aplikasi asam asetat 3-5%.
 - Gambaran kolposkopi dapat berupa perubahan *acetowhite*, iodine negatif, *mosaic*, dan *punctuation*.
 - Lesi dicurigai jika ditemukan pembuluh darah atipikal selain perubahan mayor berupa gambaran *acetowhite* yang terjadi cepat, dan gambaran *mosaic* / *punctuation* kasar.
- d. Epidemiologi
 - Terkait dengan infeksi HPV, insiden puncak pada wanita muda dan penurunan dalam dekade berikutnya.
 - DNA HPV terdeteksi 80% pada wanita di awal usia 20-an, dan sekitar 5% dalam dekade ke-6.
 - Di negara berpenghasilan tinggi, prevalensi LSIL 5-10% dan HSIL 0,5-1%.
 - HSIL biasanya terjadi pada usia yang lebih tua dari LSIL, meskipun ada tumpang tindih yang luas, HSIL dapat terjadi dalam waktu 1-2 tahun setelah infeksi HPV pada remaja.

- Regresi HSIL (CIN 2) lebih tinggi pada remaja dan wanita muda daripada populasi yang lebih tua.

e. Etiologi

- Baik LSIL dan HSIL terkait dengan infeksi HPV.
- Lebih dari 40 jenis HPV dapat menginfeksi serviks, 18 tipe risiko tinggi dan sekitar 6 tipe risiko rendah.
- HPV risiko tinggi tipe 16 dan 18 dan risiko rendah tipe 6 dan 11 diidentifikasi dalam proporsi yang signifikan pada NIS.
- HPV risiko rendah dapat menyebabkan LSIL eksofitik (*condyloma acuminata*) dan *flat LSIL*; namun mayoritas (80-90%) *flat LSIL* disebabkan oleh HPV risiko tinggi.
- Semua LSIL yang terkait dengan HPV risiko tinggi, dan jarang yang terkait risiko rendah, memiliki risiko berkembang menjadi HSIL dan keganasan, risiko ini lebih besar untuk lesi dengan HPV 16/18 positif, sedangkan HSIL terkait dengan infeksi HPV risiko tinggi.
- Apakah HSIL berkembang dari LSIL atau timbul secara *independent*, masih kontroversial: HSIL dapat diidentifikasi dalam kesinambungan geografis dengan LSIL, namun studi mikrodiseksi menunjukkan bahwa sebagian besar kasus merupakan infeksi simultan dengan HPV yang

berbeda daripada evolusi LSIL ke HSIL. Secara biologi HSIL merupakan ekspansi klonal pada sel ke arah proliferasi karena adanya ekspresi abnormal dari onkoprotein HPV E6 dan E7.

f. Patogenesis

- Diperlukan adanya DNA HPV tetapi tidak cukup untuk perkembangan SIL, karena banyak infeksi HPV tidak berlanjut ke lesi yang dapat dideteksi secara morfologis.
- LSIL terjadi ketika infeksi HPV menjadi produktif dalam sel yang mengalami maturasi, sedangkan HSIL dihasilkan dari ekspansi klonal pada sel di seluruh epitel.
- Ekspresi gen virus terkoordinasi oleh sel skuamosa pada LSIL, sedangkan ekspresinya tidak terkoordinasi pada HSIL.
- Ekspresi yang tidak terkoordinasi dari protein virus E6 dan E7 dari HPV risiko tinggi akan menginduksi kelainan genetik dan seluler lainnya yang terkait dengan perkembangan HSIL.
- Protein E6 dan E7 mempunyai efek utama pada protein kontrol siklus sel, yaitu p53 dan RB1 (pRB).
- Interaksi antara E7 dan RB1 menyebabkan peningkatan ekspresi protein p16 hanya pada lesi yang terinfeksi HPV risiko tinggi yang menunjukkan

blocktype p16 positivity.

- LSIL umumnya mempunyai DNA yang stabil, intinya yang membesar biasanya euploid atau poliploid.
- HSIL lebih sering aneuploid daripada poliploid, yang mencerminkan peningkatan ketidakstabilan genetik. Menunjukkan integrasi DNA dan abnormalitas 1p dan 3q lebih sering daripada LSIL.
- Hipermetilasi pada *CpG island* di *promoter region* dari *tumour suppressor gene* penting untuk perkembangan ke arah keganasan.
- HSIL dapat berasal dari sel khusus sambungan skuamokolumnar yang berada di antara zona transformasi dan epitel kolumnar, dan mungkin pula muncul dari epitel metaplastik.

g. Gambaran makroskopis

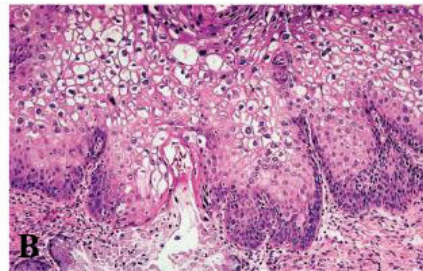
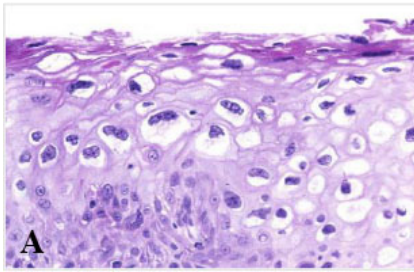
- Sebagian besar SIL terkait HPV risiko tinggi adalah *flat lesion*, yang awalnya tidak terlihat dengan mata telanjang.
- Secara makroskopis tidak dapat dibedakan antara LSIL dan HSIL, dan kedua lesi ini bisa didapatkan bersama.
- Pemeriksaan kolposkopi setelah pemberian asam asetat, pada HSIL akan menunjukkan gambaran lebih *acetowhite* dan dalam waktu yang lebih lama daripada LSIL.

- Pemeriksaan kolposkopi memiliki sensitivitas yang tidak sempurna, karena *flat SIL* terkadang sulit untuk diidentifikasi. Oleh karena itu, hasil biopsi negatif tidak mengesampingkan kekhawatiran pada lesi yang tampak pada pemeriksaan sitologi.
- h. Gambaran mikroskopis
 - Terminologi *two-tiered* LSIL/ HSIL lebih disukai dipakai, baik pada spesimen sitologi maupun histopatologi, karena dapat meningkatkan reproduktifitas dan relevansi biologis, dibandingkan dengan pembagian *three-tiered* CIN 1/2/3.
 - HSIL dapat dibagi lagi menjadi HSIL (CIN 2) dan HSIL (CIN 3), khususnya pada wanita muda umur < 30 tahun, karena CIN 2 menunjukkan tingkat regresi yang jauh lebih tinggi.

5.2.2.1 LSIL

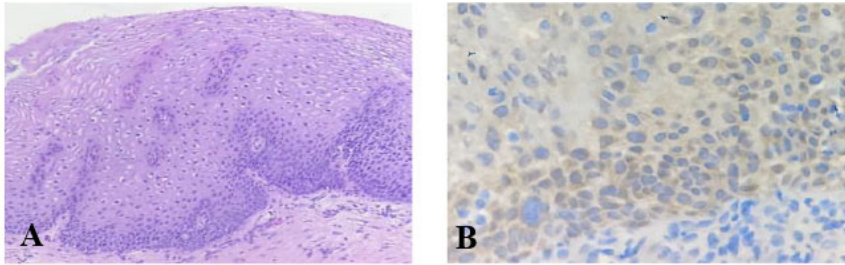
- a. Gambaran mikroskopis
 - Ditandai oleh proliferasi sel basal/ parabasal pada sepertiga bagian bawah epitel, yang mungkin menunjukkan aktivitas mitosis, biasanya tanpa mitosis atipikal.
 - Adanya *atypia koilocytic*, dan masih menunjukkan gambaran maturasi/ diferensiasi.

- N/C meningkat, inti hiperkromasia, membran inti ireguler, mungkin menunjukkan binukleasi atau multinukleasi.
- Inti mungkin sangat atipikal dan tampak di lapisan paling atas dari epitel.
- Sel mengandung vakuola seperti halo di sekitar inti, berbatas jelas, ireguler dan padat, yang membedakannya dari glikogen dan pseudohalo reaktif.
- Koilositis biasanya paling menonjol di sepertiga atas lapisan epitel, tetapi dapat meluas lebih dalam.



Gambar 5.14 LSIL

A. Infeksi HPV menunjukkan koilositis pada LSIL, tampak inti atipik dengan halo perinuklear B. Tampak akantosis, papilomatosis, *atypia koilocytic*



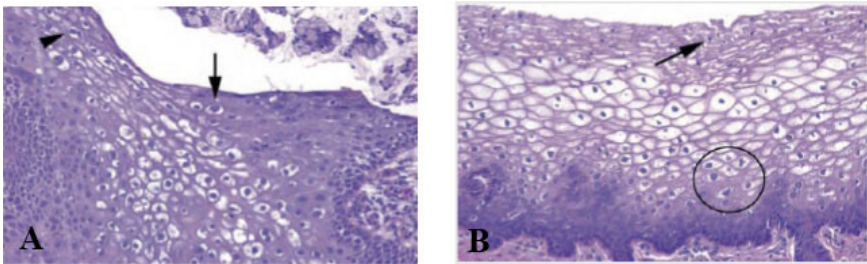
Gambar 5.15 LSIL (CIN 1)

A. Tampak inti atipik dengan halo perinuklear pada 1/3 lapisan bawah sel epitel B. Pulasan p16 negatif (Arsip Lab PA RSUP Prof. Ngoerah No. 6436 PP 2023 I)

b. Diagnosis banding

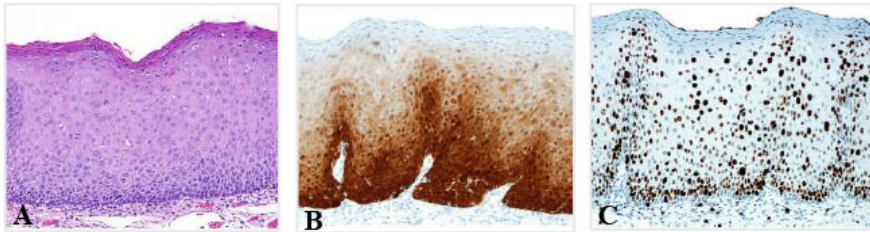
1. Epitel skuamosa jinak dengan gambaran reaktif atau inflamasi.
 - Sebanyak 50% dari biopsi yang awalnya didiagnosis sebagai LSIL, ternyata tidak menunjukkan adanya RNA HPV dan direklasifikasi sebagai jinak/ reaktif.
 - Pemeriksaan imunohistokimia p16 tidak berguna karena banyak LSIL yang negatif.
 - Pemeriksaan HPV langsung lebih baik, misalnya dengan hibridisasi in situ RNA HPV.
2. HSIL (CIN 2)
 - CIN 2 menunjukkan morfologi basal/ parabasal dan aktivitas mitosis melewati lapisan sepertiga bawah.

- Diagnostik mungkin sulit jika jaringan terpotong tangensial atau sebagian epitel mengalami denudasi.
- HSIL hampir selalu menunjukkan p16 *block-type*.
- Jika secara morfologi dicurigai suatu HSIL, konfirmasi dengan pemeriksaan imunohistokimia p16, terutama pada usia muda < 30 tahun.



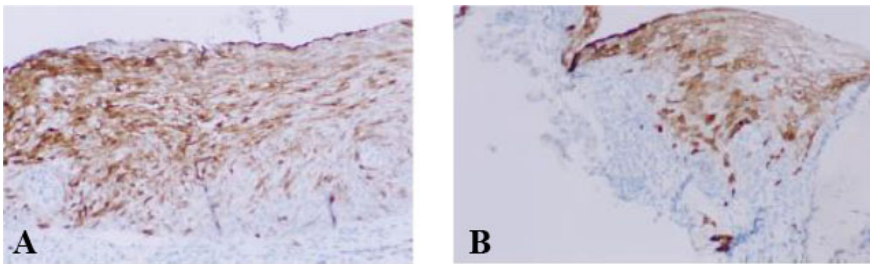
Gambar 5.16 *Koilocytic atypia* dan glikogenasi

A. *Koilocytic atypia*, pada LSIL: sel tampak besar, inti prominent, berkerut, hiperkromatik, dan halo perinuklear (panah), inti membesar dekat permukaan, bisa ada binukleasi (kepala panah) B. Glikogenasi epitel serviks: bisa mempunyai halo inti, tetapi inti di permukaan tampak kecil dan piknotik (panah). Sel yang lebih besar tampak di lapisan basal (lingkaran)



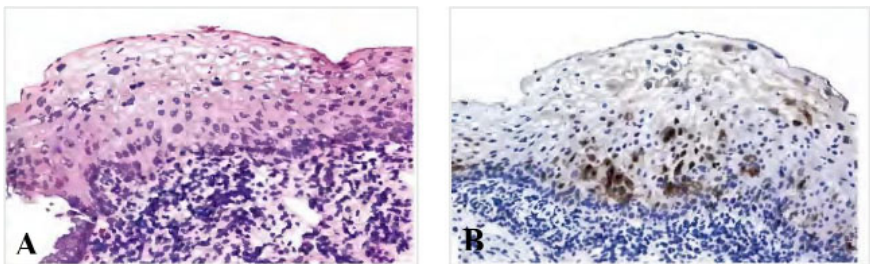
Gambar 5.17 LSIL

A. Pulasan H&E B. Pulasan IHK p16 positif kuat dan difus pada bagian bawah epitel C. Pulasan IHK indeks Ki-67 meningkat



Gambar 5.18 LSIL

A. Pulasan p16 fokal dan *patchy* pada lapisan sel basal/ parabasal dan tidak berdekatan B. Pulasan IHK p16 fokal pada lapisan sel superfisial dan intermediate, tetapi tidak terpulas pada basal/ parabasal



Gambar 5.19 LSIL (CIN 1)

A. Permukaan mukosa menunjukkan koilositis dengan inti membesar, ireguler dan halo perinuklear B. Pulasan p16 negatif (terpulas *patchy* pada inti dan sitoplasma)

5.2.2.2 HSIL

a. Gambaran mikroskopis

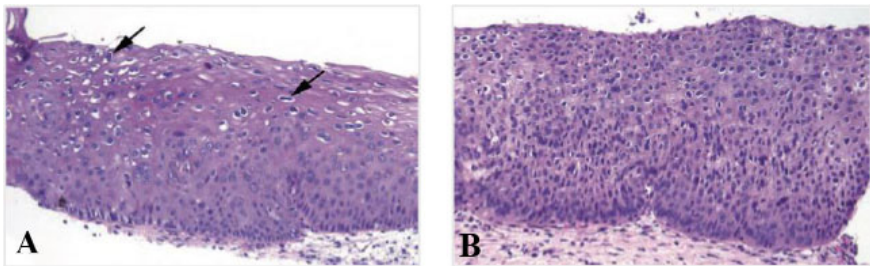
- CIN 2 menunjukkan kelainan inti pada seluruh ketebalan epitel, berupa hiperkromasia, kromatin kasar, membran ireguler, dan peningkatan rasio N/C, dan aktivitas mitosis meluas ke dua pertiga bawah dari lapisan epitel.
- CIN 3 menunjukkan atipia tipe basal/parabasal pada seluruh ketebalan epitel, tanpa perbedaan maturasi pada lapisan paling atas dan paling bawah.
- Mitosis atipikal dapat tersebar di seluruh epitel, termasuk di bagian superfisial.
- Istilah karsinoma in situ, pada dasarnya dicakup oleh HSIL (CIN 3).
- Pola HSIL: *thin HSIL*, keratinizing HSIL, HSIL pleomorfik, dan HSIL papiler.

Thin HSIL biasanya mempunyai tebal sel <10 sel. Keratinizing HSIL berbeda dengan *conventional basaloid HSIL*, yaitu sel-selnya menunjukkan diferensiasi yang lebih superfisial dengan keratinisasi prominen, tanpa koilositosis. HSIL papiler terjadi jika melapisi papila endoserviks.

- *Papillary squamous cell carcinoma* dapat didiagnosis tanpa adanya invasi stroma, yaitu jika lesi terlihat secara klinis atau jika pola pertumbuhan

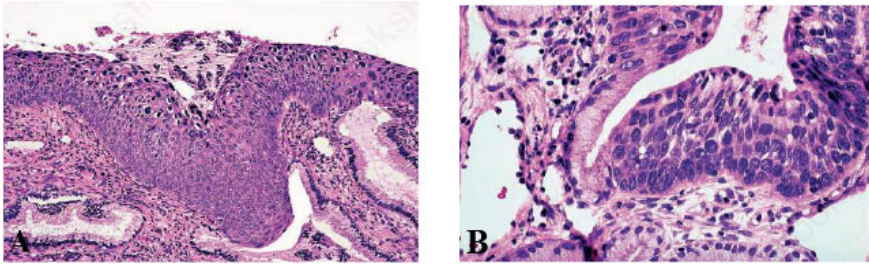
eksofitik tersebut cukup untuk menunjukkan invasi tipe eksofitik.

- Membedakan antara CIN 2 dan CIN 3 terkadang sulit, walaupun secara klinis kurang bermakna, dibandingkan dengan kesalahan dalam mendiagnosis CIN 1 dengan CIN 2 karena perbedaan pengobatan, walaupun sebagian CIN 2 diobati secara kurang agresif pada wanita yang ingin mempertahankan fertilitasnya.



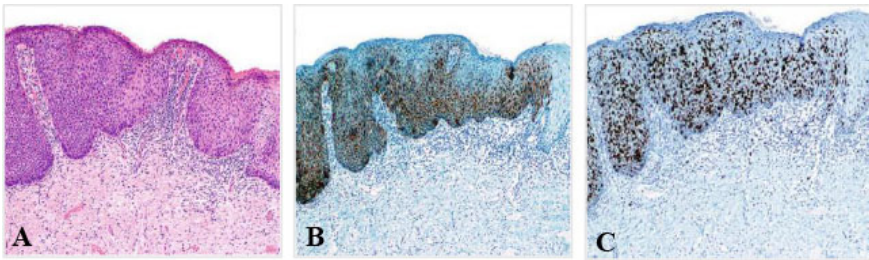
Gambar 5.20 LSIL dan HSIL

A. LSIL, tampak koilositis, sel epitel skuamosa dengan efek sitopatik HPV, inti hiperkromatik, raisinoid, halo perinuklear, inti pada bagian superfisial lebih besar daripada inti sel di bawahnya B. HSIL, seluruh epitel tampak *immature*, inti hiperkromatik, membran inti sedikit ireguler, N/C ratio tinggi



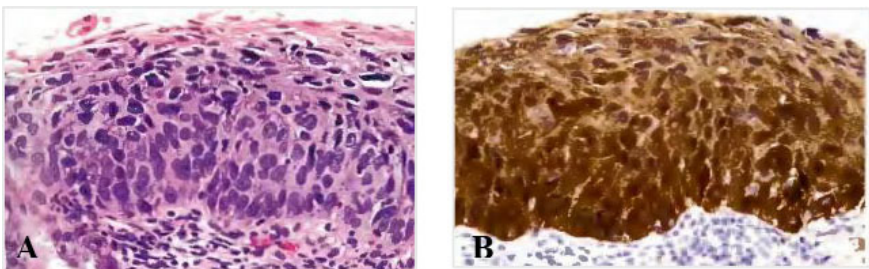
Gambar 5.21 HSIL dengan *glandular involvement*

A. HSIL luas yang melibatkan epitel permukaan dan kelenjar endoserviks B. Epitel kelenjar endoserviks sebagian diganti oleh HSIL



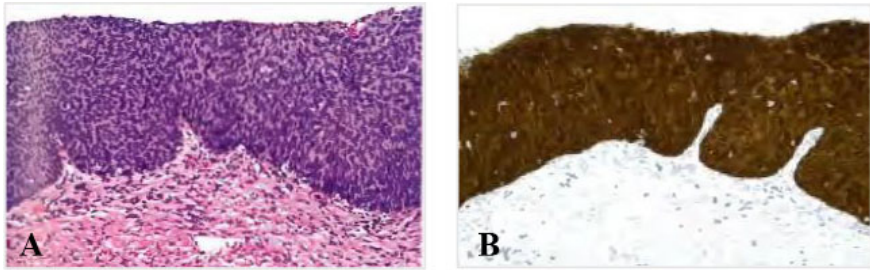
Gambar 5.22 HSIL

A. Pulasan H&E B. Pulasan IHC p16 C. Pulasan Ki-67



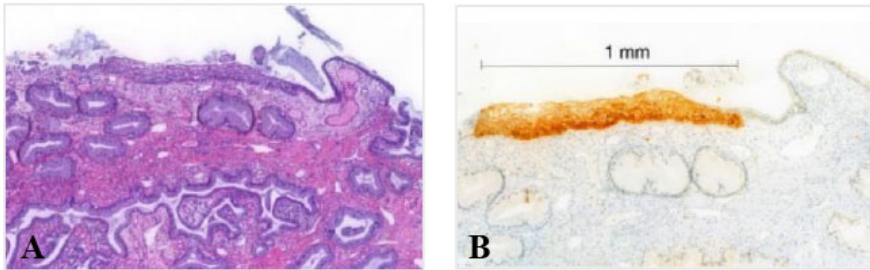
Gambar 5.23 HSIL (CIN 2)

A. Sel-sel abnormal dengan N/C rasio yang tinggi melewati sepertiga bawah mukosa B. Pulasan imunohistokimia p16 menunjukkan *block-positive*



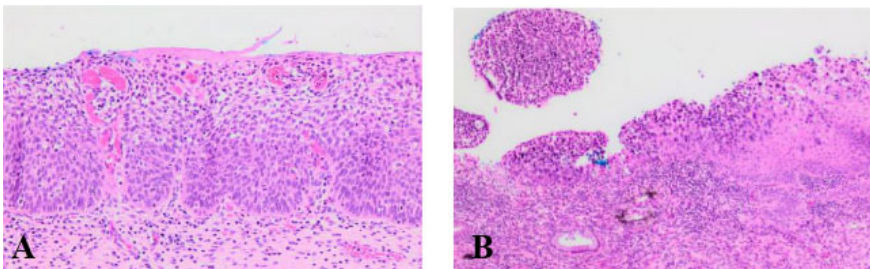
Gambar 5.24 HSIL (CIN 3)

A. Sel-sel abnormal dengan N/C rasio yang tinggi mengenai lebih dari dua pertiga ketebalan mukosa B. Pulasan imunohistokimia p16 menunjukkan *block-positive*



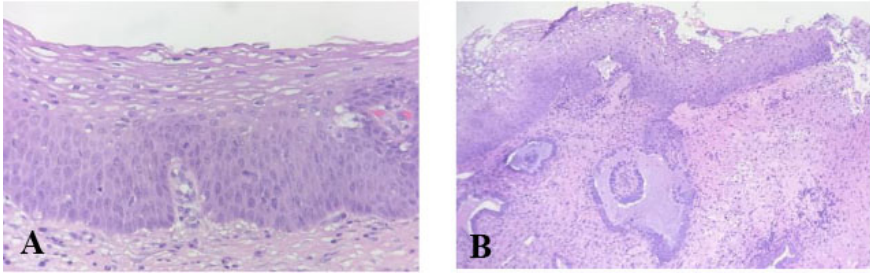
Gambar 5.25 *Thin HSIL*

A. *Thin HSIL*, berukuran 1mm, menyerupai metaplasia skuamosa, berbatasan dengan epitel selapis silindris endoserviks B. IHC p16 terpulus positif



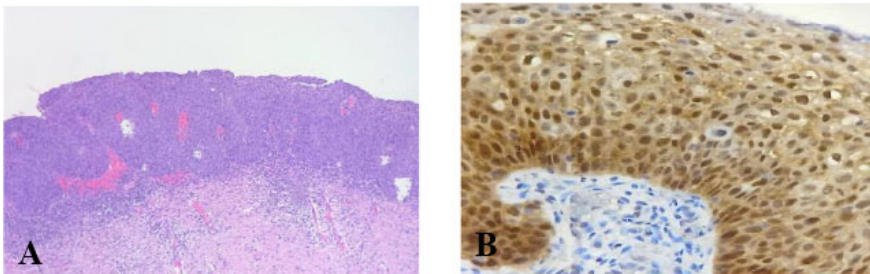
Gambar 5.26 Keratinizing HSIL dan HSIL pleomorfik

A. HSIL dengan keratinisasi superfisial, tampak atipia inti difus, aktivitas mitosis meningkat pada seluruh ketebalan epitel B. HSIL (CIN 3) dengan peningkatan pleomorfisme inti fokal dan multinukleasi



Gambar 5.27 HSIL

A. CIN 2 B. CIN 2 dengan *glandular involvement* (Arsip Lab PA RSUP Prof. Ngoerah A. No. 1245 PP 2023 VII B. No. 5018 PP 2023)

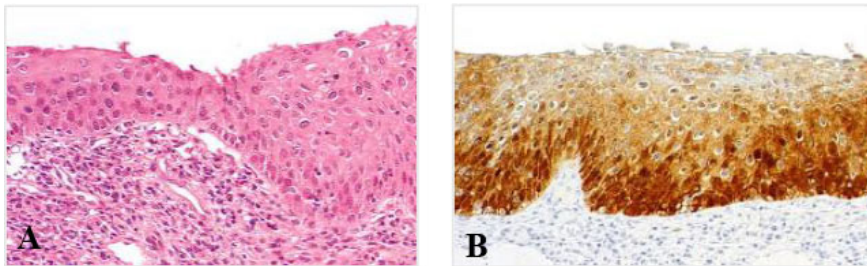


Gambar 5.28 HSIL (CIN 3)

A. Pulasan H&E B. Pulasan IHC p16 positif
(Arsip Lab PA RSUP Prof. Ngoerah No. 3434 PP 2023 I)

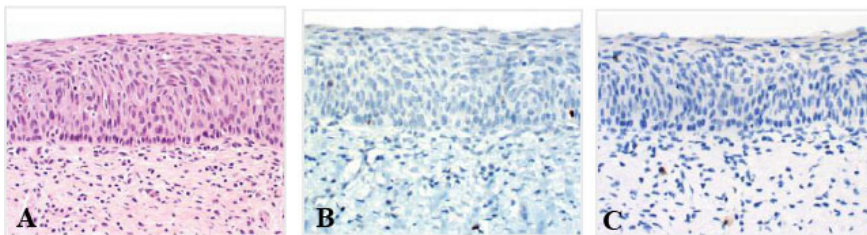
b. Diagnosis banding

1. Atrofi dan/ atau *immature metaplasia*
2. Karsinoma sel skuamosa
 - Jika ada keterlibatan kriptas yang luas, dengan atau tanpa nekrosis/ keratinisasi, karsinoma harus disingkirkan. Jika tidak terjadi maturasi maka karsinoma harus dipertimbangkan.



Gambar 5.29 *LSIL with metaplastic feature*

- A. Gambaran lesi relatif *bland*, tetapi mengandung beberapa mitosis
B. Pulasan IHK p16 menunjukkan positif difus kuat



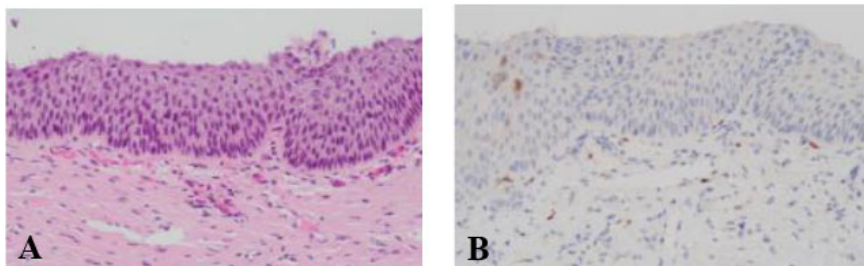
Gambar 5.30 Atrofi yang menyerupai HSIL

- A. Atrofi berat, ukuran inti dapat bervariasi, orientasi sel ireguler, menyerupai HSIL
B. pulasan IHK Ki-67 rendah
C. Pulasan IHK p16 negatif

Pemeriksaan tambahan

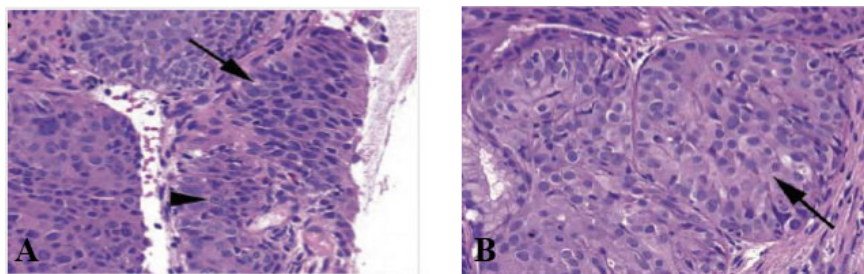
- *Tumor suppressor protein* p16 diekspresikan secara berlebihan pada semua HSIL dan beberapa LSIL sebagai hasil kompensasi upregulasi yang terkait dengan gangguan oncoprotein E7 dari HPV risiko tinggi pada RB1 (pRB).
- *Positivity* yaitu: pulasan *block-type*, dengan intensitas kuat, pada keratinosit basal dan meluas melewati sepertiga bagian bawah dari lapisan epitel; beberapa menambahkan syarat minimal 6 sel yang berdekatan dalam batas horizontal, tetapi ini belum tervalidasi dengan baik.

- Penerapan pemeriksaan imunohistokimia p16 yang direkomendasikan oleh *Lower Anogenital Squamous Terminology* (LAST) dilakukan dalam tiga keadaan yaitu:
- Untuk membantu membedakan HSIL dari lesi yang menyerupai prakanker, yaitu *immature metaplasia*, atrofi, perubahan reparatif, atau potongan tangensial.
- Untuk melengkapi penilaian morfologi pada spesimen biopsi yang didiagnosis sebagai lesi LSIL atau di bawah LSIL, yang berisiko mempunyai penyakit dengan grade tinggi berdasarkan pemeriksan Pap atau HPV sebelumnya.
- Untuk menegaskan diagnosis HSIL (CIN 2) yaitu terpulsa *block-type*, dibandingkan dengan LSIL jika secara morfologi meragukan.
- Pemeriksaan p16 yang berlebihan harus dihindari dalam spesimen biopsi dengan diagnosis morfologi HSIL (CIN 3) atau LSIL, karena sejumlah LSIL dapat menunjukkan pulsa *block-type*, dan tidak dapat direklasifikasi sebagai HSIL (CIN 2).
- Pemeriksaan p16 dilakukan maksimal 20-40% dari biopsi serviks untuk menghindari overdiagnosis HSIL (CIN 2).
- Tes HPV langsung dapat dilakukan pada kasus untuk membedakan LSIL dengan kasus negatif/ reaktif, karena p16 memiliki kegunaan terbatas dalam konteks ini.
- Pemeriksaan in situ hibridisasi HPV RNA dilakukan untuk mencegah overdiagnosis LSIL yang secara morfologi meragukan.



Gambar 5.31 Metaplasia skuamosa *immature*

A. Pulasan H&E, sulit membedakan dengan HSIL B. Negatif dengan pulasan IHK p16



Gambar 5.32 HSIL dan *Reactive changes*

A. HSIL, bentuk inti ireguler, hiperkromatik, granuler, kadang-kadang anak inti terlihat (anak panah), dikelilingi *clump* kromatin
B. *Reactive changes*, inti membesar, bentuk oval, membran inti dan kromatin halus dan pucat, anak inti padat, kecil (anak panah)

5.2.3 Squamous cell carcinoma, HPV-associated

- a. Definisi: tumor skuamosa yang terkait dengan HPV, dengan invasi stroma dan/ atau invasi tipe eksofitik.
- b. Gambaran klinis
 - Usia rata-rata saat diagnosis pada wanita di negara berpenghasilan tinggi pada dekade keenam, usia rata-rata 51 tahun.

- Tumor kecil biasanya tanpa gejala; tumor yang lebih besar dengan perdarahan vagina abnormal, keluarnya cairan, dan rasa sakit.
- Keterlibatan parametrium dapat menyebabkan obstruksi ureter dengan uremia.
- Pertumbuhan anterior dan posterior dapat menyebabkan sering berkemih, nyeri, hematuria, tenesmus, dan fistula vesikovaginal atau rektovaginal.

c. Epidemiologi

- Kanker keempat yang paling sering terjadi pada wanita.
- 80- 90% adalah karsinoma sel skuamosa (KSS), > 90- 95% terkait dengan HPV.
- Sebagian besar dapat dicegah, sejak pengenalan program skrining dan vaksinasi HPV.

d. Etiologi

- HPV risiko tinggi menyebabkan > 90-95% KSS.
- 12 jenis HPV diklasifikasikan oleh WHO sebagai onkogenik: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, dan 59.
- 2 jenis yaitu tipe 16 dan 18 bertanggung jawab atas 70% dari semua KSS.
- 8 jenis HPV lainnya jarang terjadi, tetapi secara konsisten diidentifikasi sebagai infeksi HPV tunggal

pada sekitar 3% KSS, dan diklasifikasikan sebagai kemungkinan karsinogenik: 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73, dan 82.

- Sangat jarang, HPV risiko rendah seperti tipe 6 dan 11, diidentifikasi sebagai satu-satunya penyebab KSS.

e. Patogenesis

- Berkembang dari HSIL sebagai akibat dari ekspresi yang tinggi dari onkogen virus E6 dan E7 pada sel epitel yang sedang membelah, disebut *transforming infection*.
- Perkembangan dari HSIL memerlukan akumulasi tambahan berupa perubahan epigenetik dan genetik, memakan waktu 20-30 tahun, yaitu terjadi hipermetilasi *CpG island* di regio promotor dari *tumor suppressor gene*.
- Faktor yang meningkatkan risiko persistensi dan progresi HPV: imunosupresi (terutama HIV), multiparitas, merokok, dan penggunaan kontrasepsi oral.
- Lebih dari 70% *SCC HPV-associated* menunjukkan perubahan genomik pada salah satu atau keduanya, pada jalur signaling PI3K/MAPK dan TGF- β .
- Terjadi mutasi pada ERBB3 (HER3), CASP8, HLA-A, SHKBP1, dan TGFBR2.

- Hampir semua *SCC HPV-associated* menunjukkan overekspresi p16 kuat dan difus, pada inti dan sitoplasma.

f. Gambaran makroskopis

- Karsinoma invasif awal berwarna merah, erosif, atau menebal.
- Tumor yang lebih lanjut: eksofitik (papiler atau polipoid) atau endofitik (dengan perubahan permukaan minimal dan pertumbuhan infiltratif).
- Jaringan tumor sering menunjukkan daerah nekrotik dan konsistensi rapuh.

g. Gambaran mikroskopis

- *Nest* dengan ukuran dan bentuk iregular, infiltratif, dan *angulated, anastomosing cord, solid sheet*, dipisahkan oleh stroma desmoplastik atau inflamasi.
- Inti pleomorfik dan peningkatan jumlah mitosis.
- Invasi stroma awal ditunjukkan oleh adanya *nest* epitel yang ireguler, peningkatan eosinophilia sel epitel (maturasi paradoks), stroma yang longgar, atau desmoplasia.
- Jika invasi definitif tidak dapat dikonfirmasi pada biopsi, maka dapat ditulis sebagai: karsinoma invasif tidak dapat dikesampingkan.

- Sistem grading berdasarkan pleomorfisme inti atau diferensiasi, tidak menunjukkan korelasi perilaku tumor.
- Pola histologi:
- *Non-keratinizing SCC*: terdiri dari sel skuamosa poligonal, tersusun dalam pola *nest* atau lembaran. Dapat terlihat jembatan antar sel atau keratinisasi sel individual, tetapi tidak ada mutiara keratin.
- *Keratinizing SCC*: ada mutiara keratin, sel tumor tampak *mature*, sitoplasma poligonal, tampak jembatan antar sel.
- *SCC basaloid*: menunjukkan sarang sel skuamosa tipe basal yang belum matang, sedikit sitoplasma, menyerupai sel-sel yang biasa terlihat pada HSIL, beberapa dengan keratinisasi individual, mutiara keratin jarang terlihat, kadang-kadang menunjukkan pola pertumbuhan seperti HSIL dan dapat dikelirukan sebagai lesi non-invasif atau minimal invasif.
- *Warty (condylomatous) SCC*: menunjukkan permukaan eksofitik dan perubahan menyerupai koilosit.
- *Papillary SCC*: menunjukkan pertumbuhan eksofitik dengan *fibrovascular core*, dilapisi oleh epitel atipikal berlapis dengan diferensiasi skuamosa. Invasi stroma mungkin ada, tetapi karsinoma dapat didiagnosis

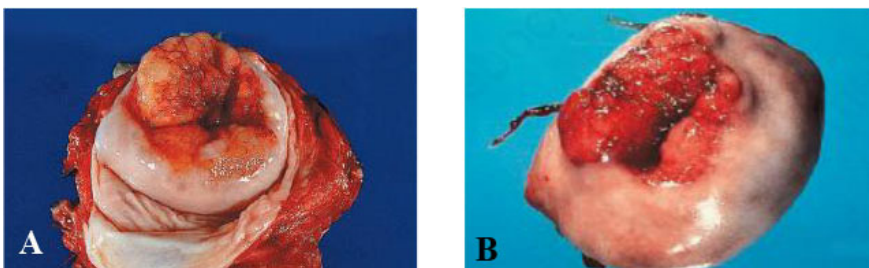
tanpa adanya invasi stroma definitif jika lesi terlihat secara klinis atau pola pertumbuhan eksofitik cukup untuk menunjukkan invasi *exophytic-type*. Kadangkala menyerupai sel transitional (dahulu disebut: *squamotransitional carcinoma*), sering terkait dengan HPV risiko rendah.

- *Lymphoepithelioma-like SCC*: menunjukkan inflamasi padat pada stroma, tanpa keterlibatan EBV.

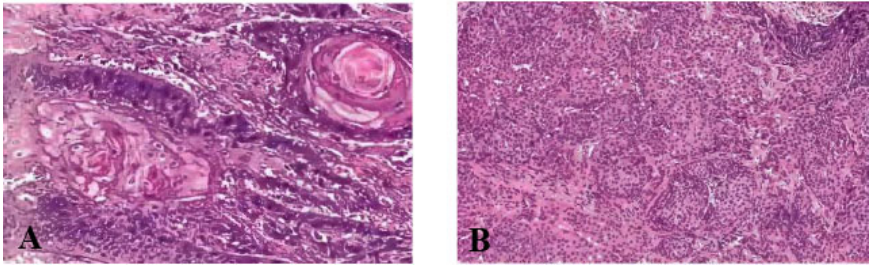
Pola non-keratinizing dan basaloid adalah yang paling sering terkait dengan HPV.

h. Imunohistokimia

- Sebagian besar KSS serviks terkait dengan HPV.
- Direkomendasikan untuk pemeriksaan p16 dan/ atau pemeriksaan molekuler tipe HPV.
- Jika tidak tersedia, maka dimasukkan dalam kategori NOS.

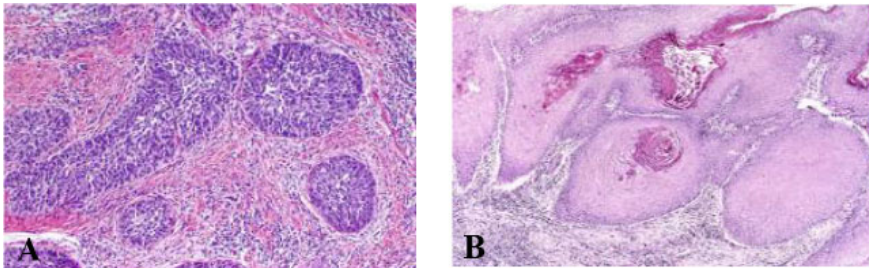


Gambar 5.33 Gambaran makroskopis karsinoma sel skuamosa invasif serviks



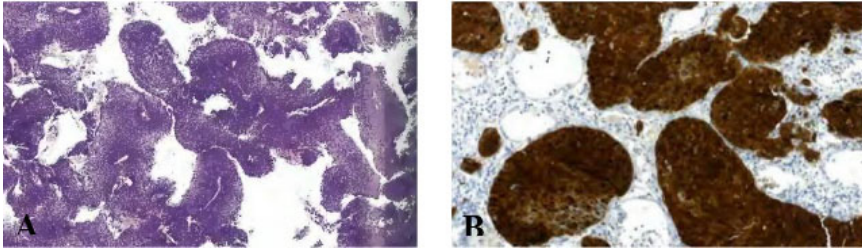
Gambar 5.34 *Squamous cell carcinoma*

A. *Keratinizing SCC* menunjukkan mutiara keratin dan sel-sel dengan keratinisasi individual B. *Non-keratinizing SCC* menunjukkan sarang-sarang infiltratif dari sel epitel skuamosa, tanpa bentukan mutiara keratin



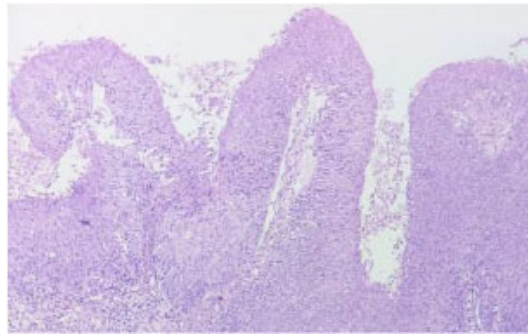
Gambar 5.35 *Squamous cell carcinoma*

A. *Basaloid SCC*, tumor mirip HSIL di dalam kelenjar-kelenjar endoserviks, tetapi stroma desmoplastik mengindikasikan tumor invasif B. *Verrucous carcinoma*, kelompok epitel skuamosa neoplastik dengan diferensiasi baik, menginvasi stroma superfisial dengan *pushing border*



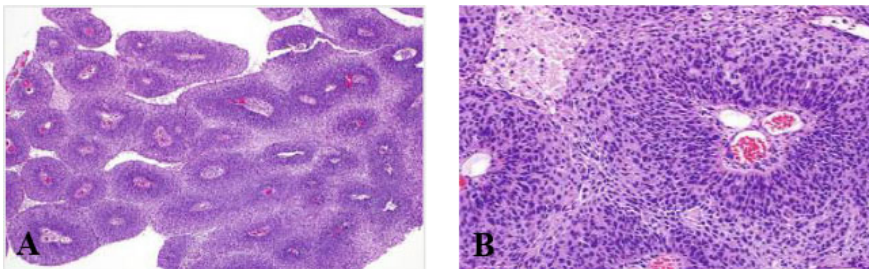
Gambar 5.36 *Papillary SCC*

A. *Papillary SCC* menunjukkan *fibrovascular core* yang dilapisi oleh epitel berlapis B. Overekspresi p16 kuat dan difus pada hampir seluruh kasus *SCC, HPV-associated*



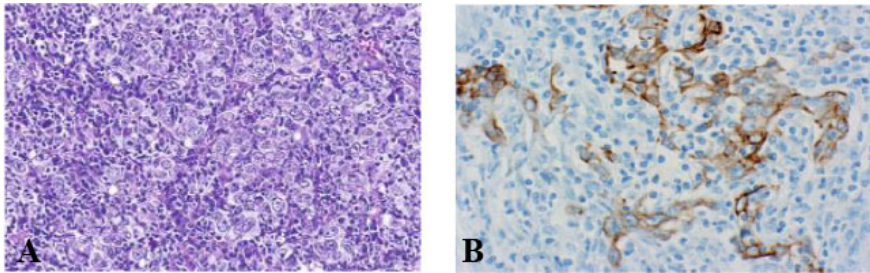
Gambar 5.37 *Papillary SCC*

(Arsip Lab PA RSUP Prof. Ngoerah No. 5565 PP 2023)



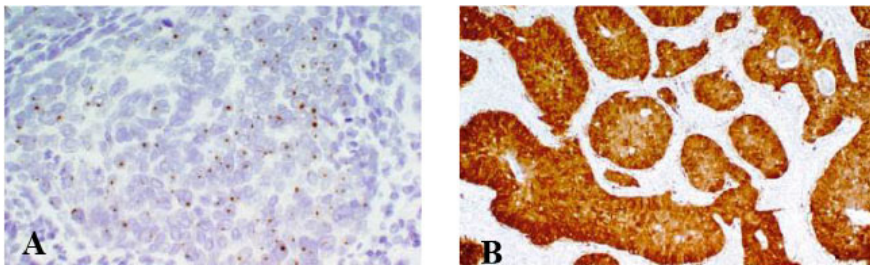
Gambar 5.38 *Squamous cell carcinoma*

A. *Papillary squamotransitional carcinoma*, dilapisi oleh sel-sel skuamosa atipikal B. *Papillary squamotransitional carcinoma*, tampak epitel skuamosa atipikal kehilangan maturasi, inti pleomorfik dan hiperkromatik



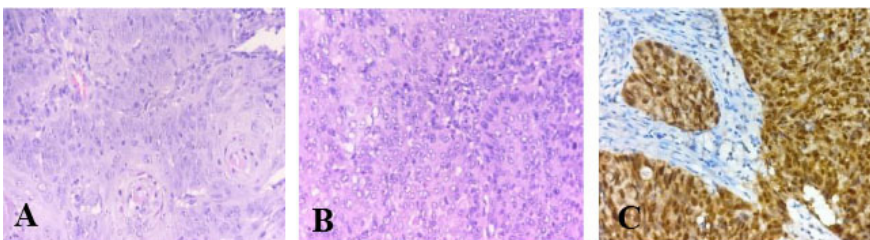
Gambar 5.39 LELC (*lymphoepithelioma-like carcinoma*)

- A. Sel-sel atipikal, besar, diskohesif, diantara sel-sel radang kronik
B. Sel-sel skuamosa positif dengan IHK sitokeratin



Gambar 5.40 *Squamous cell carcinoma*

- A. Hibridisasi in situ menunjukkan *punctate nuclear signal*, menunjukkan adanya DNA HPV B. Sel-sel tumor positif difus dan kuat pada inti dan sitoplasma dengan pulasan IHK p16



Gambar 5.41 *Squamous cell carcinoma*

- A. *Keratinizing SCC* (Arsip Lab PA RSUP Prof. Ngoerah No. 2254 PP 2023) B. *Non keratinizing SCC* C. Pulasan p16 positif (Arsip Lab PA RSUP Prof. Ngoerah No. 5911 PP 2023 II)

5.2.4 Squamous cell carcinoma, HPV-independent

- a. Definisi: tumor epitel skuamosa tidak terkait HPV, dengan invasi stroma dan/ atau invasi *exophytic-type*.
- b. Gambaran Klinis
 - Tidak berbeda dengan *HPV-associated*, gejala perdarahan dan nyeri abdomen lebih sering.
 - Usia lebih tua, dekade ke-7, usia rata-rata 60 tahun.
- c. Epidemiologi
 - 5-7% dari semua KSS serviks uteri negatif untuk HPV.
- d. Etiologi: tidak diketahui.
- e. Patogenesis
 - Sedikit yang diketahui tentang kelainan molekuler pada *SCC HPV-independent*.
 - Kemungkinan adanya mutasi pada p53, KRAS, ARID1A, dan PTEN.
- f. Gambaran makroskopik
 - Sama dengan *SCC HPV-associated*.
- g. Gambaran mikroskopis
 - Sering sebagai tipe keratinizing, namun bisa mempunyai setiap pola KSS.
 - Tidak ada kriteria morfologi yang dapat diandalkan untuk membedakan dengan *SCC HPV-associated*.
 - DNA atau mRNA HPV negatif.

- Pulasan imunohistokimia p16 negatif, walaupun kadang-kadang *SCC HPV associated* menunjukkan p16 negatif pada komponen invasinya.
- h. Prognosis dan prediksi
 - Sering didiagnosis pada stadium lanjut, metastasis ke KGB lebih tinggi, angka bebas penyakit dan kelangsungan hidup lebih rendah.

5.2.5 Squamous cell carcinoma NOS

- Meskipun persentase dari *SCC HPV-independent* sangat rendah dan saat ini tidak ada perbedaan dalam pengobatan dengan *HPV-associated*, tetapi tetap dianjurkan didokumentasi dalam laporan patologi.
- Jika tidak tersedia pemeriksaan imunohistokimia p16 atau HPV tidak tersedia, maka dipakai diagnosis morfologi *squamous cell carcinoma NOS*.

Kesimpulan

Tumor epitelial skuamosa mempunyai epidemiologi, gambaran klinikopatologi dan pola pulasan IHK tertentu. Tumor epitelial skuamosa terdiri dari: lesi yang menyerupai lesi prekursor skuamosa (metaplasia skuamosa, atrofi serviks uteri); serta tumor sel skuamosa dan precursor yang terdiri dari *condyloma acuminatum*, *Squamous Intraepithelial Lesion* (LSIL, HSIL), *squamous cell carcinoma*

HPV-associated, squamous cell carcinoma HPV-independent dan squamous cell carcinoma NOS.

Daftar Pustaka

1. Herrington CS, Baak JPA, Mutter GL. Cervical Squamous Intraepithelial Lesions. In: Mutter GL, Prat J, editors. Pathology of the Female Reproductive Tract. Second edition. Churchill Livingstone Elsevier. 2014; 200-229.
2. Dey P. Color Atlas of Female Genital Tract Pathology. Singapore: Springer. 2019; 113-137.
3. Gilks B. Uterus: Cervix. In: Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK, Myers JL, editors. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, eleventh edition. Philadelphia: Elsevier. 2018; 1260-1279.
4. WHO Classification of Tumours Editorial Board, Female Genital Tumours. Fifth Edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC). 2020; 338-351.
5. Molavi DW. The Practice of Surgical Pathology. A Beginner's Guide to the Diagnostic Process. Second edition. Baltimore: Springer. 2018; 165-173.
6. Atkins KA. Normal Histology of the Uterus and Fallopian Tubes. In: Mills SE, editor. Histology for pathologists, fifth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer. 2020; 2483-2506.
7. Wright TC, Ronnett BM. Benign Diseases of the Cervix. In: Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM, editors. Blaustein's

- Pathology of the Female Genital Tract, seventh edition. Baltimore: Springer. 2019; 193-315.
8. Dewi IGASM, Sriwidayani NP. p16 Expression in Uterine Cervical Lesions and Its Role as Diagnostic Markers and Clinical Management. Bali Med J. 2023; 12 (1): 1136-1141. DOI: 10.15562/bmj.v12i1.4100

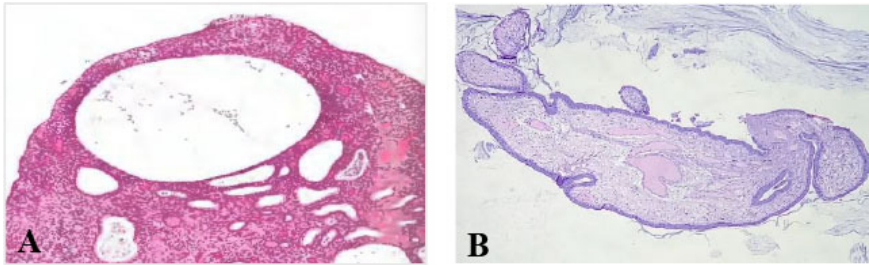
BAB VI

TUMOR KELENJAR DAN PREKURSOR

6.1 Lesi Kelenjar Jinak

6.1.1 Polip endoservikal

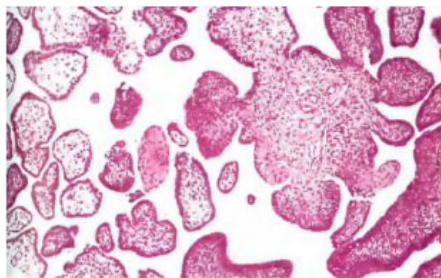
- a. Definisi: lesi eksofitik yang dilapisi oleh epitel endoserviks jinak yang menutupi *fibrovascular core*.
- b. Gambaran klinis: biasanya asimtomatis, bisa terjadi perdarahan vagina terutama *postcoital* dan/ atau keputihan.
- c. Epidemiologi: lebih banyak pada wanita > 40 tahun.
- d. Etiologi: tidak diketahui.
- e. Patogenesis: tidak diketahui.
- f. Gambaran makroskopis: kebanyakan soliter dan < 1 cm.
- g. Gambaran mikroskopis
 - Jaringan fibrovaskular dilapisi oleh epitel tipe endoserviks jinak, dengan kelenjar yang permeatif di antara stroma sentral.
 - Biasanya terdapat metaplasia skuamosa atau perubahan mikroglandular.
 - Dapat terjadi proliferasi papiler permukaan dan perubahan desidua pada stroma.
 - Permukaan polip dapat mengalami peradangan atau erosi dan perubahan reaktif/ reparatif.
 - Dapat terjadi lesi intraepitel skuamosa.



Gambar 6.1 Polip endoserviks
(B. Arsip RSUP Prof. Ngoerah No. 4041 PP 2023) Ngoerah)

6.1.2 Mullerian papilloma

- Definisi: tumor epitel Mullerian papiler jinak.
- Lokasi: vagina bagian atas atau serviks, biasanya di posterior.
- Gambaran klinis: perdarahan atau keputihan.
- Epidemiologi: anak-anak, biasanya berusia 2-5 tahun.
- Etiologi: tidak diketahui.
- Patogenesis: tidak diketahui.
- Gambaran makroskopis: lesi polipoid rapuh atau *papillary frond-like*, < 2 cm.

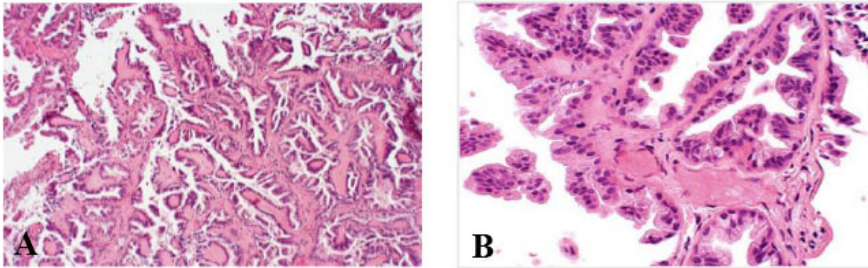


Gambar 6.2 *Mullerian papilloma*

Papila fibrus bercabang halus, dilapisi oleh sel epitel selapis kuboid sampai silindris

h. Gambaran mikroskopis

- Papila fibrus bercabang halus, dilapisi sel epitel kuboid hingga kolumnar jinak.
- Metaplasia skuamosa atau sel tipe hobnail mungkin ada, tanpa atipia atau mitosis.



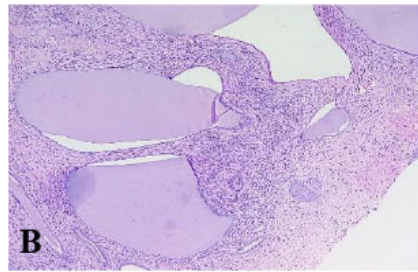
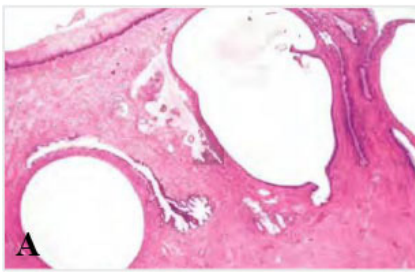
Gambar 6.3 *Mullerian papilloma*

A. Tonjolan papiler bercabang B. Papila dilapisi oleh sel epitel selapis kuboid

6.1.3 Nabothian cyst

- Definisi: struktur kistik berisi lendir pada dinding serviks dilapisi oleh epitel endoserviks.
- Gambaran klinis
 - Sebagian besar tidak menunjukkan gejala.
 - Dapat berupa polip dengan servitis kronis dan keluarnya lendir.
 - Jika besar atau letaknya dalam, secara klinis dapat dicurigai sebagai keganasan.
- Epidemiologi: wanita multipara.
- Etiologi: tidak diketahui.

- e. Patogenesis: obstruksi kelenjar endoserviks menyebabkan retensi mukus dan pembentukan kista.
- f. Gambaran makroskopis
 - Tunggal atau multipel, berisi lendir, dan diameter 2-10 mm.
 - Umumnya dekat permukaan mukosa, kadang terletak jauh di dalam serviks.
- g. Gambaran mikroskopis
 - Ruang kistik berbentuk bulat hingga sedikit tidak beraturan.
 - Dilapisi epitel endoserviks selapis pipih sampai silindris, non atipikal.
 - Terkadang ada metaplasia tuba.



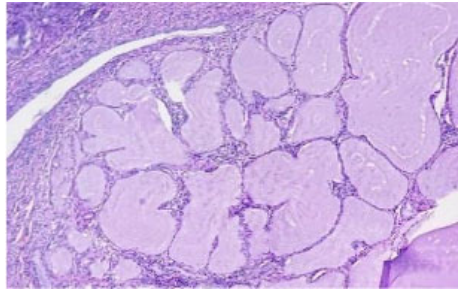
Gambar 6.4 Kista Nabothian

Ruang besar berdilatasi kistik mengandung mukus (B. Arsip RSUP Prof. Ngoerah No. 3900 PP 2023 II)

6.1.4 Tunnel cluster

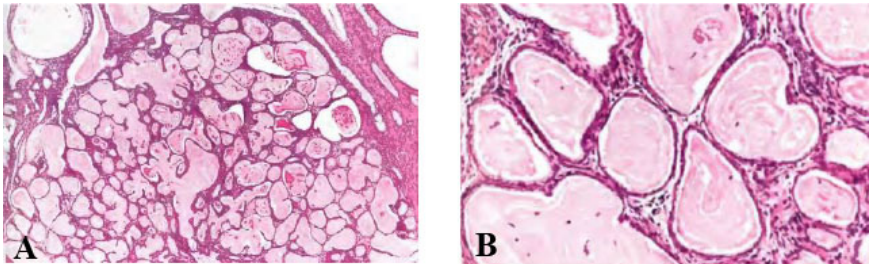
- a. Definisi: kelenjar-kelenjar endoserviks jinak yang tersusun lobular pada dinding serviks.

- b. Gambaran klinis: biasanya asimtomatik, kadang-kadang bisa menyebabkan sekret mukoid.
- c. Epidemiologi: merupakan temuan insidental, pada wanita dewasa, multipara.
- d. Etiologi: tidak diketahui.
- e. Patogenesis: keterkaitan dengan multiparitas mungkin merupakan perubahan involusi dari hiperplasia kelenjar endoserviks.
- f. Gambaran makroskopis
 - Dapat dilihat secara makroskopis pada 40% kasus, lobulated, rata-rata 2,4 mm.
 - Multipel pada 80% kasus.
- g. Gambaran mikroskopis
 - Tubulus-tubulus berbagai ukuran, dilapisi oleh epitel endoserviks, tersusun padat membentuk agregat bulat dan lobular.
 - *Tunnel cluster* non-kistik sebagian besar terdiri dari kelenjar kecil, sedangkan *Tunnel cluster* kistik menunjukkan kelenjar yang berdilatasi.
 - Epitel pelapis berupa sel kuboid atau sel kolumnar, tanpa atipia dan mitosis.



Gambar 6.5 *Tunnel cluster*

Kelenjar-kelenjar berdilatasi kistik dilapisi epitel pipih atau kuboid yang memproduksi musin (Arsip RSUP Prof. Ngoerah No. 3900 PP 2023 I)



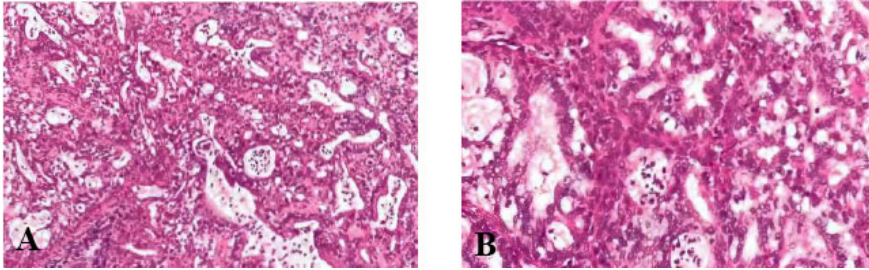
Gambar 6.6 *Tunnel cluster*

A. Lesi berbatas jelas tersusun oleh kelenjar-kelenjar yang berdilatasi kistik B. Kelenjar-kelenjar berdilatasi kistik dilapisi oleh epitel pipih atau kuboid yang memproduksi musin

6.1.5 Microglandular hyperplasia

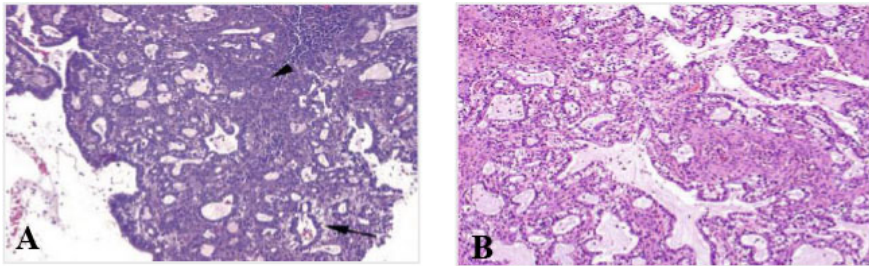
- Definisi: lesi endoservikal hiperplastik non neoplastik yang terdiri dari kelenjar-kelenjar kecil yang tersusun padat, dilapisi oleh epitel musinus.
- Gambaran klinis: ditemukan secara kebetulan, bisa dengan perdarahan kontak.
- Epidemiologi: usia reproduksi.

- d. Etiologi: sering dikaitkan dengan kehamilan dan terapi progesteron.
- e. Patogenesis: tidak diketahui.
- f. Gambaran makroskopis: bisa multifokal, polipoid dan ulserasi.
- g. Gambaran mikroskopis
 - Kelompok kelenjar-kelenjar berukuran kecil, tersusun padat, dilapisi epitel musinus kuboid sampai kolumnar.
 - Sering tampak vakuolisasi subnuklear dan hiperplasia *reserve cell*.
 - Inti uniform, mitosis tidak ada atau sedikit.
 - Stroma bisa beradang dan hyalinisasi.
 - Kasus jarang: menunjukkan pola pertumbuhan solid atau trabekular, sel atipia, *signet-ring-like*, atau peningkatan aktivitas mitosis.
 - Imunohistokimia tidak diperlukan. Epitel kelenjar biasanya positif untuk ER, PAX2, dan cyclin D1; dan negatif untuk p16, vimentin, dan CEA, Ki-67 <10%.



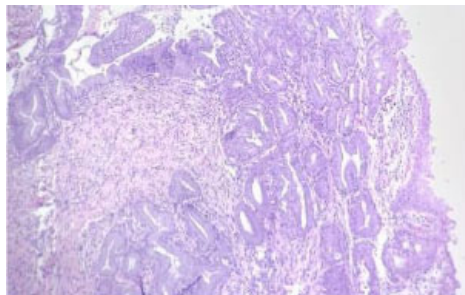
Gambar 6.7 *Microglandular hyperplasia*

A. Kelenjar-kelenjar berbagai ukuran, tersusun padat, dilapisi epitel musinus, dipisahkan sedikit stroma dengan inflamasi B. Tampak vakuola subnuklear dan hiperplasia *reserve-cell* di bagian dasar, beberapa lumen kelenjar mengandung netrofil



Gambar 6.8 *Microglandular hyperplasia*

A. Kelenjar endoserviks berproliferasi, tersusun oleh sel-sel musinus (anak panah) dan metaplasia skuamosa (kepala panah), membentuk pola cribriform B. Pola adenomatous, dilapisi sel-sel kuboid dan metaplasia skuamosa fokal

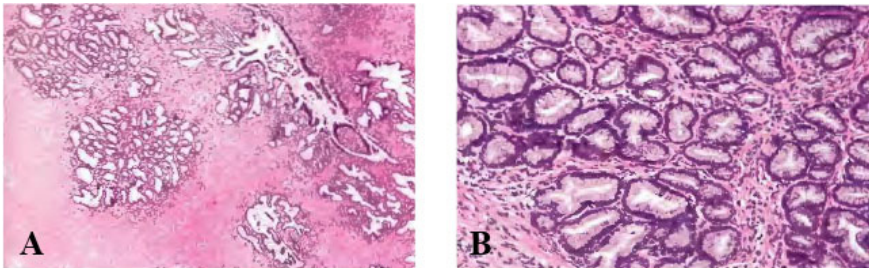


Gambar 6.9 *Microglandular hyperplasia*
(Arsip RSUP Prof. Ngoerah No. 3735 PP 2023 I)

6.1.6 Lobular Endocervical Glandular Hyperplasia (LEGH)

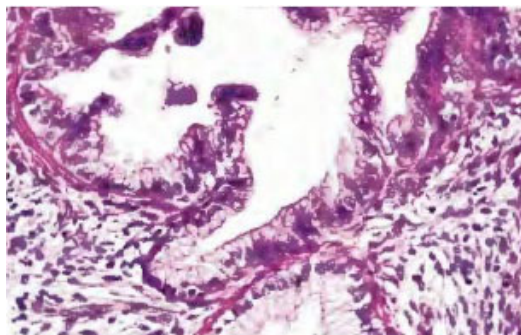
- a. Definisi: proliferasi lobular kelenjar endoserviks, seringkali dengan diferensiasi kelenjar pilorus.
- b. Lokasi: endoserviks bagian atas, terbatas pada setengah bagian dalam dinding serviks.
- c. Gambaran klinis: sekret mukoid.
- d. Epidemiologi: masa reproduksi.
- e. Etiologi: tidak diketahui.
- f. Patogenesis
 - Pada pasien sindrom Peutz-Jeghers: mutasi *germline* STK11.
 - Pasien sporadik: mutasi pada GNAS (42%), KRAS (5%), dan STK11 (10%).
 - LEGH atipikal: menunjukkan *3q gain* dan kehilangan 1p, mirip dengan adenoma malignum tipe musinus.
- g. Gambaran makroskopis: sering ditemukan insidental, massa berbatas jelas.
- h. Gambaran mikroskopis
 - Ruang seperti celah sentral dikelilingi oleh proliferasi lobular kelenjar berukuran kecil hingga sedang, dilapisi epitel musinus kolumnar tinggi, sitoplasma eosinofilik, granular, inti halus terletak di basal.

- LEGH atipikal:
 - Epitel tampak *infolding*, *tufting* dan papiler, inti membesar, hiperkromatik, anak inti jelas, adanya *apoptotic bodies*, dan mitosis apikal.
 - Terkait dengan adenokarsinoma dengan diferensiasi gastrik.
 - Terapi: sebagai neoplasia in situ.



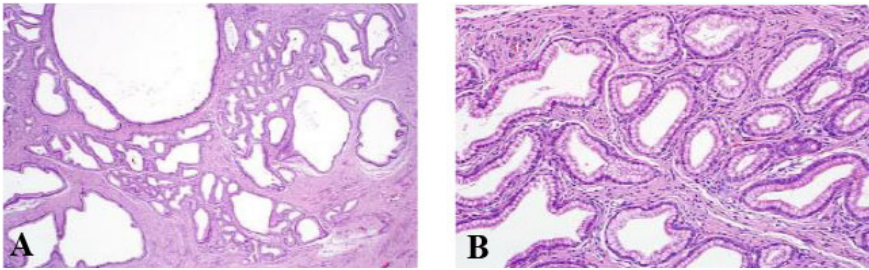
Gambar 6.10 LEGH

A. Celah sentral dikelilingi oleh proliferasi lobular kelenjar-kelenjar berukuran kecil sampai sedang B. Kelenjar dilapisi oleh epitel musinus kolumnar tinggi, inti halus terletak di basal



Gambar 6.11 *Atypical LEGH*

LEGH atipikal, menunjukkan pola dan inti yang atipik

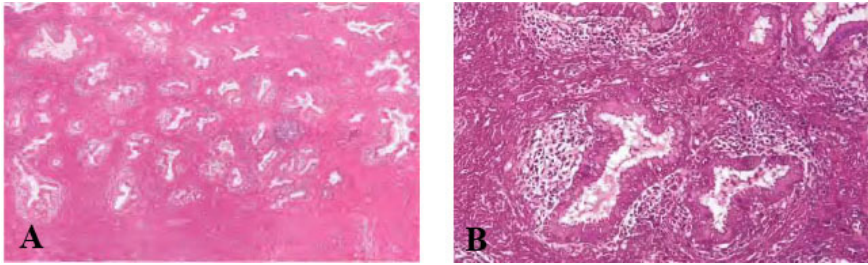


Gambar 6.12 LEGH

A. Proliferasi kelenjar endoserviks tersusun padat, berukuran kecil, membentuk pola lobular B. Epitel menyerupai epitel pilorus gaster, tanpa tanda atipia

6.1.7 Diffuse Laminar Endocervical Hyperplasia

- a. Definisi: proliferasi laminar kelenjar endoserviks.
- b. Lokasi: sepertiga bagian dalam dinding serviks.
- c. Gambaran klinis: sekret cair mukoid.
- d. Epidemiologi: rata-rata dekade ke-4.
- e. Etiologi: tidak diketahui.
- f. Patogenesis: tidak diketahui.
- g. Gambaran makroskopis: ditemukan insidental, lesi eksofitik.



Gambar 6.13 *Diffuse laminar endocervical hyperplasia*

A. Proliferasi laminar berbatas jelas dari kelenjar-kelenjar endoserviks dengan bentuk tidak beraturan, disertai inflamasi B. Pembesaran inti reaktif, *chromatin clearing*, anak inti terlihat, dengan edema periglandular dan inflamasi kronik

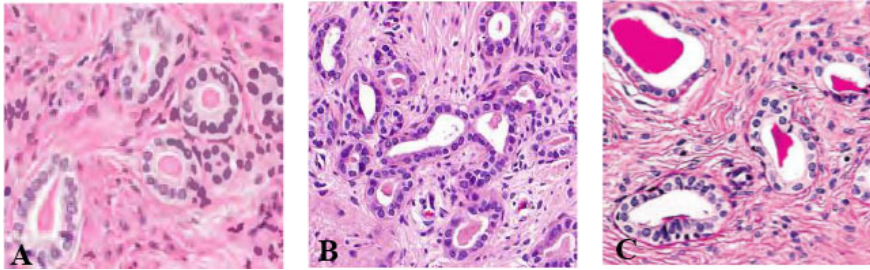
h. Gambaran mikroskopis

- proliferasi difus kelenjar endoserviks, berbatas tegas, berbentuk bulat, oval, iregular, *angulated*, *star-shaped*.
- infiltrat padat radang akut dan kronis dan edema periglandular.

6.1.8 Mesonephric remnant and hyperplasia

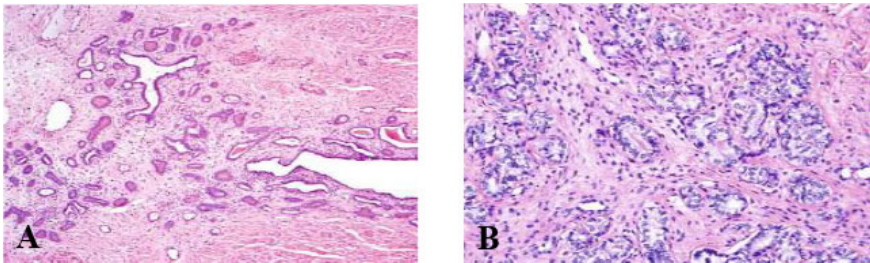
- a. Definisi: *mesonephric remnant* adalah sisa-sisa embrionik dari duktus mesonefrik; hiperplasia mesonefrik adalah proliferasi jinaknyanya.
- b. Lokasi: dinding serviks lateral.
- c. Gambaran klinis: insidental, hiperplasia sitologi serviks yang abnormal atau sebagai massa atau ekspansi ke dinding serviks.
- d. Epidemiologi: 20% dari serviks.
- e. Etiologi: tidak diketahui.

- f. Patogenesis: muncul dari sisa sel duktus mesonefrik.
- g. Gambaran makroskopis: biasanya ditemukan secara mikroskopis, tetapi dapat membentuk massa.
- h. Gambaran mikroskopis
 - Tubulus berukuran kecil sampai sedang, tersusun berkelompok atau linier.
 - Dilapisi sel kuboid, sitoplasma sedikit, eosinofilik, inti jinak, bulat sampai ovoid, dengan sekresi intraluminal PAS-positif eosinofilik padat.
 - Mitosis tidak ada.
 - Hiperplasia mesonefrik:
 - Tipe lobular (paling umum), difus, duktal, atau *mixed*.
 - Hiperplasia difus: tidak memiliki pertumbuhan lobular, tubulus sederhana dipisahkan oleh stroma.
 - Hiperplasia duktal: proliferasi struktur duktus, sering memiliki celah; mungkin berhubungan dengan tubulus perifer.
 - Positif: CD10 (luminal/apikal), calretinin, GATA3, TTF1, dan PAX8. Negatif: ER/PR dan p16.



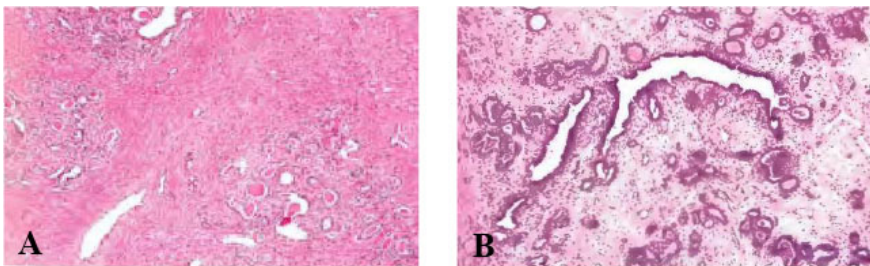
Gambar 6.14 *Mesonephric remnant*

A. B. Tubulus simpleks dilapisi oleh sel kuboid, inti jinak, dengan sekresi eosinofilik intraluminal C. Sekresi intraluminal menunjukkan PAS positif



Gambar 6.15 Hiperplasia mesonefrik

A. Proliferasi tubulus dan duktus mesonefrik pada bagian dalam serviks. Tampak duktus pada bagian tengah yang dikelilingi oleh tubulus-tubulus kecil B. Lumen kelenjar mengandung sekresi intraluminal berwarna merah muda homogen



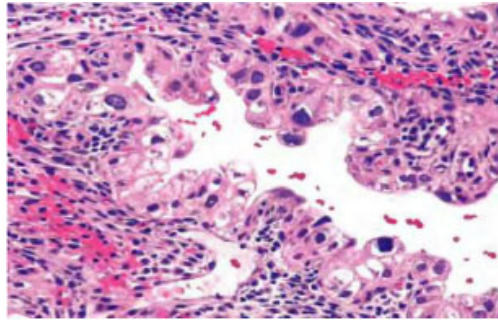
Gambar 6.16 Hiperplasia mesonefrik

A. Hiperplasia mesonefrik, tipe lobular, tubulus-tubulus membentuk agregat bulat B. Hiperplasia mesonefrik, tipe duktal, tampak proliferasi tubulus kecil mengelilingi duktus sentral

6.1.9 Arias-Stella Reaction of the Uterine Cervix (ASR)

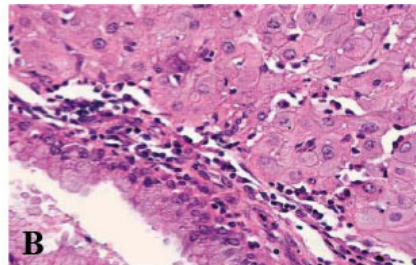
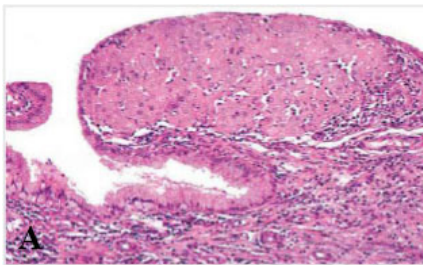
- a. Definisi: perubahan kelenjar jinak, dilapisi oleh sel *hobnail* yang membesar, N:C rasio normal, berhubungan dengan kehamilan, penyakit trofoblas gestasional, atau progestin dosis tinggi.
- b. Lokasi: pada kelenjar endoserviks superfisial dan/ atau dalam, serta polip endoserviks.
- c. Gambaran klinis: insidental.
- d. Etiologi: peningkatan hormon yang berhubungan dengan kehamilan.
- e. Patogenesis: pembesaran inti disebabkan oleh peningkatan poliploidi DNA, terjadi sekunder akibat rangsangan hormonal terkait kehamilan.
- f. Gambaran makroskopis: tidak relevan secara klinis.
- g. Gambaran mikroskopis
 - Keterlibatan kelenjar sebagian atau hampir seluruhnya, dilapisi sel kuboid, atau kolumnar, membentuk pola *tufting*, papiler, sitoplasma luas, eosinofilik atau jernih kaya glikogen.
 - Sel *hobnail* mungkin terlihat.
 - Inti sangat atipikal, pleomorfik, kromatin padat, hiperkromatik, tidak rata atau vesikuler, anak inti prominen.
 - *Nuclear pseudoinclusion* bisa ada.
 - Mitosis dan *apoptotic bodies* tidak ada.

- Immunohistokimia: memiliki nilai terbatas, karena banyak tumpang tindih dengan *clear-cell carcinoma*.
- Diagnosis banding: adenokarsinoma in situ dan *clear-cell carcinoma*.



Gambar 6.17 Reaksi Arias-Stella

Sel-sel epitel kelenjar membesar, sitoplasma jernih, *vacuolated*, inti hiperkromatik, pleomorfik, hobnail



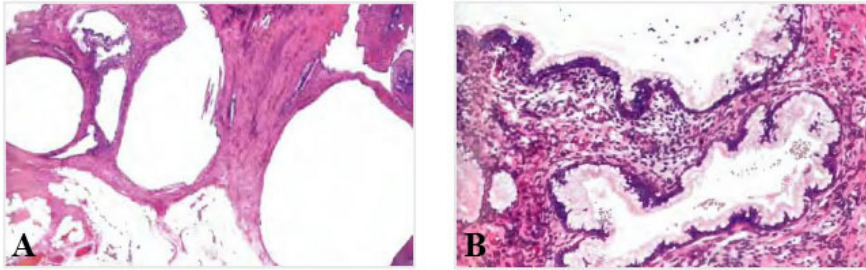
Gambar 6.18 Reaksi desidua pada serviks

A. B. Sel-sel tersusun dalam pola lembaran, inti tampak jinak

6.1.10 Endocervicosis serviks uteri

- a. Definisi: kelenjar musinus tipe endoserviks jinak, melibatkan dinding serviks luar.
- b. Lokasi: paling sering di kandung kemih. Pada traktus genitalis paling sering melibatkan serviks luar anterior. Bisa juga terjadi di peritoneum.

- c. Gambaran klinis: usia reproduksi, nyeri panggul, atau tanpa gejala.
- d. Epidemiologi: data tidak lengkap.
- e. Etiologi: tidak diketahui.
- f. Patogenesis: riwayat operasi caesar menyebabkan perpindahan epitel endoserviks ke dalam dinding serviks bagian luar.
- g. Gambaran makroskopis: massa nodular atau kista yang pada dinding serviks anterior.
- h. Gambaran mikroskopis
 - Kelenjar berbagai ukuran dan bentuk, sering berdilatasi, melibatkan serviks bagian luar atau lebih luar yaitu dinding kandung kemih, dan tidak menyambung dengan kelenjar musinus endoserviks superfisial.
 - Kelenjar dilapisi oleh epitel tipe endoserviks jinak, kolumnar atau pipih.
 - Mitosis jarang atau tidak ada.
 - Stroma edema dan peradangan ringan, dapat terlihat ekstrasvasasi musin.



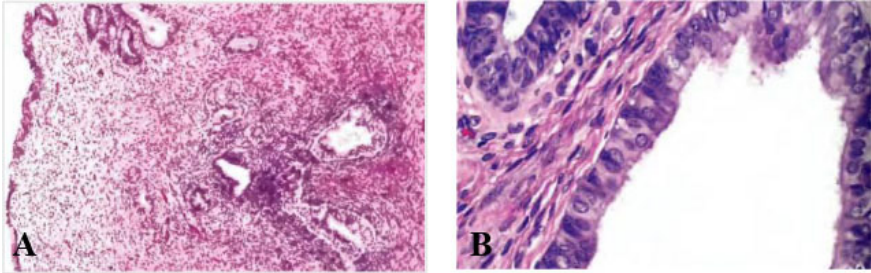
Gambar 6.19 *Endocervicosis*

A. Kelenjar-kelenjar berdilatasi pada serviks bagian luar dekat parametrium B. Kelenjar dilapisi sel epitel kolumnar yang memproduksi musin, menyerupai kelenjar endoserviks normal

6.1.11 Tuboendometrioid metaplasia

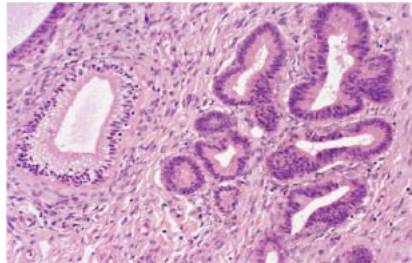
- a. Definisi: perubahan dari epitel endoserviks menjadi epitel tipe tuba (bersilia) dan/ atau tipe endometrioid.
- b. Lokasi: biasanya endoserviks.
- c. Gambaran klinis: insidental, wanita usia reproduksi.
- d. Etiologi: terkait dengan instrumentasi serviks sebelumnya, paling sering karena *loop* atau *cone excision*; dan paparan *diethylstilbestrol* (DES).
- e. Patogenesis: tidak diketahui.
- f. Gambaran makroskopik: insidental.
- g. Gambaran mikroskopis
 - Kelenjar endoserviks normal yang mengandung *ciliated cell*, *pseudostratified non-ciliated cell*, dan *intercalated* atau *peg cell*, yang mirip dengan epitel dari tuba falopi.

- Tipikal: kondensasi stroma halus di sekitar kelenjar.
- Tanpa atipia, mitosis jarang.
- ER positif, p16 *patchy*.



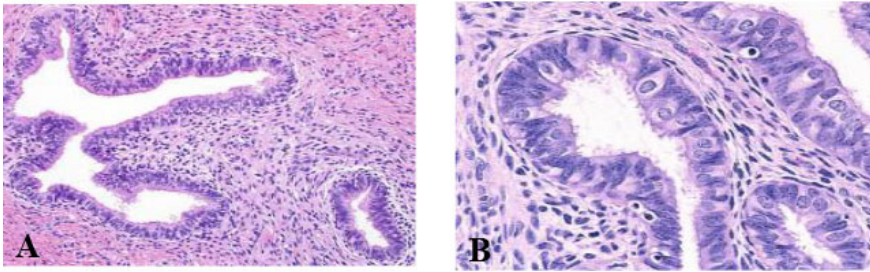
Gambar 6.20 *Tuboendometrioid metaplasia*

A. Tampak kelenjar tuboendometrioid (kanan) diantara endoserviks normal B. Kelenjar dilapisi oleh sel epitel *ciliated* dan *non-ciliated pseudostratified*



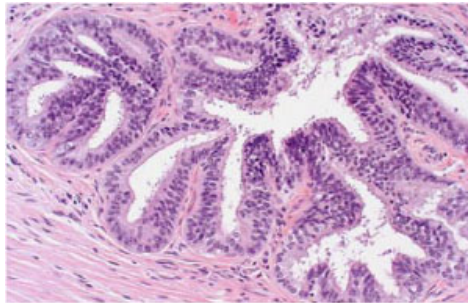
Gambar 6.21 *Tuboendometrioid metaplasia*

Pada sisi kanan tampak *mucous-producing columnar epithelium* diganti oleh epitel pseudostratified dengan N/C ratio tinggi, bersilia dan *snouting* pada apeks



Gambar 6.22 *Tubal metaplasia*

A.B. *Mucous-producing columnar epithelium* diganti oleh epitel tipe tuba, tampak sel bersilia, sel sekretori dan sel *intercalated*



Gambar 6.23 *Atypical tubal metaplasia*

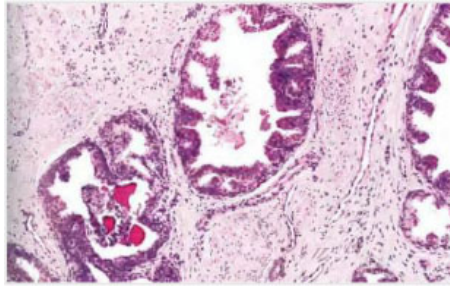
Epitel *ciliated* tampak lebih padat dan *pseudostratified*, inti membesar, hiperkromatik

6.1.12 Jaringan Prostat Ektopik

- a. Definisi: adanya epitel yang menyerupai epitel prostat pada serviks.
- b. Lokasi: pada stroma ektoserviks, kadang mencapai zona transformasi.
- c. Gambaran klinis: asimtomatik, jarang dengan perdarahan pervagina dan lesi yang terlihat. Beberapa terjadi sehubungan dengan terapi testosteron jangka

panjang dan penyebab lain yang meningkatkan androgen, seperti sindroma adrenogenital.

- d. Epidemiologi: antara 21 hingga 81 tahun.
- e. Etiologi: proses metaplastik yang disebabkan oleh peningkatan androgen.
- f. Patogenesis: berasal dari kelenjar Skene yang salah tempat atau proses metaplastik terkait androgen.
- g. Gambaran makroskopis: insidental, jarang berupa polip/ massa ≤ 3 cm.
- h. Gambaran mikroskopis
 - proliferasi kelenjar/ tubulus dengan ukuran bervariasi dilapisi sel basal dan sel luminal.
 - Sel basal berbentuk pipih atau kuboid dengan sedikit sitoplasma, dan sel luminal berbentuk kolumnar dengan sitoplasma sedang, jernih, eosinofilik, atau granular.
 - Bisa ada diferensiasi skuamosa intraglandular, pola mikropapiler/ cribriform, bentukan *hair follicle-like/ urethral-like* dan kelenjar sebacea; elemen skuamosa sering dominan.
 - Imunohistokimia
 - sel-sel luminal: PSA, PAP, AMACR, dan NKX3-1 positif.
 - sel basal: p63 positif.
 - kelenjar dan sel skuamosa: AR positif.



Gambar 6.24 Jaringan prostat ektopik
Tampak kelenjar yang secara morfologi identik dengan kelenjar prostat, di antara stroma serviks

6.2 Adenocarcinoma

6.2.1 Adenocarcinoma in situ, HPV-associated (AIS, HPV-associated)

- a. Definisi: *HPV-associated glandular intraepithelial neoplasm.*
- b. Lokasi: sambungan skuamokolumnar, dan lebih jarang di endoserviks proksimal.
- c. Gambaran klinis: sitologi serviks abnormal, sel kelenjar endoserviks atipikal, seringkali terkait dengan HSIL.
- d. Epidemiologi:
 - dekade ke-4.
 - 10-15 tahun lebih muda dari usia rata-rata adenokarsinoma invasif.
 - karena lokasinya di kanalis endoserviks dan kesulitan dalam pemeriksaan sitologi dan kolposkopi, sering terlewatkan saat skrining sitologi, sehingga jarang didiagnosis.

e. Etiologi

- infeksi HPV risiko tinggi, terutama HPV16 dan HPV18, atau HPV45.
- 99% berhubungan dengan HPV, dan > 90% positif untuk HPV16 dan/ atau HPV18, dengan proporsi yang serupa dengan adenokarsinoma serviks invasif.
- HPV18 pada AIS: 50%, sedangkan pada CIN 2/3: 20%.
- *AIS, HPV-independent* jarang terjadi.

f. Patogenesis: sesuai dengan patogenesis pada *Squamous Intraepithelial Lesion*.

g. Gambaran makroskopis: secara kolposkopi, AIS mungkin tidak kentara. Lesi yang tinggi di kanalis endoserviks sulit dievaluasi. Bisa bersama HSIL.

h. Gambaran mikroskopis

- AIS menggantikan epitel dan terbatas pada kelenjar yang sudah ada sebelumnya.
- Gambaran utama: sel berbentuk kolumnar, sering tidak mengandung musin, inti *pseudostratified* dan hiperkromatik, mitosis apikal (*floating mitosis*) dan karyoreksis basal.
- Mengandung musin intrasitoplasmik, dengan atau tanpa sel goblet, sitoplasma apikal berwarna merah muda, kadang bersilia, inti membesar, hiperkromatik, *elongated* atau bulat, kontur inti iregular, kromatin

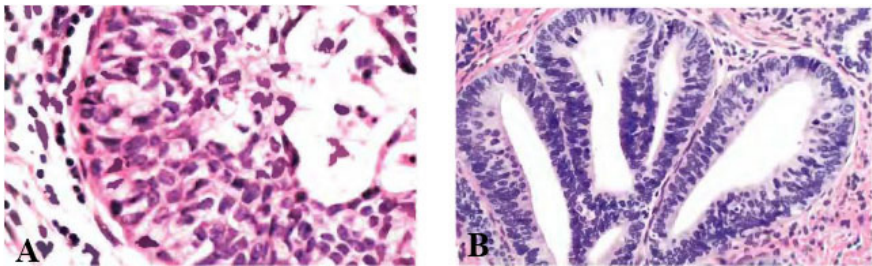
kasar, terdapat sel berinti banyak, tidak tampak anak inti.

- *Early/ superficial AIS*: lesi kecil, monolayer, cenderung terletak di permukaan lumina, ukuran inti lebih seragam, mitosis atau badan apoptosis kurang mencolok.
- AIS dengan struktur *intraglandular cribriform* dan *papillae*:
 - Jika fokal, sesuai diagnosis AIS.
 - Jika luas, dipertimbangkan diagnosis adenokarsinoma dengan invasi non-destruktif, termasuk adenokarsinoma dengan arsitektur villoglandular.
- *Mucin-depleted AIS*: tampak mirip dengan adenokarsinoma endometrioid.
- AIS dicurigai jika terdapat sel goblet, ditunjang dengan adanya HPV.
- *Ciliated AIS* dan AIS dengan atipia inti yang kurang, mirip dengan kelenjar endoserviks non neoplastik atau kelenjar tuboendometrioid, yang reaktif atau hiperplastik, tetapi pada AIS tampak adanya mitosis.
- IHK:
 - p16 positif kuat dan difus.
 - Ki-67 meningkat.
 - ER dan ER negatif.

- Subtipe *stratified mucin-producing intraepithelial lesion*:
 - Terdiri dari epitel berlapis yang mengandung musin pada seluruh lapisan sel dan sering mengandung sel basaloid/*reserve cell* di bagian perifer.
 - Pada pembesaran rendah, menyerupai HSIL yang melibatkan kelenjar endoserviks, dengan pembesaran besar tampak jelas musin intrasitoplasmik.
 - Inti atipik, hiperkromatik, tampak adanya mitosis dan *apoptotic bodies*.
 - Dapat bersama dengan HSIL, AIS konvensional, atau karsinoma invasif, termasuk *invasive stratified mucin-producing carcinoma*.
- i. Pemeriksaan tambahan
 - Overekspresi tumor suppressor protein p16, *block-type* positif kuat, akibat dari upregulasi kompensasi, terkait dengan interferensi HPV onkoprotein E7 dengan RB1.
 - IHK p16 diperlukan jika: ada ketidakpastian diagnostik yaitu: lesi hiperplastik, reaktif dan metaplastik, yaitu p16 terpulas *patchy*.
 - p16 *block-type* positif juga tampak pada karsinoma serus endometrium atau adneksa (95-100% p16-

positif), karsinoma endometrioid endometrium *high-grade, clear cell carcinoma* endometrium atau endoserviks (30%).

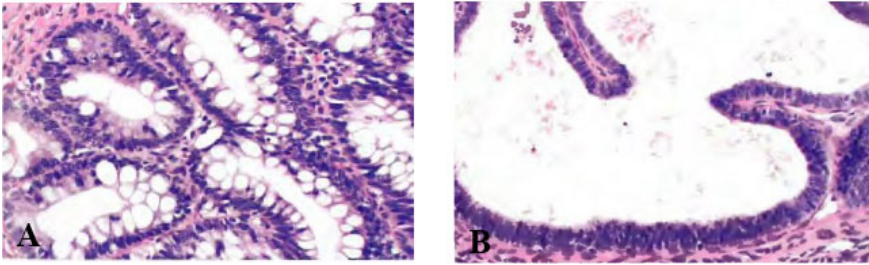
- Tes HPV langsung jika: pola pewarnaan p16 *equivocal*, atau kasus dengan pewarnaan *block-type* pada lesi yang tidak memiliki karakteristik morfologi AIS.



Gambar 6.25 *Adenocarcinoma in situ*

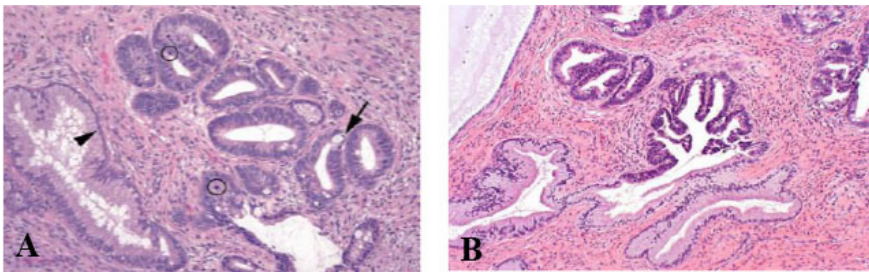
A. Sel-sel neoplastik musinus stratified, intraepitelial pada *stratified mucin-producing intraepithelial lesion* B. *Mucin-depleted AIS*, tebal epitel tidak sama, jarak inti bervariasi, hiperkromatik, apoptosis dan mitosis

- Pemeriksaan hibridisasi in situ mengidentifikasi HPV risiko tinggi pada inti dan sitoplasma (berbasis mRNA), lebih spesifik dibandingkan pada inti (berbasis DNA).
- PCR mempunyai sensitivitas dan spesifisitasnya kurang.



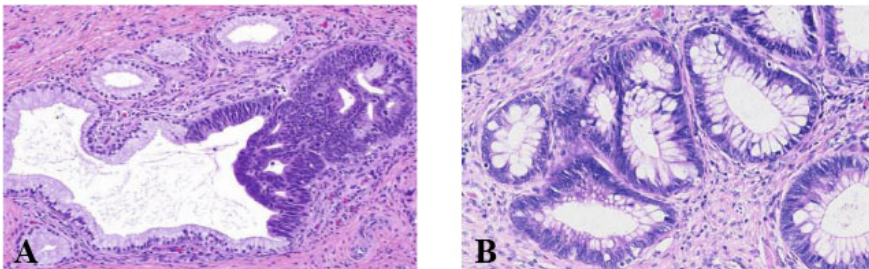
Gambar 6.26 *Adenocarcinoma in situ*

A. AIS dengan diferensiasi intestinal B. AIS dengan gambaran inti yang lebih uniform dan epitel *pseudostratified*, menyerupai diferensiasi endometrioid



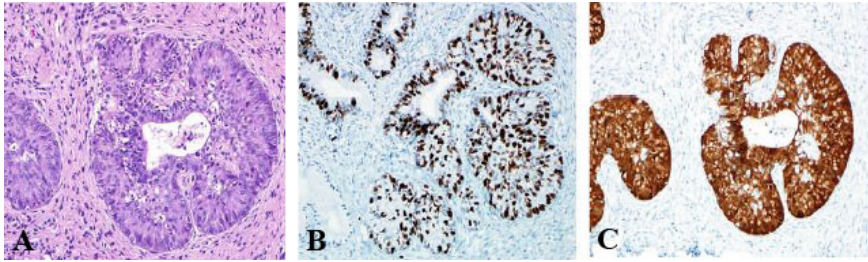
Gambar 6.27 *Adenocarcinoma in situ*

A. Kelenjar endoserviks normal (kepala panah) dan AIS dengan inti berlapis, hiperkromatik, *elongated*, dan sel goblet tipe intestinal (anak panah) B. Kelenjar endoserviks dilapisi oleh sel kolumnar atipikal



Gambar 6.28 *Adenocarcinoma in situ*

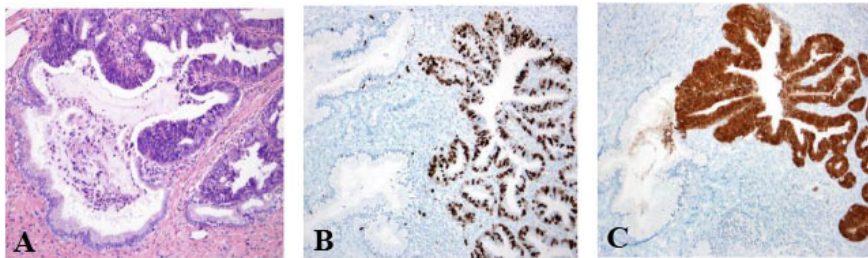
A. Tampak transisi antara epitel kolumnar normal dan neoplastik B. AIS tipe intestinal, menunjukkan sel-sel goblet dan kadang-kadang sel Paneth



Gambar 6.29

Stratified mucin-producing intraepithelial lesion (SMILE)

A. Tampak kelenjar dilapisi epitel dengan diferensiasi musinus dan skuamosa B. Pulasan IHK Ki-67 menunjukkan indeks proliferasi tinggi C. Pulasan IHK p16 positif



Gambar 6.30 *Adenocarcinoma in situ*

A. Tampak batas yang jelas antara epitel kolumnar normal dan neoplastik B. Pulasan IHK Ki-67 menunjukkan indeks proliferasi tinggi C. Pulasan IHK p16 positif kuat

6.2.2 Adenocarcinoma, HPV-associated

- a. Definisi: tumor kelenjar dengan invasi stroma dan/atau invasi *exophytic expansile-type*, terkait dengan infeksi HPV risiko tinggi.
- b. Gambaran klinis: perdarahan uterus abnormal dan/ atau massa, terdeteksi melalui skrining sitologi.
- c. Epidemiologi:
 - 5% pada populasi yang tidak diskринing.

- 10-25% dari semua karsinoma serviks di negara maju sebagai dampak skrining berbasis sitologi dan berbasis HPV.
- Rerata usia 40-42 tahun.

d. Etiologi:

- 95% karena infeksi HPV risiko tinggi, terutama tipe 18, 16, dan 45.
- Koinfeksi dengan beberapa tipe HPV sekitar 10% kasus.

e. Patogenesis

- Sebagian besar terkait dengan *HPV clades A9* (biasanya HPV16) dan A7 (biasanya HPV18).
- Onkoprotein virus HPV E6 dan E7 masing-masing menginaktivasi p53 dan RB1; inaktivasi ini dikaitkan dengan integrasi HPV ke dalam genom inang, ketidakstabilan genom, dan akumulasi mutasi somatik.
- Bisa didapatkan *APOBEC-high* dan *APOBEC-low*.
- *Copy-number alteration* cenderung rendah, dan skor *epithelial-mesenchymal transition* rendah, terkait dengan ekspresi microRNA miR-205-5p yang rendah dan ekspresi miR-375 tinggi.
- Hipermetilasi *CpG island* (*CpG island methylator phenotype*) rendah dalam beberapa kasus, dan tinggi pada kasus lainnya.

- Mutasi KRAS sering terjadi.
- f. Gambaran makroskopik:
- massa eksofitik atau ulserasi di serviks distal.
 - pada yang difus endofitik, tampak sebagai ekspansi dan indurasi dari dinding serviks (*barrel-shape cervix*).
- g. Gambaran mikroskopis
- Pola pertumbuhan destruktif atau non-destruktif.
 - Klasifikasi berdasarkan pola, menurut *Silva system*, menunjukkan hubungan antara pola invasif tumor dan risiko metastasis nodal, kekambuhan, dan kelangsungan hidup.
 - Tumor invasif dibagi menjadi tiga kelompok berdasarkan spektrum invasi stroma.
 - Dapat dipakai dalam membedakan antara tumor indolen (pola A, invasi non-destruktif) dan tumor berpotensi agresif (pola B dan C, invasi destruktif).
 - Pola destruktif: kelenjar *angulated*, tidak terbentuk dengan baik, kelompok sel infiltratif tidak beraturan pada stroma serviks dengan respon stroma desmoplastik.
 - Pola non-destruktif: kelenjar yang sangat berdiferensiasi, biasanya berbentuk lobular, terkadang sulit dibedakan dengan AIS, kemungkinan adenokarsinoma invasif jika invasi > 3 mm.

- Invasi limfovaskular merupakan invasi destruktif (pola B atau C).
- Mitosis apikal dan karyoreksis dapat dilihat dengan pembesaran rendah, inti membesar, *elongated*, hiperkromatik.
- Diferensiasi baik dan sedang: kelenjar dengan batas luminal halus, dilapisi epitel kolumnar *pseudostratified*
- Klasifikasi berdasarkan pola:
 - Pola A (*non-destructive invasion*)
 - Kelenjar berbatas tegas dengan kontur membulat.
 - Tidak ada invasi limfovaskular.
 - Pertumbuhan intraglandular kompleks (cribriform, papillae).
 - Kurangnya pertumbuhan solid (berdiferensiasi baik hingga sedang).
 - Pola B (*early/ focally destructive invasion*)
 - Sel-sel tumor individual atau berkelompok kecil, terpisah dari kontur kelenjar yang membulat, stroma yang meradang atau desmoplastik fokal.
 - Fokus dapat tunggal, multipel, atau linier pada dasar tumor.
 - Invasi limfovaskular +/-

- Kurangnya pertumbuhan solid (berdiferensiasi baik hingga sedang).

Pola C (*diffusely destructive invasion*)

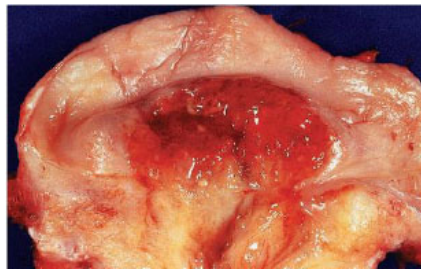
- Kelenjar tampak infiltratif difus dengan respon desmoplastik luas.
 - Kelenjar sering berbentuk *angulated* atau dengan pola kanalikuli, diselingi kelenjar yang terbuka.
 - Pertumbuhan konfluen mengisi 4x lapang pandang (5 mm): kelenjar, papillae (stroma hanya di dalam papillae), atau danau musin.
 - Solid, komponen dengan diferensiasi buruk (*high grade*); grade inti diabaikan.
 - Invasi limfovaskular +/-
- Tipe histologi:
- a. *Usual type*
- 75% dari semua adenokarsinoma endoserviks.
 - Sel dengan sitoplasma musinus hanya 0-50% dari tumor.
 - Pertumbuhan papiler (termasuk villoglandular) dan pertumbuhan mikropapiler dapat diamati, mirip karsinoma serus secara arsitektural tetapi tidak secara sitologi.

- *Villoglandular variant*: jarang, ditandai dengan pertumbuhan papiler eksofitik. Papila dilapisi oleh epitel kolumnar, paling sering *usual-type*, dengan atipia ringan, batas luminal halus, invasi pada stroma di bawahnya tidak ada atau minimal.

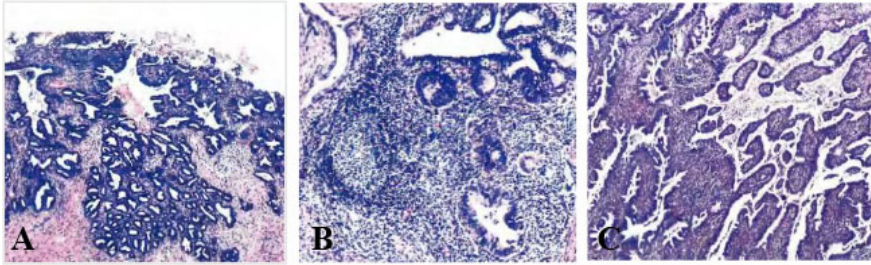
b. *Mucinous type*

- 10% dari semua adenokarsinoma endoserviks.
- Terdapat musin intrasitoplasma pada $\geq 50\%$ sel, dengan komponen minor dari *usual* adenokarsinoma.
- Ada 4 variant:
 - *Mucinous NOS adenocarcinoma*: sitoplasma musinus menyerupai endoserviks normal, berwarna ungu pucat pada pulasan H&E.
 - *Intestinal adenocarcinoma*: diferensiasi sel goblet dan/atau sel enteroendokrin pada $\geq 50\%$ dari tumor.
 - *Signet-ring cell adenocarcinoma*: sel berbentuk bulat, non-kohefif, longgar, dengan vakuola musin yang menggeser inti, pada $\geq 50\%$ dari tumor.

- *Stratified mucin-producing carcinoma*: sering berkaitan dengan *stratified mucin-producing intraepithelial lesion*, terdiri dari sarang invasif epitel berlapis, dengan musin intrasitoplasma, sebagian besar dengan diferensiasi sedang atau buruk.
- Imunohistokimia:
 - p16 *diffuse block-type positive* pada 95% kasus, negatif jika terjadi *methylation-induce inactivity*.
 - CK7 dan PAX8 positif pada 75% kasus.
 - Negatif untuk: p53, ER, PR, vimentin, CK20 dan SATB2.
 - CDX2 positif pada *intestinal-type*.

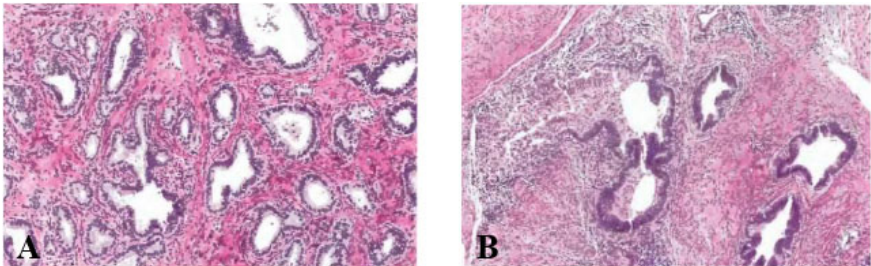


Gambar 6.31 *Adenocarcinoma in situ*



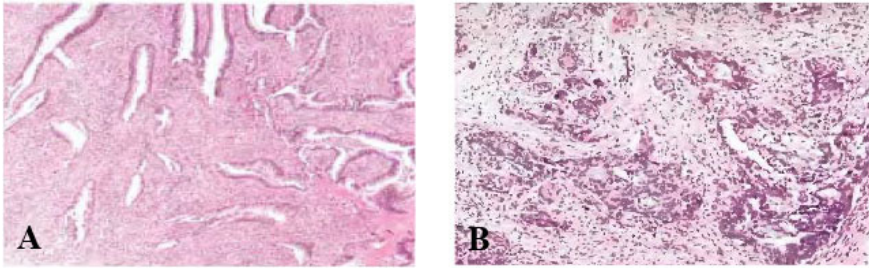
Gambar 6.32 HPV-associated endocervical adenocarcinoma

A. Pola A: tampak adanya invasi, kelenjar tersusun padat, mengelompok, *lobulated*, tanpa infiltrasi destruktif B. Pola B: kelompok kelenjar tersusun iregular, dengan latar belakang inflamasi padat C. Pola C: kelenjar berbentuk viloglandular dan mikropapiler di bagian tengah, dan *elongated* serta *angulated* di bagian tepi, diantara stroma reaktif



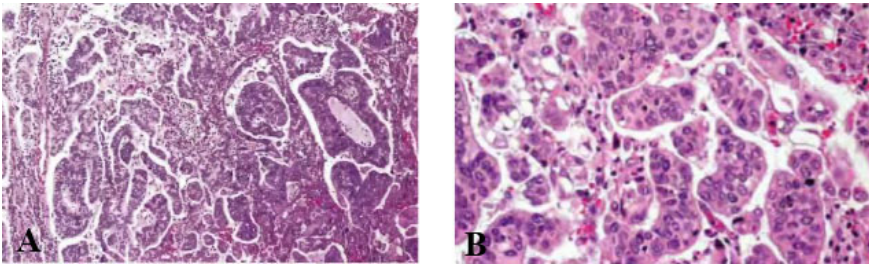
Gambar 6.33 HPV-associated endocervical adenocarcinoma

A. Pola A: proliferasi kelenjar berdiferensiasi baik, sebagian terkesan *lobulated*, tanpa adanya kelenjar yang infiltratif, kelenjar yang menyatu, tumor yang tidak membentuk struktur kelenjar, desmoplasia stroma, dan invasi limfovaskular B. Pola B: kelenjar infiltratif (*angulated*, inkomplit) menyebabkan inflamasi dan desmoplasia stroma



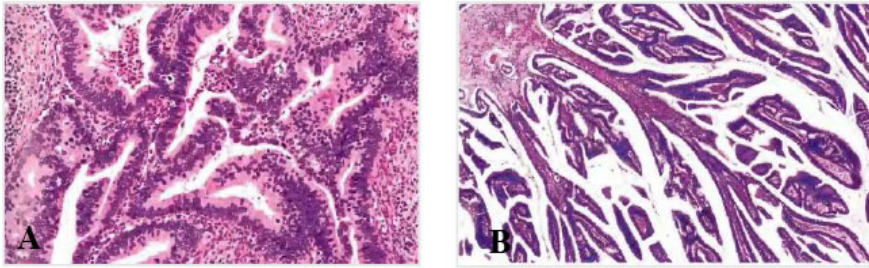
Gambar 6.34 *Pattern C HPV-associated invasive endocervical adenocarcinoma*

A. Tumor invasif tersusun oleh kelenjar iregular, *angulated*, dan *elongated* B. Kelenjar-kelenjar ireguler dan kelompok sel yang menimbulkan reaksi desmoplastik stroma

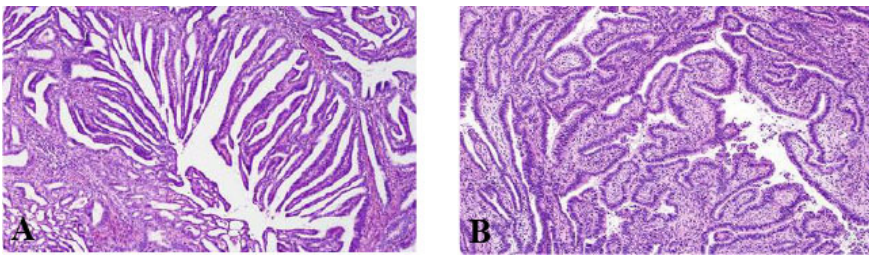


Gambar 6.35 *Pattern C HPV-associated invasive endocervical adenocarcinoma*

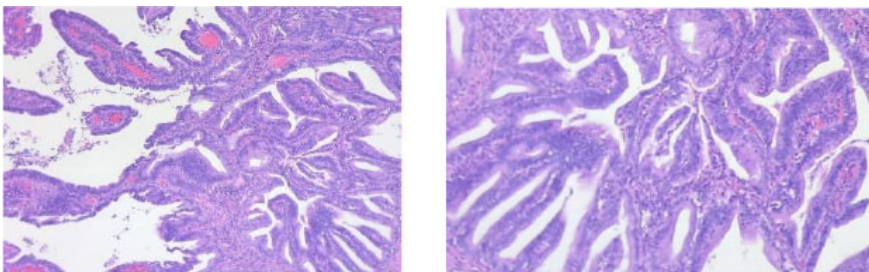
A. Gambaran solid dengan pola destruktif dan *micropapillary tufting*
B. Pertumbuhan mikropapiler, tampak kelompok sel dengan celah kosong di bagian tepi di antara stroma



Gambar 6.36 *HPV-associated endocervical adenocarcinoma*
 A. *Usual type*: kelenjar ireguler dan konfluen, dilapisi *mucin-depleted cell*, sitoplasma tidak berbatas jelas, inti *elongated, pseudostratified*, hiperkromatik, mitosis apikal dan apoptosis B. *Villoglandular type*: tumor dengan pertumbuhan eksofitik papiler, dilapisi oleh epitel *mucin-depleted*, inti hiperkromatik

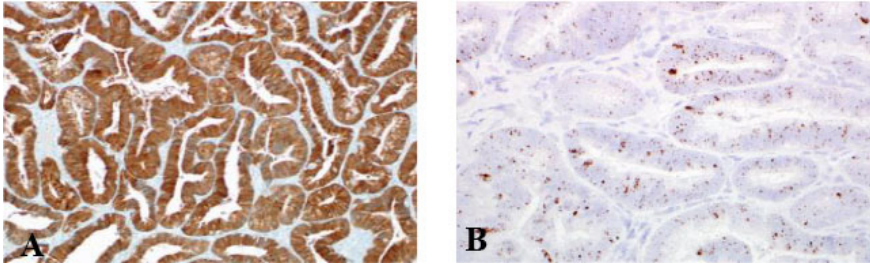


Gambar 6.37
Endocervical adenocarcinoma, usual type, well differentiated
 A. Pola papiler dan cribriform, relatif tanpa musin B. *Complex labyrinthine papillary pattern*, stroma desmoplastik

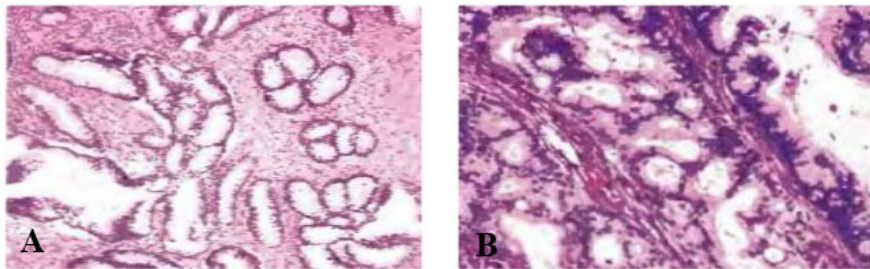


Gambar 6.38 *Endocervical adenocarcinoma, usual type, villoglandular variant*

Arsip Lab PA RSUP Prof. Ngoerah No. 4066 PP 2023 III



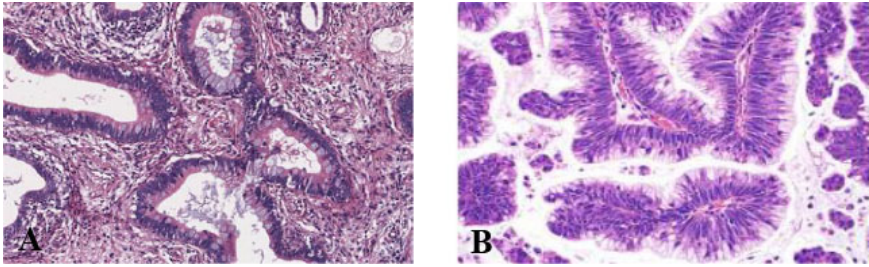
Gambar 6.39 *Endocervical adenocarcinoma, usual type*
A. Pulasan IHK p16 menunjukkan *block-type positive* difus dan kuat B. Hibridisasi in situ menunjukkan *punctate nuclear signal*, menunjukkan adanya DNA HPV tipe 16



Gambar 6.40 *HPV-associated endocervical adenocarcinoma, mucinous NOS (endocervical) type*
A. Kelenjar iregular dilapisi oleh epitel musinus kolumnar, inti hiperkromatik, mitosis dan apoptosis B. Proliferasi cribriform, dilapisi epitel musinus kolumnar, inti hiperkromatik

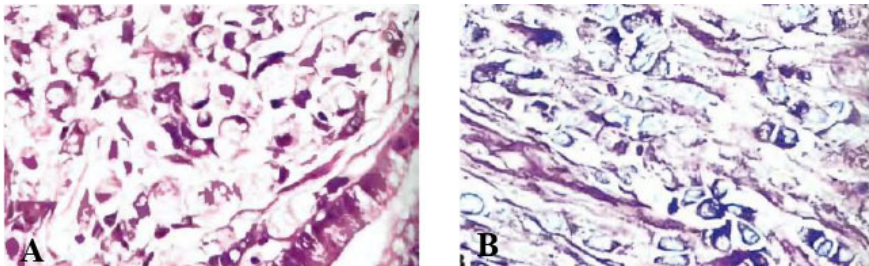


Gambar 6.41
HPV-associated adenocarcinoma, mucinous intestinal type
Tampak diferensiasi musinus sel goblet intestinal



Gambar 6.42 *Intestinal adenocarcinoma*

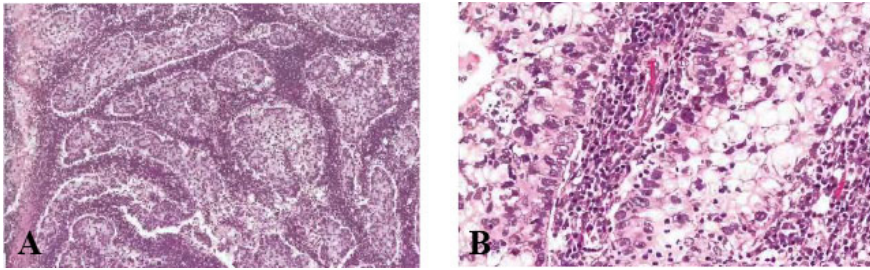
A. B. Kelenjar-kelenjar dilapisi oleh sel-sel dengan diferensiasi musinus dan sel-sel goblet



Gambar 6.43

HPV-associated adenocarcinoma, signet-ring cell type

A. Sel tumor nonkohefif, mengandung banyak musin intrasitoplasmik, inti di tepi, mirip *signet ring* B. *Poorly differentiated carcinoma*: sel-sel tumor infiltratif individual, menyerupai signet ring, musin terpululas dengan Alcian blue



Gambar 6.44 *HPV-associated endocervical adenocarcinoma, invasive stratified mucin-producing type*

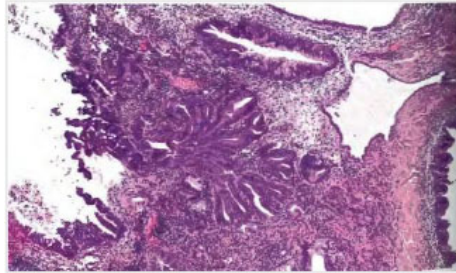
- A. Proliferasi sel-sel epitel musinus membentuk agregat dalam kelompok solid, invasif diantara stroma yang mengalami inflamasi
- B. Sel-sel tumor tersusun dalam pola *nest* dan agregat, sel-sel tumor mengandung musin

6.2.3 Adenocarcinoma in situ, HPV-independent

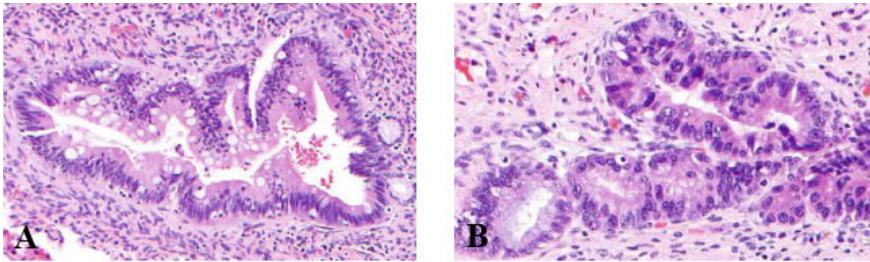
- a. Definisi: neoplasma kelenjar non invasif, yang tidak berhubungan dengan HPV. Diferensiasi *gastric-type* adalah karakteristik.
- b. Terminologi lain: *Gastric-type adenocarcinoma in situ* (gAIS), *Atypical lobular endocervical glandular hyperplasia*.
- c. Lokasi: pada atau di proksimal dari zona transformasi dan dapat meluas ke segmen uterus bawah dan endometrium.
- d. Gambaran klinis: insidental, pap smear yang abnormal atau sekret vagina cair.
- e. Epidemiologi: jarang, rentang usia 25 - 74 tahun, rata-rata 51 tahun.
- f. Etiologi: tidak diketahui.
- g. Patogenesis: tidak diketahui.

- h. Gambaran makroskopis: tidak membentuk massa yang dapat dilihat.
- i. Gambaran mikroskopis: *Gastric-type adenocarcinoma in situ* (gAIS).
 - Sel kuboid hingga kolumnar, batas sel jelas, sitoplasma eosinofilik sampai pucat dan/ *foamy vacuolated*.
 - Atipia inti ringan sampai berat.
 - Mitosis dan apoptosis tidak mencolok.
 - Diferensiasi intestinal (sel goblet) dengan derajat bervariasi.
 - Proliferasi melibatkan kelenjar endoserviks normal, tidak tersusun padat.
 - Kompleksitas intraglandular (cribriform, papillary) dapat terjadi.
 - Kadang-kadang lesi tumbuh ke proksimal melibatkan kelenjar endometrium.
 - *Atypical lobular endocervical glandular hyperplasia*: atipia sitologi yang terjadi pada *lobular endocervical glandular hyperplasia*.
 - IHK:
 - Positif: CK7, penanda kelenjar pilorus HIK1083 (MUC6 kurang spesifik), PAX8 dan CDX2.
 - ER dan PR negatif atau positif lemah.

- p16 negatif atau *patchy*.
- p53 abnormal.



Gambar 6.45 *Adenocarcinoma in situ, gastric-type*
Sel-sel kolumnar dengan inti atipik



Gambar 6.46 *AIS, gastric-type*

A. B. Kelenjar dilapisi sel epitel atipia, berlapis, karakteristik oleh sitoplasma luas, eosinofilik, kadang ada sel goblet

6.2.4 Adenocarcinoma, HPV-independent

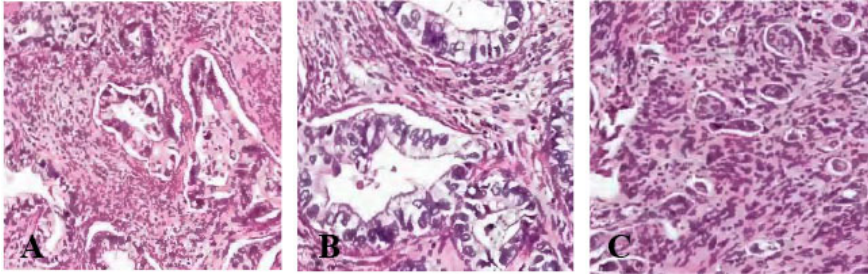
6.2.4.1 Adenocarcinoma, HPV-independent, gastric-type

- Definisi: adenokarsinoma invasif, yang menunjukkan diferensiasi *gastric (pyloric)*, tidak terkait dengan infeksi HPV.
- Lokasi: bagian atas endoserviks, sering dengan keterlibatan korpus.
- Gambaran klinis: perdarahan dan sekret vagina cair.

- d. Epidemiologi: 10-15% dari adenokarsinoma serviks di seluruh dunia, 20- 25% di Jepang. Usia rata-rata 50-55 tahun (rentang usia 37- 84 tahun), lebih tua dari adenokarsinoma *HPV-associated*.
- e. Etiologi
 - Tidak disebabkan oleh HPV.
 - Dapat terjadi pada Sindrom Peutz-Jeghers (mutasi germline STK11).
- f. Patogenesis
 - Mungkin terkait dengan *lobular endocervical glandular hyperplasia*.
 - *Atypical lobular endocervical glandular hyperplasia* dan *gastric-type adenocarcinoma in situ* sebagai lesi precursor.
 - Bersifat agresif.
- g. Gambaran makroskopis
 - Berukuran besar, rata-rata 38 mm (antara 21 - 55 mm).
 - Polipoid atau ulserasi.
 - Indurasi sirkumferensial, seperti *barrel-shape*.
- h. Gambaran mikroskopis
 - Ciri khas: sel-sel kelenjar dengan sitoplasma banyak, jernih sampai eosinofilik pucat, dengan batas sel jelas.

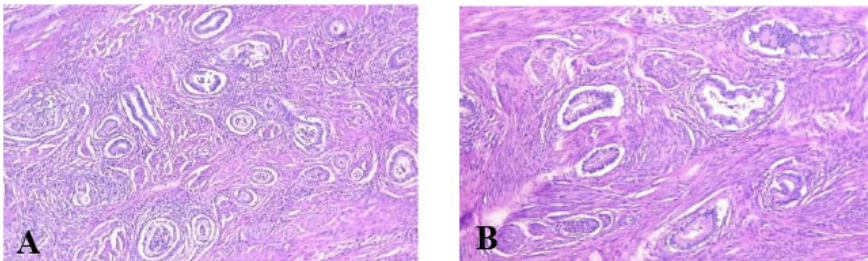
- Mitosis apikal dan apoptosis ada, tetapi tidak jelas.
- Sitoplasma mengandung *neutral mucin*, yang terpulas merah muda sampai merah pada pewarnaan khusus Alcian blue/ PAS (sebaliknya acid mucin berwarna ungu gelap pada endoserviks normal).
- Morfologi dari karsinoma berdiferensiasi sangat baik, dahulu disebut sebagai *minimal deviation adenocarcinoma*, dengan distribusi kelenjar *claw-like*, yang tersusun tidak teratur dan desmoplasia ringan, sampai kelenjar yang berdiferensiasi buruk, sel kluster dan sel tunggal.
- Kelenjar yang berdiferensiasi buruk dilapisi oleh sel dengan berbagai perubahan inti, termasuk inti vesikular besar, dengan anak inti yang terlihat.
- Gambaran histologi lainnya: *usual-type* atau *endometrioid-like*, sitoplasma *foamy*, sel kuboid dengan sitoplasma sedikit, dan sel goblet
- Invasi limfovaskular sering terjadi, 48% kasus.
- Imunohistokimia:
 - positif:
 - penanda *gastric (pyloric)* HIK1083 dan MUC6 (MUC6 spesifisitasnya buruk). Terpulas fokal pada *gastric-type adenocarcinoma*, dan difus pada *lobular endocervical glandular hyperplasia*

- PAX8, CAIX, CEA, dan CK7.
- CK20 dan CDX2 mungkin positif fokal.
- HNF1 β positif lemah.
- negatif:
 - PAX2, ER dan PR.



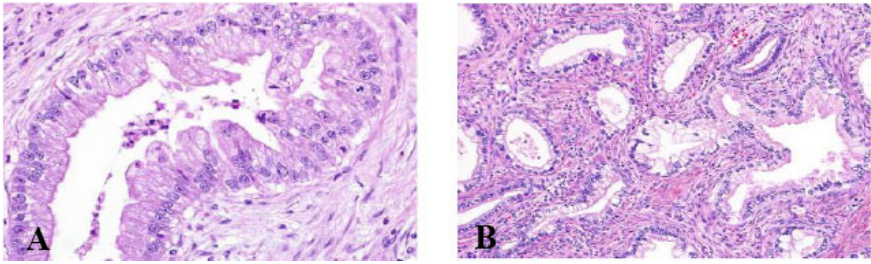
Gambar 6.47 *Gastric-type endocervical adenocarcinoma*

A. Kelenjar musinus infiltratif, iregular, dan kelompok tumor dengan inti atipik B. Kelenjar-kelenjar dilapisi oleh epitel musinus, sitoplasma cukup, granular sampai *foamy*, dan batas sel yang jelas C. Daerah *poorly differentiated*, menunjukkan atipia berat, sitoplasma banyak, eosinofilik sampai *vacuolated*



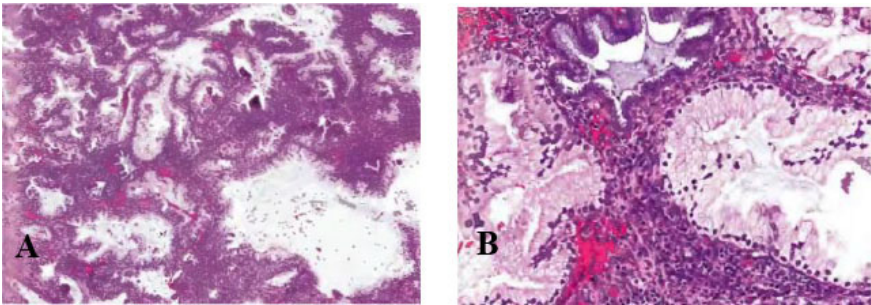
Gambar 6.48 *Gastric-type endocervical adenocarcinoma*

A, B. Kelenjar-kelenjar dengan bentuk iregular, dilapisi oleh epitel musinus dengan inti atipikal, infiltratif pada stroma (Arsip Lab PA RSUP Prof. Ngoerah No. 5469 PP 2023 II)



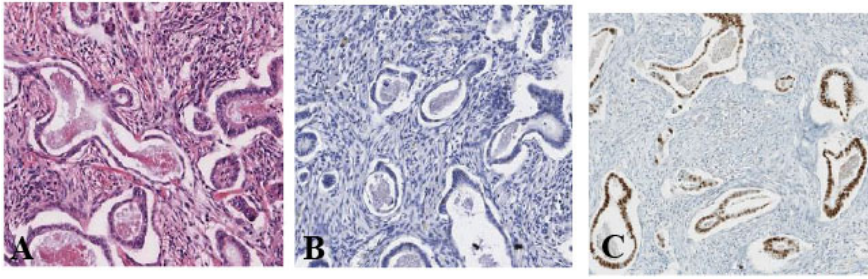
Gambar 6.49 *Gastric-type endocervical adenocarcinoma, minimal deviation type*

A. Kelenjar dengan diferensiasi sangat baik, inti bulat, pucat, atipia minimal, anak inti prominen B. Sitoplasma luas, anak inti prominen, atipia inti ringan sampai sedang



Gambar 6.50 *Gastric-type endocervical adenocarcinoma, minimal deviation type*

A. Proliferasi kelenjar dengan diferensiasi sangat baik, kontur halus, terdistribusi tidak beraturan B. Kelenjar dilapisi oleh epitel kolumnar tinggi, sitoplasma banyak, pucat, *foamy*, batas sel jelas, atipia inti fokal. Kelenjar endoserviks normal tampak pada bagian atas tengah



Gambar 6.51

Gastric-type endocervical adenocarcinoma

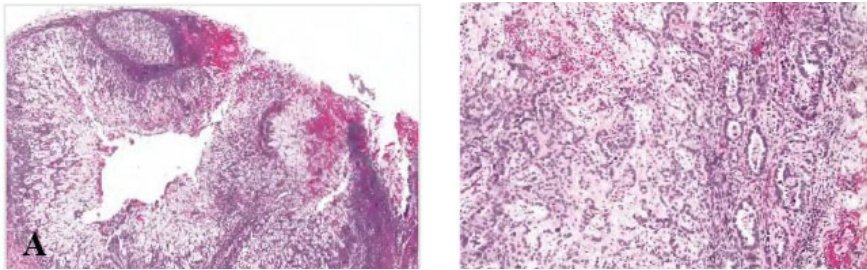
A. Pulasan H&E B. Pulasan IHC p16 negatif C. Pulasan IHC p53 menunjukkan ekspresi *aberrant* (difus)

6.2.4.2 Adenocarcinoma, HPV-independent, clear cell-type

- a. Definisi: neoplasma kelenjar ganas yang tersusun oleh sel-sel uniform, pipih atau kuboid, jernih atau eosinofilik, tersusun dalam satu atau lebih pola: tubulokistik, papiler, solid.
- b. Lokasi: sporadis terjadi di endoserviks, paparan in utero oleh *diethylstilbestrol* (DES) di ektoserviks.
- c. Gambaran klinis: mirip dengan adenokarsinoma serviks lainnya.
- d. Epidemiologi:
 - Jarang, 3-4% dari adenokarsinoma serviks.
 - Sporadik: median 51 tahun, paparan DES dalam rahim rata-rata 19 tahun.
- e. Etiologi: tidak terkait dengan HPV risiko tinggi, berasal dari endoserviks dengan mutasi POLE, paparan DES dan Lynch syndrome.

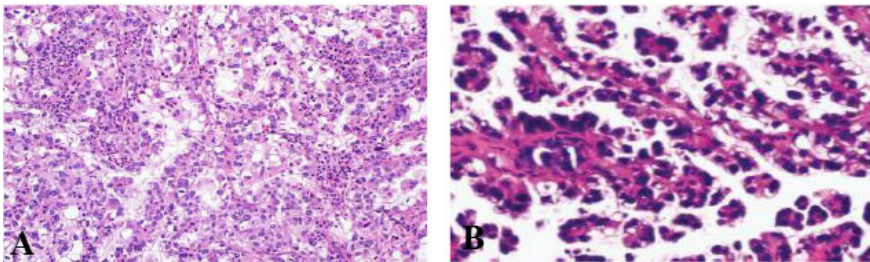
- f. Patogenesis: tidak diketahui.
- g. Gambaran makroskopis: endofitik dengan pembesaran serviks difus, eksofitik dengan massa yang menonjol, atau tidak tampak massa secara klinis.
- h. Gambaran mikroskopis
 - Sel-sel tumor tersusun dalam pola tubulokistik, papiler, dan/atau arsitektur solid, *mixed*, dengan berbagai derajat.
 - Dilapisi oleh stratifikasi minimal sel-sel dengan sitoplasma jernih yang mengandung glikogen intrasitoplasma, eosinofilik, granular, kadang hobnail.
 - Batas sitoplasma jelas.
 - Inti hiperkromasia, kadang-kadang anak inti membesar, atau ada inklusi pseudonuklear.
 - Tubulus atau kista yang dilapisi oleh selapis sel epitel pipih mungkin tampak jinak.
 - Angka mitosis rendah, sering terjadi hialinisasi stroma.
 - DD/: Kelenjar endoserviks dengan reaksi Arias-Stella dan penyakit trofoblas.
 - Imunohistokimia:
 - p16 bisa positif difus meskipun tidak ada infeksi HPV risiko tinggi.

- HNF1B dan napsin A: sensitif tetapi tidak spesifik, karena dapat diekspresikan pada *gastric-type* dan *HPV-associated adenocarcinoma*.
- AMACR positif (negatif pada *mesonephric carcinoma*).
- ER dan GATA3 negatif.



Gambar 6.52 *Clear cell carcinoma, HPV-independent*

A. Tumor menginvasi dinding serviks bagian dalam B. Tubulus dan kelenjar dilapisi oleh sel-sel selapis kuboid, dengan inti *uniform*, stroma miksohyalin



Gambar 6.53 *Clear cell type endocervical adenocarcinoma*

Kelenjar-kelenjar dilapisi oleh epitel yang sangat atipik dengan sitoplasma jernih, tersusun solid dan papiler

6.2.4.3 Adenocarcinoma, HPV-independent, mesonephric type

- a. Definisi: neoplasma ganas dengan diferensiasi mesonefrik (Wolffian).
- b. Lokasi: sisa-sisa mesonefrik sepanjang perjalanan duktus mesonefrik semasa embriologi, terletak jauh di dalam pada dinding serviks lateral.
- c. Gambaran klinis
 - Rata-rata usia 53 tahun.
 - Perdarahan vagina yang tidak normal, sakit perut, prolaps uteri, dan dispareunia, Pap smear atau gejala abnormal terkait dengan metastasis.
- d. Epidemiologi: jarang terjadi, <1% dari adenokarsinoma serviks.
- e. Etiologi: tidak terkait dengan HPV risiko tinggi.
- f. Patogenesis
 - Muncul dari sisa-sisa embriologi sistem reproduksi laki-laki, yaitu duktus Wolffian/ mesonefrik.
 - Sebagian besar mutasi pada KRAS, dan *gain in chromosome 1q* dan *1p loss*.
 - 2/3 mutasi pada *chromatin remodelling gene* (ARID1A/B atau SMARCA4), 1/3 mutasi BCOR/BCORL1
 - Sebagian kecil mutasi pada TP53 atau CTNNB1

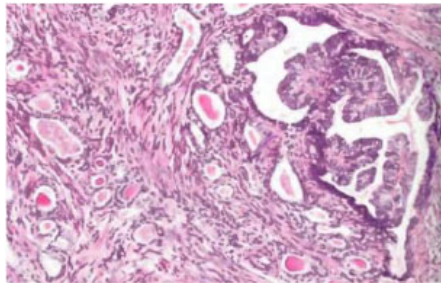
g. Gambaran makroskopis

- Di dalam dinding serviks, di mana sisa-sisa mesonefrik berada, dengan ekstensi ke atas mukosa serviks.
- Bisa terjadi pada seluruh ketebalan serviks, sirkumferensial, ulkus, dan ekstensi ke dalam segmen bawah rahim.
- Massa eksofitik atau polipoid.
- Keras, putih atau abu-abu, dan hemoragik.

h. Gambaran mikroskopis

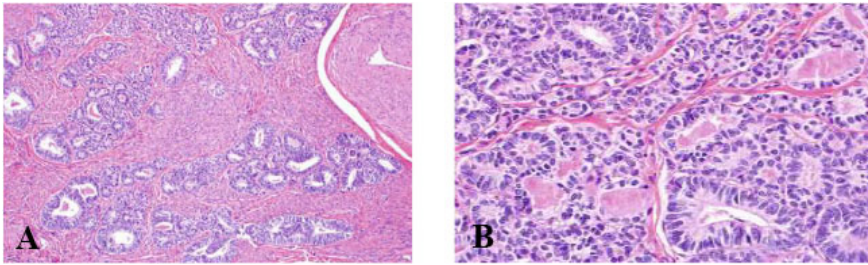
- Pola klasik: tubulus tersusun *back-to-back*, dilapisi sel kuboid, lumen berisi sekresi eosinofilik padat (PAS-positif dan *mucicarmine*-positif).
- Pola duktal (pseudoendometrioid): terdiri dari kelenjar *angulated*, dilapisi sel kolumnar.
- Pola lainnya: papiler, retiform, *sex cord-like*, hobnail, glomeruloid, *sieve-like*, spindle dan solid.
- Inti uniform, kromatin kasar atau vesikular atau *groove*, anak inti tidak mencolok, aktivitas mitosis bervariasi.
- Tidak ada diferensiasi skuamosa dan musin intrasitoplasma.
- Diferensiasi sarkoma, termasuk *chondrosarcoma*, *rhabdomyosarcoma*, dan *osteosarcoma*, mendukung diagnosis *mesonephric carcinosarcoma*.

- Tidak ada sistem grading untuk karsinoma mesonefrik.
 - Perbedaan dengan sisa-sisa mesonefrik jinak dan hiperplasia, didasarkan pada kepadatan arsitektur, ketidakteraturan pertumbuhan infiltratif, peningkatan aktivitas mitosis, debris nekrotik intraluminal dan atipia inti.
- i. Imunohistokimia
- Positif: GATA3, PAX8, CD10, TTF1 (jarang) dan calretinin, p53 wild type.
 - Negatif: ER, napsin A, AMACR, HPV, p16.



Gambar 6.54 *Mesonephric carcinoma*

Pola tubular dan duktal klasik. Tubulus dilapisi sel kuboid, mengandung sekresi eosinofilik padat, dan debris nekrotik intraluminal fokal. Pola duktal tersusun oleh kelenjar-kelenjar *angulated*, dilapisi oleh sel kolumnar



Gambar 6.55 *Mesonephric carcinoma*

A. Kelenjar berbentuk tubular, mengandung sekresi eosinofilik, invasif tidak beraturan di antara stroma serviks B. Kelenjar berbentuk tubular berukuran kecil tersusun padat, dilapisi oleh sel atipikal, dan mengandung sekresi intraluminal eosinofilik

6.2.5 Adenokarsinoma serviks uteri lainnya

- a. Definisi: neoplasma kelenjar ganas yang melibatkan endoserviks.
- b. Terminologi lain:
 - *endometrioid adenocarcinoma of endocervix*;
 - *endometrioid adenocarcinoma secondarily involving cervix*;
 - *serous carcinoma secondarily involving cervix*;
 - *adenocarcinoma NOS*
- c. Subtipe: endometrioid adenocarcinoma NOS.
- d. Lokasi: ektoserviks dan endoserviks.
- e. Gambaran klinis:
 - Adenokarsinoma sekunder: perdarahan vagina, gejala pelvis nonspesifik, peningkatan kadar serum CA125, dan/atau tes Pap positif, massa dominan di tempat primer

f. Epidemiologi

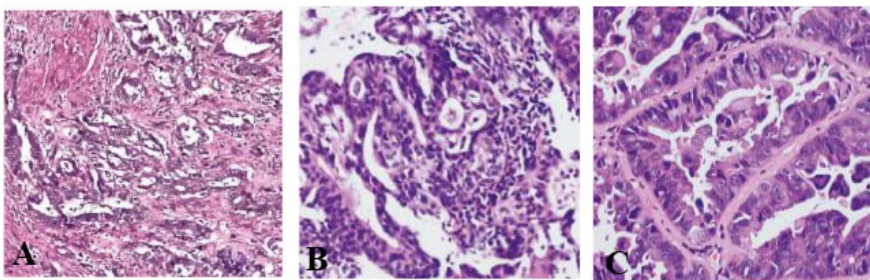
- Adenokarsinoma endometrioid endoserviks: jarang terjadi, < 1% dari semua adenokarsinoma endoserviks primer
- Adenokarsinoma endometrioid endometrium yang melibatkan serviks: 10% dari kasus
- Sebagian besar atau semua karsinoma serus pada serviks merupakan metastasis atau ekstensi langsung dari adneksa atau endometrium
- Kategori NOS adalah diagnosis jarang, digunakan sebagai perkecualian, karena 98% adenokarsinoma endoserviks dapat disubklasifikasikan menjadi *HPV-associated* dan *HPV-independent* dengan pulasan H&E berdasarkan *The International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification* (IECC)

g. Etiologi

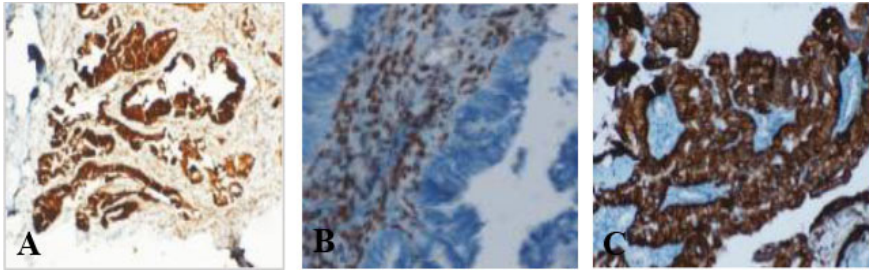
- Adenokarsinoma endometrioid endoserviks primer: timbul pada endometriosis
- Adenokarsinoma endometrioid dan serus sekunder:
- Secara langsung melibatkan mukosa dan/ stroma.
- Secara tidak langsung melibatkan mukosa melalui invasi limfovaskular, dari tumor *intermediate/ high-grade* dengan invasi yang dalam pada myometrium dengan invasi limfovaskular pada korpus uteri dan segmen bawah rahim.

- h. Patogenesis: tidak diketahui.
- i. Gambaran makroskopis: massa polipoid atau ulserasi.
- j. Gambaran mikroskopis
 - Adenokarsinoma endometrioid endoserviks:
 - Kelenjar endometrioid *low-grade* fokal, dilapisi oleh sel kolumnar dengan sitoplasma eosinofilik ringan, pseudostratifikasi, dengan atau tanpa diferensiasi skuamosa dan/atau endometriosis serviks
 - Identik dengan karsinoma endometrioid di endometrium, tetapi bisa ada invasi stroma oleh kelenjar endometrioid *high-grade*, tanpa respon stroma.
 - Tidak ada mitosis apikal dan *apoptotic-bodies*.
 - p16 mungkin *block-positive* pada lesi *high-grade*, kebanyakan *patchy positive*, semuanya negatif untuk HPV.
 - Tidak boleh bersama dengan *mucin-poor endocervical adenocarcinoma*, kecuali karsinoma endometrium primer dan infeksi HPV sudah disingkirkan.
 - Karsinoma serus:
 - Sekunder: identik dengan karsinoma serus *high-grade* di tempat lainnya.

- Primer: harus ada pola pulasan p53 *abberant*, tanpa infeksi HPV, karsinoma serus primer pada endometrium dan adneksa sudah disingkirkan.
- Adenokarsinoma endoserviks NOS:
- Morfologinya tidak jelas, klasifikasi berdasarkan keberadaan HPV.
- *HPV-associated adenocarcinoma*: adanya *floating* mitosis dan karyoreksis, tes HPV *mRNA-based high-risk HPV in situ hybridization* atau IHK p16.
- *HPV-independent adenocarcinoma*:
- biasanya memiliki gambaran histologis yang khas
- IHK panel p16, ER, dan GATA3 untuk mempersempit diagnosis banding.
- bila subklasifikasi tidak memungkinkan, dipakai terminologi: *HPV-associated (or HPV-independent) adenocarcinoma NOS*.



Gambar 6.56 *Endometrioid adenocarcinoma* serviks
Tersusun oleh kelenjar dengan bentuk masih baik, dilapisi epitel kuboid, inti bulat vesikuler, atipia sedang, mitosis dan *apoptotic bodies* minimal



Gambar 6.57 *Endometrioid adenocarcinoma* serviks

A. Pulasan IHK p16 positif kuat B. IHK ER positif pada stroma, negatif pada sel tumor C. IHK CK7 positif pada sel tumor

Kesimpulan

Tumor kelenjar dan prekursor terdiri dari : lesi kelenjar jinak (polip endoservikal, *Mullerian papilloma*, *nabothian cyst*, *tunnel cluster*, *microglandular hyperplasia*, *Lobular Endocervical Glandular Hyperplasia (LEGH)*, *Diffuse Laminar Endocervical Hyperplasia*, *mesonephric remnant and hyperplasia*, *Arias-Stella Reaction of the Uterine Cervix (ASR)*, *endocervicosis serviks uteri*, *tuboendometrioid metaplasia*, jaringan prostat ektopik), *adenocarcinoma in situ HPV-associated (AIS, HPV-associated)*, *adenocarcinoma in situ HPV-independent*, *adenocarcinoma HPV-independent (gastric-type, clear cell-type, mesonephric type)* dan adenokarsinoma serviks uteri lainnya.

Daftar Pustaka

1. Dey P. Color Atlas of Female Genital Tract Pathology. Singapore: Springer. 2019; 113-137.

2. Molavi DW. The Practice of Surgical Pathology. A Beginner's Guide to the Diagnostic Process. Second edition. Baltimore: Springer. 2018; 165-173.
3. Gilks B. Uterus: Cervix. In: Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK, Myers JL, editors. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, eleventh edition. Philadelphia: Elsevier. 2018; 1260-1279.
4. WHO Classification of Tumours Editorial Board, Female Genital Tumours. Fifth Edition. Lyon: International Agency for Research on *Cancer* (IARC). 2020; 8.
5. Atkins KA. Normal Histology of the Uterus and Fallopian Tubes. In: Mills SE, editor. Histology for pathologists, fifth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer. 2020; 2483-2506.
6. Wright TC, Ronnett BM. Benign Diseases of the Cervix. In: Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM, editors. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, seventh edition. Baltimore: Springer. 2019; 193-342.
7. Mahendra-Dewi IGAS. The Accuracy of Histopathologic Examination Compared with Polymerase Chain Reaction to Diagnose Human papillomavirus Infection in The Uterine cervix. Bali Med J. 2017; 5 (2); 362-365. DOI:10.15562/bmj.v5i2.221
8. Dewi IGASM, Sriwidayani NP, Ekawati NP. The Role of Epidermal Growth Factor Receptor as Progression Factor in Cervical Intraepithelial Neoplasia and Squamous Cell

- Carcinoma. *Bali Med J.* 2021; 10 (1): 238-242. DOI: 10.15562/bmj.v10i1.2349
9. Datui AM, Winarti NW, Maker LPII, Dewi IGASM, Sriwidayani NP, Muliarta IM. Hubungan Antara Ekspresi Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) dengan Berbagai Parameter Patologi Karsinoma Sel Skuamosa Serviks Uteri di RSUP Sanglah Denpasar. *Jurnal Medika Udayana.* 2021; 10 (8): 46-52. Doi:10.24843.MU.2021.V10.i8.P08
 10. Purnamanta KK, Dewi IGASM, Saputra H, Winarti NW, Sriwidayani NP, Muliarta IM. Hubungan Antara Ekspresi Poly ADP-Ribose Polymerase-1 (PARP-1) dengan Stadium FIGO pada Karsinoma Sel Skuamosa Serviks Uteri di RSUP Sanglah Denpasar. *Jurnal Medika Udayana.* 2021; 10 (11): 1-6. Doi:10.24843.MU.2021.V10.i11.P01
 11. Wijaya M, Winarti NW, Dewi IGASM, Saputra H, Paskarani PE, Muliarta IM. Hubungan antara ekspresi Galectin 3 dengan stadium FIGO pada karsinoma sel skuamosa serviks uteri di RSUP Prof. dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar. *Intisari Sains Medis.* 2023; 14(1): 143-148. Doi: 10.15562/ism.v14i1.1551
 12. Mahendra-Dewi IGAS. The Risk of Cervical Adenocarcinoma in Patients Infected with Human Papillomavirus Type-18 is Three Times Higher Than Other High-risk Types. *Bali Med.* 2017; 3 (3) (IBL Conference Special Issue): S29-S32. DOI: <https://doi.org/10.15562/bmj.v6i3.714>

13. Subramaniam S, Sumadi, IWJ, Dewi IGASM. Clinicopathological patterns of cervical carcinoma in pathological anatomy laboratory at RSUP Sanglah Denpasar, Bali since 2012-2016. *Intisari Sains Medis*. 2020; 11(1): 259-262. DOI: 10.15562/ism.v11i1.210

BAB VII

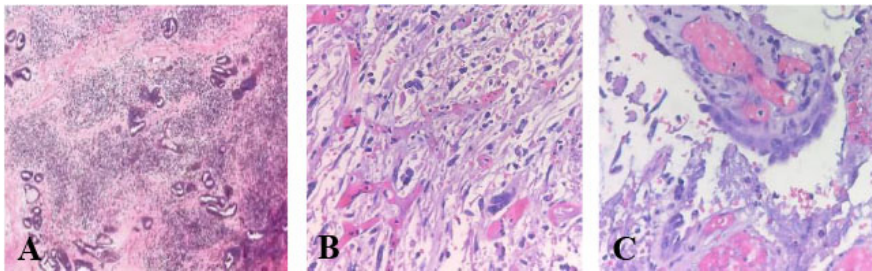
TUMOR EPITELIAL LAINNYA

7.1 Carcinosarcoma serviks uteri

- a. Definisi: neoplasma ganas bifasik tersusun oleh komponen epitel dan mesenkimal.
- b. Lokasi: serviks uteri.
- c. Gambaran klinis: massa polipoid besar yang menonjol dari ostium serviks.
- d. Epidemiologi: pascamenopause, lebih jarang daripada di korpus uteri atau ovarium.
- e. Etiologi: beberapa terkait dengan infeksi HPV risiko tinggi tipe 16 dan 18.
- f. Patogenesis: mungkin merupakan dediferensiasi (metaplastik) karsinoma.
- g. Gambaran makroskopis: massa polipoid besar, sering dengan nekrosis dan perdarahan.
- h. Gambaran mikroskopis
 - Komponen karsinomatosa dapat berupa sub tipe keganasan epitel serviks primer, yaitu karsinoma sel skuamosa, adenokarsinoma, *adenoid basal carcinoma*, karsinoma mesonefrik, karsinoma neuroendokrin.
 - Komponen mesenkimal sering homolog (fibrosarcoma, *endometrioid stromal sarcoma*),

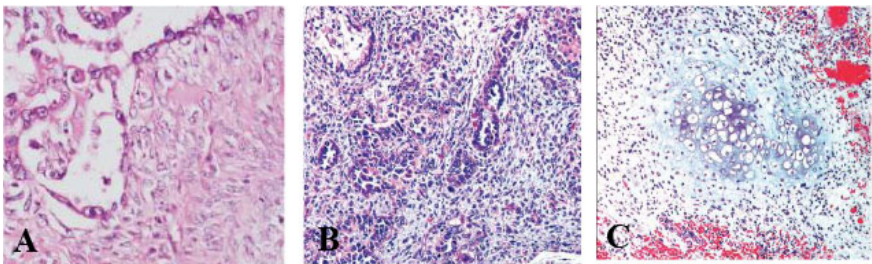
kadang-kadang menunjukkan diferensiasi heterolog, yaitu rhabdomyosarkoma, osteosarkoma.

- Komponen epitel pada tumor tipe mesonefrik positif untuk CD10 dan GATA3. Komponen osteosarkoma dapat dikonfirmasi dengan SATB2.



Gambar 7.1 *Carcinosarcoma*

A. *Mesonephric type*, tumor tersusun oleh komponen epitel *low-grade* dan komponen sarkoma *high-grade* B. Komponen sarkoma C. Komponen adenokarsinoma (B, C. Arsip Lab PA RSUP Prof. Ngoerah No. 610 PP 2023)



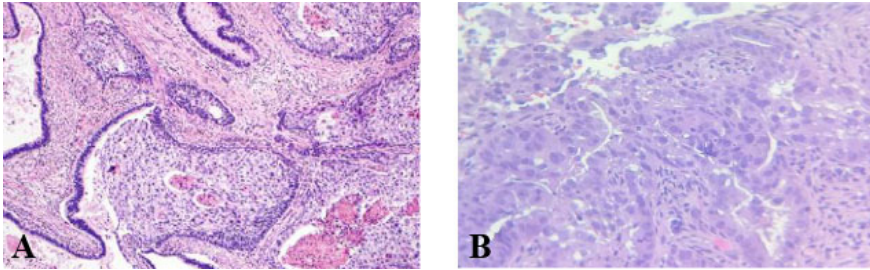
Gambar 7.2 *Carcinosarcoma*

A, B. Komponen kelenjar dan stroma ganas C. Diferensiasi cartilaginous

7.2 Adenosquamous dan Mucoepidermoid carcinoma serviks uteri

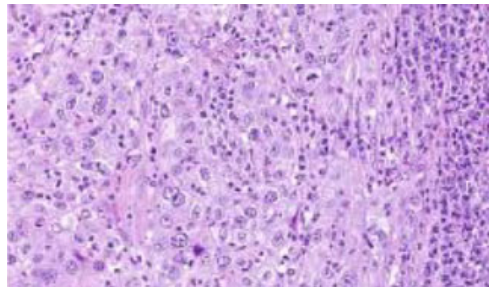
- a. Definisi: tumor epitel ganas yang menunjukkan diferensiasi skuamosa dan kelenjar.
- b. Lokasi: pada *squamocolumnar junction*.
- c. Gambaran klinis: perdarahan vagina abnormal.
- d. Epidemiologi: jarang terjadi, 5-6% dari semua kanker serviks, rata-rata usia 46 tahun.
- e. Etiologi: HPV risiko tinggi, terutama tipe 16 dan 18.
- f. Patogenesis:
 - Dibandingkan dengan karsinoma skuamosa, karsinoma adenoskuamosa menunjukkan ekspresi ARID1A yang lebih rendah, dan sering mengekspresikan EGFR (HER1) dan PDGFRA.
- g. Gambaran makroskopis: massa dengan ulserasi, nodular, atau polipoid.
- h. Gambaran mikroskopis
 - Terdapat diferensiasi kelenjar dan skuamosa.
 - Komponen kelenjar dari tipe *usual HPV-associated*.
 - Sel-sel skuamosa menunjukkan sitoplasma luas, jernih, kaya glikogen.
 - Kedua komponen tumor tercampur berdekatan, morfologinya dapat dikenali tanpa pulasan khusus.
 - Tidak ditemukan sebaran *mucin-producing cell*.

- Sering ada nekrosis, inflamasi dan invasi limfovaskular.
- *Glassy cell carcinoma*: istilah yang tidak direkomendasikan untuk *poorly-differentiated adenosquamous carcinoma*.
- DD/:
 - *invasive stratified mucin-producing carcinoma*.
 - *cervical mucoepidermoid carcinoma*.
 - sangat jarang
 - menunjukkan tiga jenis sel: epidermoid, *mucin producing*, *intermediate*.
 - *MAML2 gene rearrangement*.
- IHK:
 - Kedua komponen tumor imunoreaktif difus untuk p16.
 - Komponen kelenjar: positif untuk CK7, CEA, dan PAX8.
 - Komponen skuamosa: biasanya positif untuk p63 dan p40.



Gambar 7.3 *Adenosquamous carcinoma*

A, B. Tampak karsinoma invasif yang menunjukkan diferensiasi skuamosa dan kelenjar (B. Arsip Lab PA Prof. Ngoerah No. 731 PP 2023)



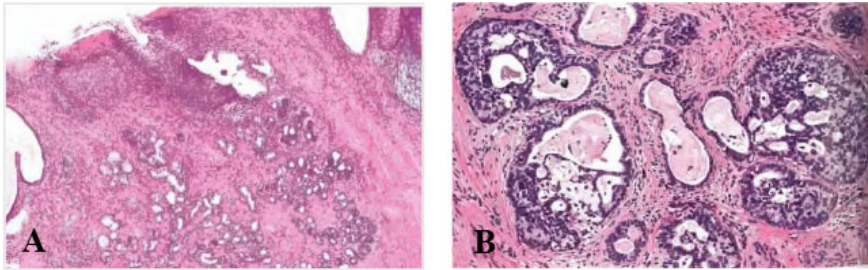
Gambar 7.4 *Adenosquamous carcinoma*

Glassy cell carcinoma, poorly differentiated variant dari *adenosquamous carcinoma*, tampak sel-sel atipikal dengan sitoplasma luas eosinofilik-amfofilik, *ground-glass*, membran sel jelas, dengan infiltrat radang prominen

7.3 Adenoid Basal Carcinoma Serviks Uteri

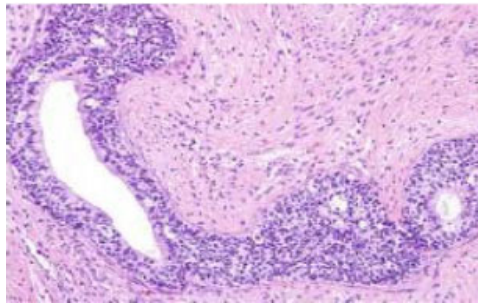
- Definisi: tumor epitel yang terdiri dari sel-sel basaloid yang membentuk sarang bulat kecil, yang secara morfologi tampak jinak.
- Lokasi: serviks, biasanya di zona transformasi.
- Gambaran klinis: asimtomatik, incidental.
- Epidemiologi: usia 21-91 tahun (rata-rata: 64,6 tahun).

- e. Etiologi: HPV risiko tinggi.
- f. Patogenesis: tidak diketahui.
- g. Gambaran makroskopis: biasanya tidak terlihat.
- h. Gambaran mikroskopis
 - Tumor epitel, tersusun oleh sel basaloid relatif monomorfik dengan sedikit sitoplasma, membentuk sarang bulat, kecil, *bland*, berdiferensiasi baik, atau kadang-kadang dalam pola *cord*.
 - *Tumor nest* dengan palisading perifer, perubahan kistik, perubahan *clear cell*, dan diferensiasi kelenjar atau skuamosa fokal.
 - Tidak ada reaksi stroma.
 - > 90% dikaitkan dengan HSIL atau dengan karsinoma invasif tipe lain terutama karsinoma sel skuamosa.
 - Diagnosis definitif *adenoid basal carcinoma* murni memerlukan evaluasi seluruh tumor. Jika terkait dengan karsinoma invasif lainnya, dilaporkan sebagai *mixed carcinoma*, dengan deskripsi tipe dan proporsinya.
 - Dibedakan dengan *adenoid basal hyperplasia*: lesi non-neoplastik dari *reserve cell*, p16 dan HPV negatif.
 - IHK: positif untuk sitokeratin spektrum luas, p63, dan p16 (*block-type immunoreactivity*).



Gambar 7.5 *Adenoid basal carcinoma*

A. Proliferasi sel-sel basaloid membentuk sarang bulat kecil, dengan beberapa diferensiasi kelenjar. Pada bagian atas menunjukkan HSIL
 B. Sarang-sarang sel basaloid dengan perubahan kistik sentral, tidak tampak reaksi stroma



Gambar 7.6 *Adenoid basal carcinoma*

Tampak diferensiasi basaloid dan kelenjar sentral, inti hiperkromatik dan beberapa mitosis

7.4 Unclassifiable Carcinoma

- a. Definisi: tumor epitel ganas pada serviks yang tidak dapat disubklasifikasikan lebih lanjut; diagnosis memerlukan eksklusi dari tumor dengan gambaran histologis yang mirip, termasuk tumor primer dan metastatik.
- b. Terminologi lain:
 - *Undifferentiated carcinoma*
 - *Poorly differentiated carcinoma*

- c. Gambaran klinis: mirip karsinoma serviks umumnya, usia rata-rata 42 tahun (rentang usia: 32-58 tahun).
- d. Epidemiologi: sangat jarang.
- e. Etiologi: sebagian besar *HPV-associated* dan/ atau *block-type p16 positive*.
- f. Patogenesis: biasanya terkait dengan HPV.
- g. Gambaran makroskopis: mirip dengan karsinoma serviks umumnya.
- h. Gambaran mikroskopis
 - Tumor menunjukkan fenotipe sel epitel tetapi gambaran histologis atau imunohistokimia menunjukkan karsinoma serviks dari subtype spesifik lainnya (misalnya karsinoma skuamosa, adenokarsinoma, dan karsinoma neuroendokrin), mungkin merupakan konsekuensi dari pengambilan sampel yang terbatas atau tidak representatif.
 - Pada *poorly differentiated squamous carcinoma*: ekspresi p63 difus.

Kesimpulan

Tumor epitelial lainnya mencakup tumor di luar tumor epitelial skuamosa dan tumor kelenjar, yang terdiri dari: *carcinosarcoma* serviks uteri, *adenosquamous* dan *mucoepidermoid carcinoma* serviks uteri, *adenoid basal carcinoma* serviks uteri, dan *unclassifiable carcinoma*.

Daftar Pustaka

1. Dey P. Color Atlas of Female Genital Tract Pathology. Singapore: Springer. 2019; 113-137.
2. WHO Classification of Tumours Editorial Board, Female Genital Tumours. Fifth Edition. Lyon: International Agency for Research on *Cancer* (IARC). 2020; 8.
3. Herrington CS, Baak JPA, Mutter GL. Cervical Squamous Intraepithelial Lesions. In: Mutter GL, Prat J, editors. Pathology of the Female Reproductive Tract. Second edition. Churchill Livingstone Elsevier. 2014; 200-229.

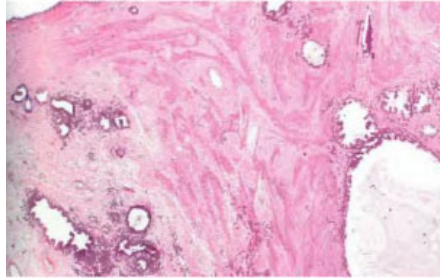
BAB VIII

TUMOR CAMPURAN EPITELIAL DAN MESENKIMAL, TUMOR SEL GERMINAL

8.1 Adenomyoma Serviks Uteri

- a. Definisi: tumor jinak campuran epitel dan mesenkimal, terdiri dari kelenjar tipe endoserviks dan stroma yang kaya dengan otot polos.
- b. Subtipe:
 - *Mesonephric-type adenomyoma*
 - *Endocervical-type adenomyoma*
- c. Lokasi: intramural atau massa polipoid menonjol ke kanalis endoserviks.
- d. Gambaran klinis: asimtomatis, gejala yang berhubungan dengan massa, keputihan, atau pendarahan. Usia 21-55 tahun (rata-rata: 40 tahun).
- e. Epidemiologi: data tidak mencukupi.
- f. Etiologi: tidak diketahui.
- g. Patogenesis: tidak diketahui.
- h. Gambaran makroskopis
 - Ukuran 1-13 cm.
 - Polipoid, atau lebih jarang intramural, berbatas tegas, permukaan irisan trabekular, putih keabuan atau kuning, dapat terlihat kelenjar yang melebar kistik.

- i. Gambaran mikroskopis
 - Nodul berbatas tegas.
 - Kelenjar dengan jarak berjauhan dan berdilatasi kistik membentuk lobulus.
 - Kelenjar dilapisi oleh epitel tipe endoserviks, dapat menunjukkan diferensiasi tuba, endometrioid, skuamosa, dan jarang mesonefrik.
 - Dapat membentuk pola papiler intraglandular.
 - Tidak tampak atipia, kadang ada mitosis.
 - Stroma fibromuskular dengan fasikulus otot polos jinak.
 - Kadang-kadang ada *bizarre symplastic nuclei*, ruptur kelenjar fokal, dan ekstrasvasi musin dengan respon stroma.
 - Diagnosis banding:
 - *Lobular endocervical glandular hyperplasia*: jarang polipoid, tidak mempunyai stroma otot polos.
 - *Minimal deviation endocervical adenocarcinoma*: massa berbatas tidak tegas menginfiltrasi dinding serviks.
 - *Atypical polypoid adenomyoma*.



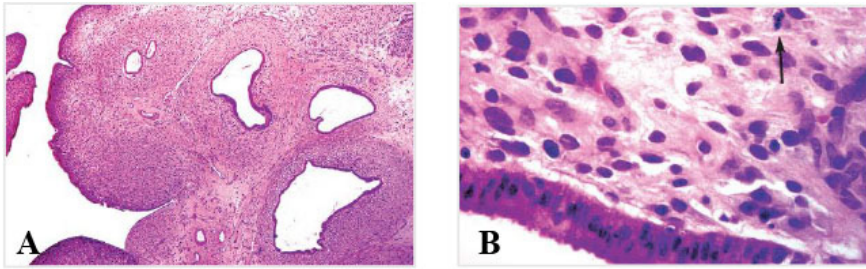
Gambar 8.1 Adenomyoma

Kelenjar dengan jarak berjauhan di antara stroma yang kaya dengan otot polos. Beberapa kelenjar berdilatasi kistik, yang lainnya tersusun dalam lobulus kecil, tampak pula lipatan papiler intraglandular

8.2 Adenosarcoma Serviks Uteri

- a. Definisi: neoplasma bifasik yang terdiri dari komponen epitel dan komponen stroma, biasanya *low-grade sarcoma*.
- b. Lokasi: serviks uteri, uterus dan vagina.
- c. Gambaran Klinis
 - Usia rata-rata 48 tahun.
 - Perdarahan atau sekret vagina, nyeri panggul, adanya massa/ polip.
- d. Epidemiologi: jarang, 0,16% dari semua kanker serviks dan 10% dari adenosarkoma pada traktus genitalia wanita.
- e. Etiologi: tidak diketahui, tidak ada hubungan dengan HPV.
- f. Patogenesis: tidak diketahui.

- g. Gambaran makroskopis: polipoid/papiler atau nodular dan endofitik. Ukuran median 3 cm, dengan rentang 2,0-5,0 cm.
- h. Gambaran Mikroskopis
 - *Phyllodes-like*, dengan tonjolan polipoid intraglandular dan periglandular stromal *cuffing*.
 - Kelenjar jinak atau agak atipikal dilapisi oleh epitel tipe endoserviks, kadang-kadang dengan diferensiasi skuamosa.
 - Komponen stroma biasanya stroma endometrium *low-grade* atau fibroblastik.
 - Mitosis biasanya ada, namun diagnosis dapat dipertimbangkan walaupun tanpa mitosis jika menunjukkan arsitektur tipikal.
 - Elemen stroma heterolog seperti *fetal-like cartilage* dan *rhabdomyoblast*; dan *sex cord* dapat ada.
 - *Sarcomatous overgrowth*: komponen sarkoma tumbuh melebihi komponen epitel.
 - Transformasi menjadi *high-grade sarcoma*.
- i. Diagnosis banding
 - *Benign endometrial cervical polyp with unusual morphology*: arsitektur filodes fokal dan peningkatan selularitas stroma di sekitar kelenjar.
 - *Adenosarcoma with a low degree of stromal mitotic activity*.



Gambar 8.2 Adenosarcoma

A. *Periglandular cuffing* prominent B. Atipia sel stroma dan mitosis jarang (tanda panah)

8.3 Germ Cell Tumour

- a. Definisi: tumor yang terdiri dari elemen sel germinal primitif dan/ atau matur.
- b. Subtipe: *mature teratoma NOS*, *dermoid cyst NOS*, *endodermal sinus tumor*, *yolk sac tumor NOS*, *choriocarcinoma NOS*.
- c. Gambaran Klinis
 - *Mature cystic teratoma*: pada wanita dewasa, berupa massa pada serviks atau polip.
 - *Yolk sac tumour associated with somatic carcinoma*: perimenopause dan postmenopause.
- d. Epidemiologi: jarang.
- e. Etiologi: tidak diketahui.
- f. Patogenesis
 - *Mature cystic teratoma*: penyimpangan migrasi sel germinal, *pluripotent stem cell* uterus, sisa jaringan janin setelah abortus tidak lengkap.

- YST pada pasien yang lebih muda/ premenopause: mungkin sebagai *true germ cell neoplasm*.
 - YST pada perimenopause/ pascamenopause: *pluripotent somatic stem cell*, atau retrodiferensiasi karsinoma somatik.
 - Koriokarsinoma: non gestational dan berasal dari somatik, karena beberapa kasus terkait dengan *clear cell carcinoma* dan adenokarsinoma NOS.
- g. Gambaran makroskopis: tidak relevan secara klinis.
- h. Gambaran mikroskopis
- Teratoma, YST, dan non-gestational choriocarcinoma: mirip dengan di ovarium.
 - Metastasis dari ovarium harus dieksklusi.

Kesimpulan

Tumor campuran epitelial dan mesenkimial terdiri dari tumor jinak (adenomyoma serviks uteri), dan neoplasma bifasik (adenosarcoma serviks uteri). *Germ cell tumour*, merupakan neoplasma yang jarang terjadi, terdiri dari sub tipe: *mature teratoma NOS*, *dermoid cyst NOS*, *endodermal sinus tumor*, *yolk sac tumor NOS*, dan *choriocarcinoma NOS*.

Daftar Pustaka

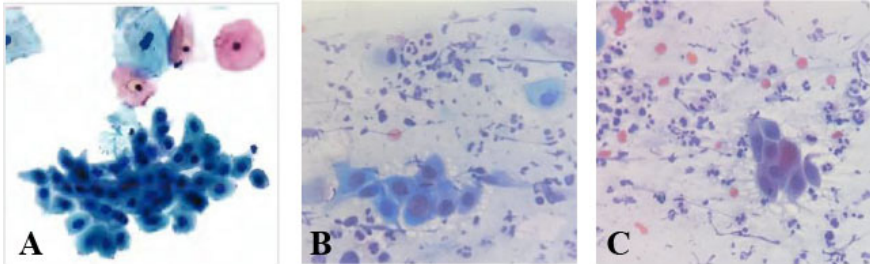
1. WHO Classification of Tumours Editorial Board, Female Genital Tumours. Fifth Edition. Lyon: International Agency for Research on *Cancer* (IARC). 2020; 8.
2. Wright TC, Ronnett BM. Benign Diseases of the Cervix. In: Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM, editors. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, seventh edition. Baltimore: Springer. 2019; 193-315.
3. Gilks B. Uterus: Cervix. In: Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK, Myers JL, editors. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, eleventh edition. Philadelphia: Elsevier. 2018; 1260-1279.
4. Herrington CS, Baak JPA, Mutter GL. Cervical Squamous Intraepithelial Lesions. In: Mutter GL, Prat J, editors. Pathology of the Female Reproductive Tract. Second edition. Churchill Livingstone Elsevier. 2014; 200-229.

BAB IX

GAMBARAN SITOLOGI

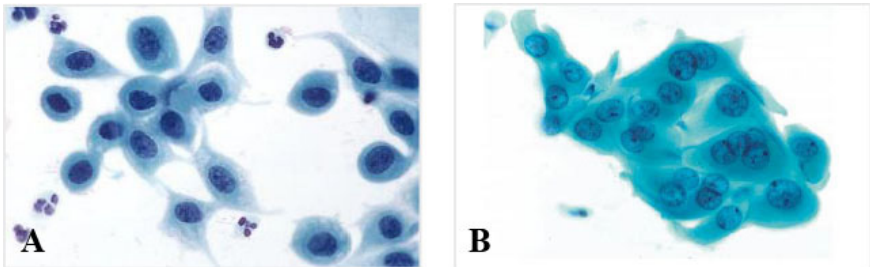
9.1 Metaplasia Skuamosa

- Sel berukuran kecil, poligonal, inti oval, uniform, dengan membran inti halus.
- Jika tersebar individual, mirip HSIL. Yang mendukung proses jinak adalah normokromatin, dengan kontur inti halus.



Gambar 9.1 Metaplasia skuamosa

A, B, C. Inti bulat, di tengah, sitoplasma padat, batas sel jelas (B, C. Arsip Lab PA Prof. Ngoerah No. 2672 CP 2023)

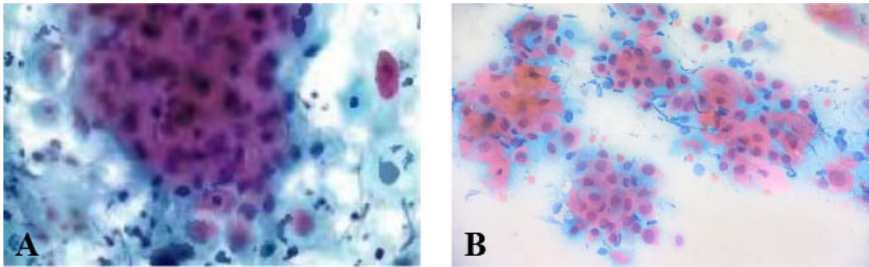


Gambar 9.2 Metaplasia skuamosa

A. Prosesus sitoplasma *spidery* B. Sel kohesif, ukuran inti mirip sel parabasal, anak inti prominent sedang

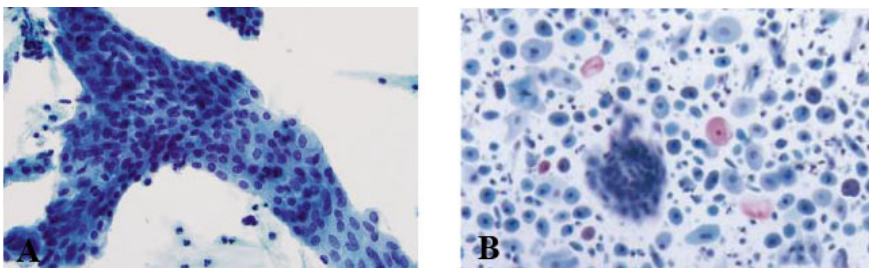
9.2 Atrofi Serviks Uteri

- Berupa lembaran monolayer datar atau didominasi oleh sel-sel parabasal tunggal.
- Inti umumnya membesar, berwarna gelap, bulat sampai oval, uniform, membran inti dan kromatin halus.
- Pada *atrophic vaginitis*, dapat mirip dengan *tumour diathesis*, karena adanya latar belakang debris granular, peradangan, bahan amorf basofilik dan sel parakeratotik yang mengalami degenerasi.



Gambar 9.3 Atrofi Serviks Uteri

A, B. Sel-sel parabasal tersusun dalam pola *flat monolayer sheet* dan *individul cells* (B. Arsip Lab PA Prof. Ngoerah No. 2445 CP 2023)



Gambar 9.4 Atrofi Serviks Uteri

A. Sel-sel parabasal dalam pola *flat monolayer sheet*, polaritas inti baik B. Sel-sel lebih disosiasi, latar belakang bersih

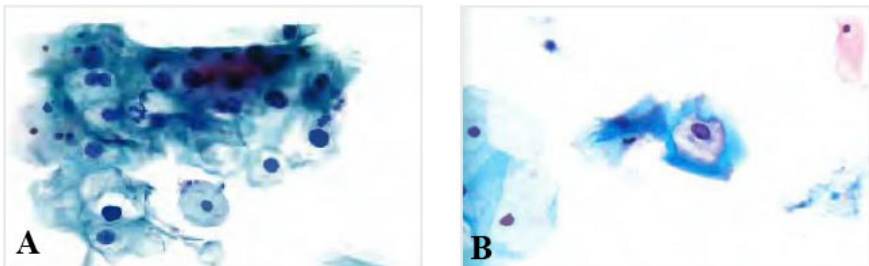
9.3 Squamous Intraepithelial Lesion

a. LSIL:

- Sel displastik dengan N:C ratio yang rendah, inti membesar (> 3 kali ukuran inti sel intermediate), hiperkromatik, dan tidak beraturan.
- Binukleasi, *punched-out perinuclear koilocytic halo*.

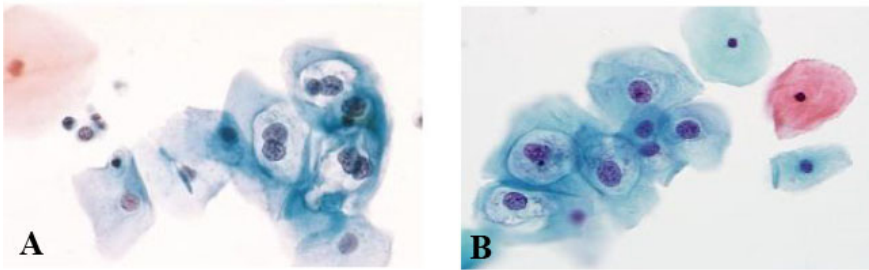
b. HSIL:

- Sel displastik dengan N:C ratio tinggi ($> 1: 1$) dan kontur inti tidak teratur.
- Tersusun individual, *sheet* atau *crowded cluster*.
- Inti biasanya hiperkromatik tetapi mungkin normokromik atau hipokromik.
- Sitoplasma bervariasi dari halus hingga padat atau metaplastik.



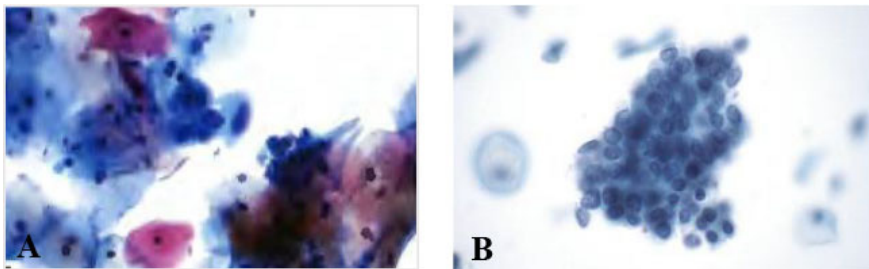
Gambar 9.5 LSIL (CIN 1)

A, B. Koilosit dengan inti membesar 2-3x inti sel intermediate normal, kromatin kasar, hiperkromatik, *punched-out perinuclear halo, irregular, calligraphy pen-like border*



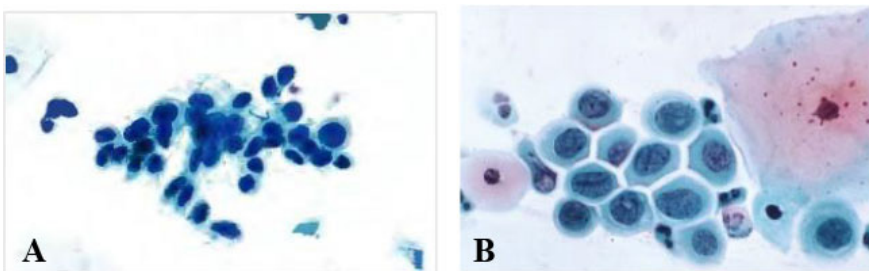
Gambar 9.6 LSIL

A. Efek sitopatik HPV, binukleasi, halo perinuklear dan abnormalitas inti B. Sel skuamosa mature, inti membesar, dengan koilositosis



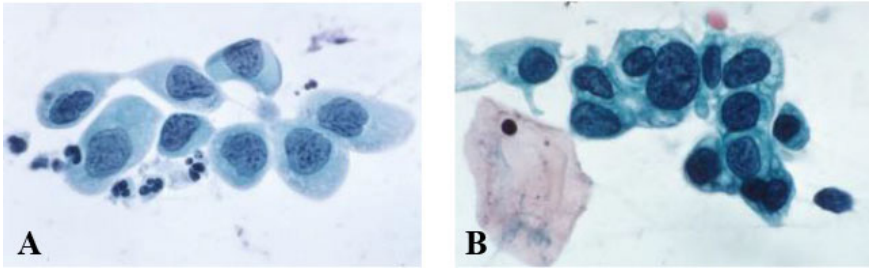
Gambar 9.7 HSIL

A. CIN 2, sel-sel displastik dengan peningkatan N:C ratio sedang, kontur inti ireguler B. HSIL, sel-sel hiperkromatik, tersusun *crowded*, *syncytial cluster*



Gambar 9.8 HSIL (CIN 3)

A. Sel-sel displastik dengan N:C ratio tinggi, inti ireguler dan hiperkromatik B. HSIL dengan sitoplasma padat (metaplastik)

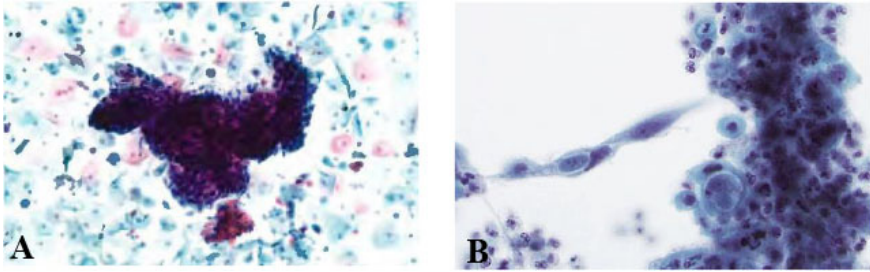


Gambar 9.9 HSIL

A, B. Sel-sel dengan bentuk dan ukuran inti bervariasi, N:C ratio tinggi, hiperkromatik, sitoplasma halus

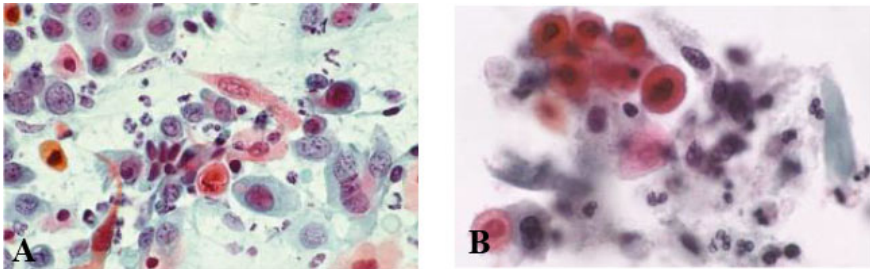
9.4 Squamous Cell Carcinoma, HPV-associated

- Non-keratinizing dan basaloid SCC:
 - Agregat *syncytial* dan sel tunggal, N:C rasio tinggi, kromatin kasar, makronukleolus, dan kontur inti ireguler, batas sel tidak jelas dan sitoplasma halus.
 - Diatesis tumor dan perdarahan, dapat menyebabkan *paucicellular* atau spesimen tidak memuaskan.
- Keratinizing dan warty (condylomatous) SCC:
 - Sel tumor keratinized, N:C ratio rendah hingga tinggi, dengan mutiara keratin, *tadpole cell*, *spindle cell*, inti hiperkromatik, kromatin padat atau kasar.
 - Anak inti dan diatesis tumor jarang.
 - N:C ratio yang rendah, mirip LSIL.



Gambar 9.10 Non-Keratinizing Squamous Cell Carcinoma

A. Sel-sel tumor tersusun dalam agregat *syncytial* besar, dengan debris karyoreksis B. sel-sel ganas tersusun individual dan berkelompok, latar belakang sel-sel inflamasi



Gambar 9.11 Keratinizing Squamous Cell Carcinoma

A. Sel-sel pleomorfik, *keratinized tadpole cells*, kontur inti ireguler, sitoplasma padat, eosinofilik atau basofilik, latar belakang diatesis tumor B. Diatesis tumor cenderung berada di tepi kelompok sel (*clinging diathesis*)

9.5 Squamous Cell Carcinoma, HPV-independen

- Berdasarkan morfologi, tidak dapat dibedakan dengan SCC, *HPV-associated*.

9.6 Polip endoserviks

- Dapat terjadi perubahan reaktif atau reparatif.
- Repair pada sel skuamosa:
inti bulat hingga oval, kontur inti halus, anak inti mungkin terlihat, tersusun dalam pola lembaran monolayer.
- Sel endoserviks reaktif:
pembesaran inti ringan dan sedikit *crowding*, inti bulat hingga oval, kontur inti dan kromatin halus.
- Perubahan reaktif berat: dapat mengarah pada *atypical squamous cells*, *atypical endocervical cells*, atau *atypical glandular cells*.

9.7 Microglandular hyperplasia

- Perubahan sitologi tidak spesifik, tetapi dapat menyebabkan misdiagnosis dengan adenokarsinoma atau HSIL.
- Spektrum: morfologi jinak sampai kelompok sel kelenjar atipikal, inti membesar, hiperkromatik, *overlapping*, tetapi mempunyai kontur inti dan kromatin halus.
- Repair dan perubahan degeneratif, termasuk pseudoparakeratosis bisa ada.

9.8 Lobular endocervical glandular hyperplasia

- *Gastric-type mucin* dan LEGH: pada papsmear konvensional: sel endoserviks jinak, dengan musin berwarna kuning.

9.9 Mesonephric remnants and hyperplasia

- Kelenjar mesonefrik cenderung terletak jauh di dalam stroma serviks, sehingga sulit untuk pengambilan sampel sitologi.
- Pada kasus jarang: hiperplasia dapat meluas ke permukaan saluran endoserviks, mengarah pada diagnosis *atypical glandular cells*.
- Morfologi jinak: kelompok sel kuboid dengan kohesi longgar, inti hiperkromatik, kontur inti halus.

9.10 Arias-stella reaction

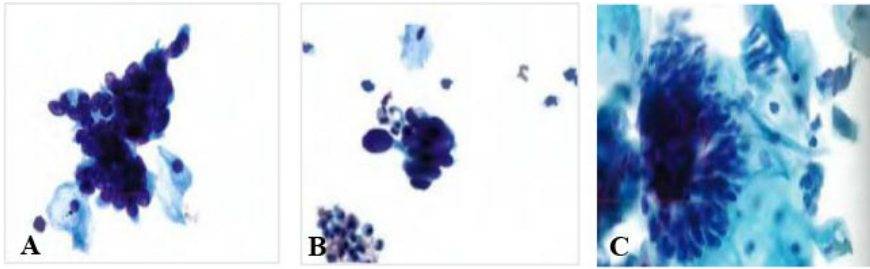
- Sangat mirip dengan adenokarsinoma, terutama *clear cell carcinoma*.
- Inti besar, pleomorfik, makronukleoli prominent, sitoplasma luas, bervakuola, kromatin padat, hiperkromatik, dan *smudged*, karena perubahan degeneratif, bisa ada inklusi intranuklear.
- Latar belakang bersih.

9.11 Tuboendometrioid metaplasia

- Sel kelenjar dengan inti bulat sampai oval, membran inti dan kromatin halus, terdapat silia dan *terminal bars*.
- Inti sel tidak menunjukkan stratifikasi dan *crowding*.
- Jika inti tersusun palisade dan pseudostratifikasi, mirip dengan *adenokarsinoma in situ*.

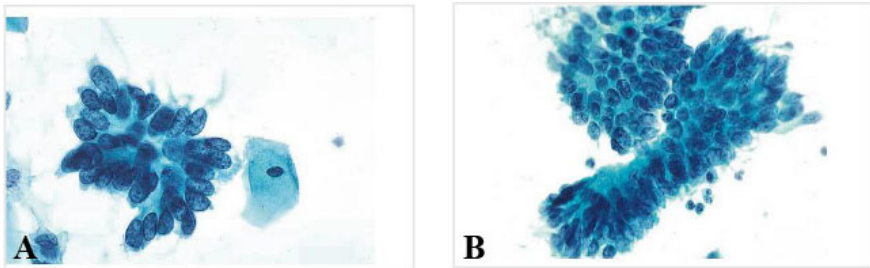
9.12 Adenocarcinoma in situ, HPV-associated

- Sel-sel kelenjar tersusun dalam bentuk *strip* dan *cluster*, inti *crowded*, palisading, membesar, *elongated*, dan tidak teratur, kehilangan polaritas, kromatin kasar dan hiperkromatik, dapat bergranula halus.
- Morfologi dapat tumpang tindih dengan kelainan jinak, dimasukkan pada *atypical glandular cells* (NOS atau *favour neoplastic*).
- Tes pap mempunyai tingkat negatif palsu yang tinggi untuk adenokarsinoma endoserviks, sebaiknya dilakukan bersama tes HPV.



Gambar 9.12 Adenocarcinoma in situ

A. Sel-sel kelenjar berkelompok padat, inti *overlapping*, hiperkromatik, *feathering* (*nuclear protrusion cluster margin*) prominent B. Kelompok padat sel kelenjar, kehilangan pola *honeycomb*, inti *overlapping*, N/C ratio meningkat, *feathering* C. Sel-sel endoserviks dalam pola *crowded strip*, dengan inti *feathering*, *palisading*, *elongated*, *irregular*.



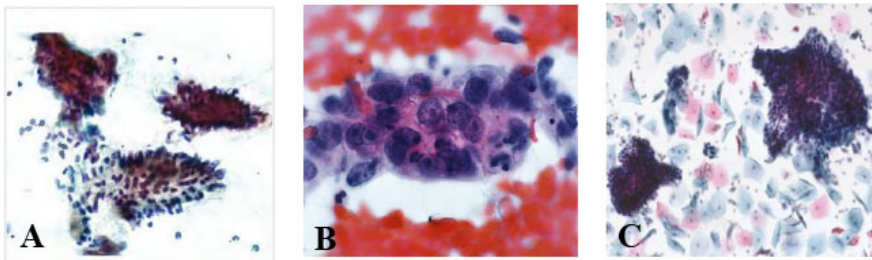
Gambar 9.13 Adenocarcinoma in situ

A. Inti oval, *crowded*, *overlapping*, kromatin kasar, hiperkromatik, membentuk pola seperti kelenjar B. Sel-sel pseudostratified, *crowded*, inti membesar, *peripheral feathering*

9.13 Adenocarcinoma, HPV-associated

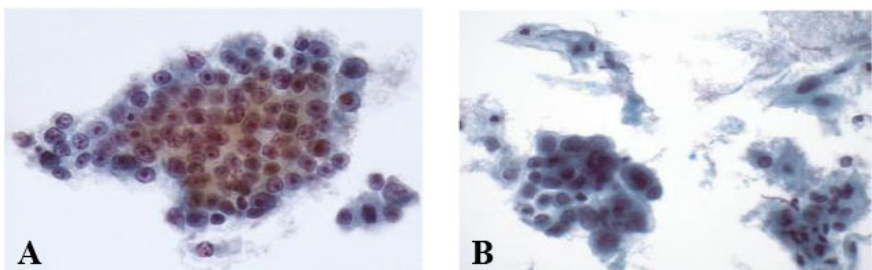
- Sel ganas dalam pola agregat *syncytial* dan kelompok tiga dimensi.
- Inti membesar, pleomorfik, kromatin kasar, makronukleoli, dan sitoplasma bervakuola halus.

- Mendukung adanya invasi: adanya diatesis tumor, berbentuk debris granular dan apoptosis yang menempel di tepi kelompok sel tumor.
- Adenokarsinoma endoserviks: adanya latar belakang AIS endoserviks dan/atau HSIL.
- Adenokarsinoma NOS: jika komponen in situ tidak teridentifikasi, menunggu klasifikasi definitif pada spesimen histologis.



Gambar 9.14 *Endocervical adenocarcinoma*

A. Kelompok tiga dimensi sel-sel kelenjar ganas dengan *adenocarcinoma in situ* B. Inti membesar, pleomorfik, distribusi kromatin iregular, anak inti prominent, sitoplasma vacuolated, latar belakang eritrosit C. kelompok sel padat, membentuk tiga dimensi



Gambar 9.15 *Endocervical adenocarcinoma*

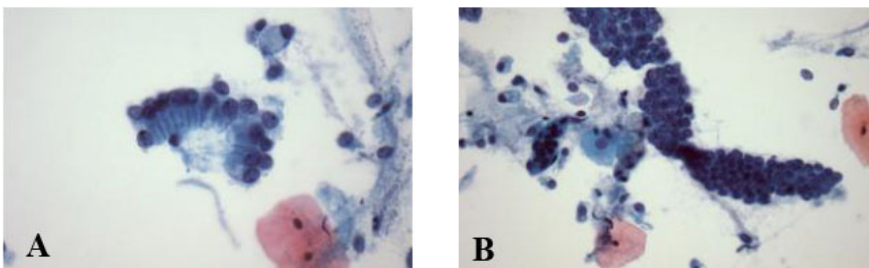
A. Diatesis tumor kurang prominent, tampak sebagai debris yang melekat pada tepi kelompok sel-sel ganas B. Diatesis tumor tampak tipis dan berbuih di sekitar sel-sel ganas

9.14 Adenocarcinoma in situ, HPV-independent

- Secara morfologi mirip dengan *HPV-associated AIS*, inti membesar, hiperkromatik, *feathering*.
- Dibedakan berdasarkan adanya *gastric-type mucin* berwarna kuning, sedangkan mucin normal berwarna merah muda.

9.15 Adenocarcinoma, HPV-independent, gastric-type

- Mucin dua warna *gastric-type mucin* berwarna kuning, dan mucin normal berwarna merah muda, pada Pap smear konvensional.
- Lembaran sel endoserviks monolayer, dengan sitoplasma mengandung foamy vacuola, batas sel jelas, neutrofil intrasitoplasma, inti vesikuler dengan nukleoli prominent.
- Diagnosis sitologi sering sulit, sehingga dikategorikan sebagai *atypical glandular cell*.



Gambar 9.16 *Adenocarcinoma, HPV-independent, gastric-type*
A. Sitoplasma mengandung banyak musin, kadang ada sel goblet, morfologi inti *bland* B. Tampak sel goblet di tengah, mengandung musin berwarna coklat/ kuning (diferensiasi pilorus)

9.16 Adenocarcinoma, HPV-independent, clear cell-type

- *Clear* hingga *vacuolated glycogen-rich cytoplasm*, batas sel jelas, dan hyalin globul, inti membesar dan hiperkromatik, makronukleolus.

9.17 Adenocarcinoma, HPV-independent, mesonephric-type

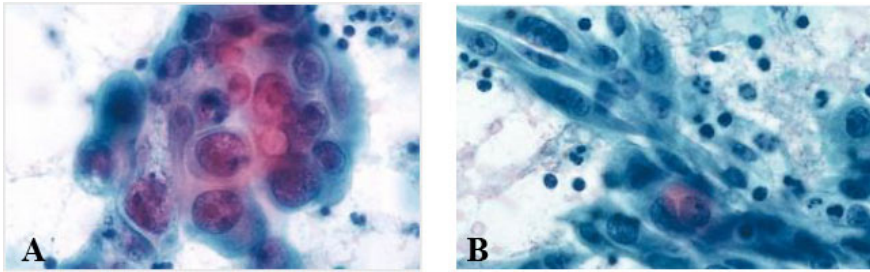
- Diferensiasi mesonefrik: kelompok sel kuboid uniform, kohesif longgar, inti hiperkromatik, kontur inti halus.
- Membedakan hiperplasia mesonefrik dan karsinoma mesonefrik: memerlukan pemeriksaan histologis.

9.18 Other adenocarcinoma

- Adanya diatesis tumor dan sel tumor tersusun individual atau dalam kelompok kecil, padat, tiga dimensi, atau papiler.
- Sitoplasma sedikit dan neutrofil intrasitoplasma.
- Karsinoma serosa uterus: sel tumor pleomorfik, besar, anak inti prominent, latar belakang nekrosis, tersusun dalam kelompok papiler dan sel tunggal dan *bare nuclei*.

9.19 Carcinosarcoma

- Komponen epitel ganas dan komponen sarkoma.
- Komponen sarkoma mungkin tidak tampak pada 38-75% kasus.



Gambar 9.17 *Carcinosarcoma*

A. Sel-sel epitel besar, inti bulat, pleomorfik, kromatin granuler kasar, makronukleoli, sitoplasma sedang, tersusun dalam cluster tiga dimensi B. Komponen sarkomatus, sel-sel spindle, inti pleomorfik, kromatin granuler kasar, makronukleoli, sitoplasma sedang

9.20 Adenosquamous dan mucoepidermoid carcinoma

- Sel kelenjar dan sel skuamosa ganas.
- Konfirmasi dengan pemeriksaan histologi.

9.21 Adenoid basal carcinoma

- Sel-sel kecil, uniform, inti oval, hiperkromatik, tersusun dalam *crowded sheet*.

Kesimpulan

Gambaran sitologi dapat tumpang tindih antara kelainan jinak dan ganas, sebagian diagnosis tidak dapat ditegakkan secara definitif, sehingga sebaiknya dilakukan bersama tes penunjang lainnya, seperti tes HPV dan pemeriksaan histologis.

Daftar Pustaka

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board, Female Genital Tumours. Fifth Edition. Lyon: International Agency for Research on *Cancer* (IARC). 2020; 8.
2. Kurtycz DFI, Staats PN, Young NA, Bibbo M, Colgan TJ, Prey MU, Nayar R. Non-Neoplastic Findings. In: Nayar R, Wilbur DC, editors. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes, third Edition. New York: Springer. 2015; 29-86.
3. Abdul-Karim FW, Powers CN, Berek JS, Sherman ME, Tabbara SO, Sidawy MK. Atypical Squamous Cells. In: Nayar R, Wilbur DC, editors. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes, third Edition. New York: Springer. 2015; 91-130.
4. Henry MR, Russell DK, Luff RD, Prey MU, Wright Jr TC, Nayar R. Epithelial Cell Abnormalities: Squamous. In: Nayar R, Wilbur DC, editors. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes, third Edition. New York: Springer. 2015; 135-189.
5. Wilbur DC, Chhieng DC, Guidos B, Mody DR. Epithelial Abnormalities: Glandular. In: Nayar R, Wilbur DC, editors. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes, third Edition. New York: Springer. 2015; 193-237.

6. Pradnyana PRY, Susraini AAAN, Dewi IGASM. Karakteristik gambaran sitologi pap-smear sebagai tes skrining untuk lesi pra-kanker serviks di RSUP Sanglah, Denpasar, Bali. *Intisari Sains Medis*. 2019; 10(3): 557-562. Doi: 10.15562/ism.v10i3.461

BAB X

STADIUM TNM TUMOR SERVIKS UTERI

10.1 Aturan Klasifikasi

- Klasifikasi dipakai hanya untuk karsinoma.
- Harus ada konfirmasi penyakit secara histologi.
- Prosedur penilaian kategori T, N, M.
- T pemeriksaan klinik dan pencitraan*
- N pemeriksaan klinik dan pencitraan
- M pemeriksaan klinik dan pencitraan

*Penggunaan teknik pencitraan diagnostik untuk menilai ukuran tumor primer dianjurkan, tetapi tidak wajib. Pemeriksaan penunjang lainnya, misalnya pemeriksaan di bawah anestesi, sistoskopi, sigmoidoskopi, pielografi intravena, adalah opsional dan tidak wajib.

- Stadium FIGO didasarkan pada stadium klinis. Untuk beberapa subdivisi Stadium I (IA- I B1) sebagian besar bersifat patologis, termasuk pemeriksaan histologi serviks (Stadium TNM berdasarkan pada klasifikasi klinis dan/ atau patologis).

10.2 Lokasi Anatomi

1. Endoserviks (C53.0)
2. Eksoserviks (C53.1)

10.3 Kelenjar Getah Bening Regional

Terdiri dari: paraservikal, parametrial, hipogastrik (internal iliak, obturator), *common* dan eksternal iliak, presakral, lateral sakral, dan para-aorta.

10.4 Klasifikasi Klinik TNM

a. Tumor primer

Kategori TNM	Stadium FIGO	Definisi
TX		Tumor primer tidak dapat dinilai
T0		Tidak ada bukti tumor primer
Tis		Karsinoma in situ (karsinoma prainvasif)
T1	I	Tumor terbatas pada serviks ^a
T1a ^{b,c}	IA	Karsinoma invasif didiagnosis hanya dengan mikroskopis. Invasi stroma dengan kedalaman maksimal 5,0 mm diukur dari dasar epitel, dan penyebaran horizontal 7,0 mm atau kurang ^d
T1a1	IA1	Kedalaman invasi stroma 3,0 mm atau kurang, dan penyebaran horizontal 7,0 mm atau kurang
T1a2	IA2	Invasi stroma lebih dari 3,0 mm dan tidak lebih dari 5,0 mm, dengan penyebaran horizontal 7,0 mm atau kurang
T1b	IB	Lesi yang terlihat secara klinis terbatas pada serviks atau lesi mikroskopis lebih besar dari T1a/IA2
T1b1	IB1	Lesi yang terlihat secara klinis dengan dimensi terbesar berukuran 4,0 cm atau kurang
T1b2	IB2	Lesi yang terlihat secara klinis dengan dimensi terbesar berukuran lebih dari 4,0 cm

Kategori TNM	Stadium FIGO	Definisi
T2	II	Tumor menginvasi ke luar uterus tetapi tidak ke dinding pelvis atau sepertiga bagian bawah vagina
T2a	IIA	Tumor tanpa invasi parametrium
T2a1	IIA1	Lesi yang terlihat secara klinis dengan dimensi terbesar berukuran 4,0 cm atau kurang
T2a2	IIA2	Lesi yang terlihat secara klinis dengan dimensi terbesar berukuran lebih dari 4,0 cm
T2b	IIB	Tumor dengan invasi parametrium
T3	III	Tumor mengenai sepertiga bagian bawah vagina, atau meluas ke dinding pelvis, atau menyebabkan hidronefrosis atau tidak berfungsinya ginjal
T3a	IIIa	Tumor melibatkan sepertiga bagian bawah vagina
T3b	IIIb	Tumor meluas ke dinding pelvis, atau menyebabkan hidronefrosis atau tidak berfungsinya ginjal
T4	IVA	Tumor menginvasi mukosa kandung kemih atau rektum, atau melampaui <i>true pelvis</i> ^c

Catatan:

^a Ekstensi ke korpus uteri harus diabaikan.

^b Kedalaman invasi harus diukur dari dasar epitelium, baik permukaan atau kelenjar, dari mana tumor berasal. Kedalaman invasi yaitu pengukuran tumor dari *epithelial-stromal junction* dari papila paling superfisial di dekatnya, ke titik invasi terdalam.

^c Semua lesi yang terlihat secara makroskopis bahkan dengan invasi superfisial adalah T1b/IB.

^d Keterlibatan ruang vaskular, vena atau limfatik, tidak mempengaruhi klasifikasi.

^e Edema bulosa tidak cukup untuk mengklasifikasikan tumor sebagai T4.

b. Kelenjar Getah Bening Regional *

NX Kelenjar getah bening regional tidak dapat dinilai.

N0 Tidak ada metastasis kelenjar getah bening regional.

N1 Metastasis kelenjar getah bening regional.

Catatan:

* Tidak ada yang setara dengan FIGO

c. Metastasis Jauh

M0 Tidak ada metastasis jauh.

M1 Metastasis jauh (termasuk kelenjar getah bening inguinalis dan penyakit intraperitoneal). Hal ini tidak termasuk metastasis ke vagina, serosa pelvis, dan adneksa.

10.5 Klasifikasi Patologi pTNM

- Kategori pT dan pN sesuai dengan kategori T dan N
- pN0 Pemeriksaan histologis limfadenektomi spesimen pelvis biasanya akan mencakup 10 atau lebih kelenjar getah bening. Jika kelenjar getah bening negatif, tetapi

jumlah yang diperiksa tidak terpenuhi, diklasifikasikan sebagai pN0.

- pM - Metastasis Jauh*

pM1 Metastasis jauh dikonfirmasi secara mikroskopis

Catatan:

* pM0 dan pMX bukan kategori yang valid.

10.6 Stadium

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium IA	T1a	N0	M0
Stadium IA1	T1a1	N0	M0
Stadium IA2	T1a2	N0	M0
Stadium IB	T1b	N0	M0
Stadium IB1	T1b1	N0	M0
Stadium IB2	T1b2	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium IIA	T2a	N0	M0
Stadium IIA1	T2a1	N0	M0
Stadium IIA2	T2a2	N0	M0
Stadium IIB	T2b	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T3a	N0	M0
Stadium IIIB	T3b	Setiap N	M0
	T1 T2 T3	N1	M0
Stadium IVA	T4	Setiap N	M0
Stadium IVB	Setiap T	Setiap N	M1

Kesimpulan

Stadium TNM berdasarkan pada klasifikasi klinis dan/ atau patologis yaitu Tumor, Node, dan Metastasis.

Daftar Pustaka

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board, Female Genital Tumours. Fifth Edition. Lyon: International Agency for Research on *Cancer* (IARC). 2020; 8.

BAB XI

STANDAR PELAPORAN KARSINOMA SERVIKS

11.1 Standar pelaporan karsinoma serviks dari spesimen eksisi (*cone excision, LEEP/ LLETZ, lainnya*)

I. Deskripsi Makroskopis

Massa tumor (lokasi tumor, soliter atau multipel, ukuran tumor, warna, batas dengan jaringan sekitar, konsistensi, nekrosis dan kalsifikasi), jarak tumor dengan margin sayatan, dan pemberian marker.

II. Deskripsi Mikroskopis

Morfologi tumor, invasi stroma (ukur kedalaman invasi dan ekstensi horizontal), invasi limfovaskular dan invasi perineural, status margin sayatan (margin endoserviks, margin ektoserviks, *deep margin*) untuk karsinoma invasif, HSIL (CIN 2 atau 3) dan AIS serta temuan tambahan (CIN 1, CIN 2 atau 3, AIS, peradangan atau lainnya).

III. Kesimpulan

Spesimen (prosedur), tumor (lokasi, ukuran, tipe histologis, grading histologis, invasi stroma), invasi limfovaskular dan invasi perineural, status margin sayatan serta temuan tambahan.

IV. Saran

Pemeriksaan khusus (misalnya IHK p16, pemeriksaan khusus lainnya)

Contoh kesimpulan:

Sediaan *cone excision* cervix uteri:

- *Squamous cell carcinoma, NOS, moderately differentiated*
- Ukuran dimensi terbesar tumor 0,5 cm
- Invasi limfovaskular (+)
- Invasi perineural (-)
- Margin sayatan: bebas sel tumor
- Saran: pemeriksaan IHK p16

11.2 Standar pelaporan karsinoma serviks dari spesimen reseksi

I. Deskripsi Makroskopik

Orientasi dan ukuran spesimen, massa tumor (lokasi, soliter atau multipel, ukuran tumor, warna, batas dengan jaringan sekitar, konsistensi, nekrosis dan kalsifikasi), perluasan tumor, jarak tumor dengan margin sayatan, pemberian marker, jumlah dan ukuran nodul KGB.

II. Deskripsi Mikroskopis

Lokasi tumor, morfologi tumor, invasi stroma (ukur kedalaman invasi dan ekstensi horizontal), keterlibatan jaringan dan organ lainnya, invasi limfovaskular dan

invasi perineural, status margin sayatan untuk karsinoma invasif, HSIL (CIN 2 atau 3) dan AIS, status nodal KGB regional (makrometastasis, mikrometastasis, ITC), temuan tambahan (CIN 1, CIN 2 atau 3, AIS, peradangan atau lainnya) dan metastasis jauh.

III. Kesimpulan

Spesimen (prosedur), tumor (lokasi, ukuran, tipe histologis, grading histologis, invasi stroma, perluasan ke jaringan, dan organ lain), invasi limfovaskular dan invasi perineural, status margin sayatan, status nodul KGB regional, temuan tambahan, metastasis jauh, klasifikasi patologi (pTNM, AJCC 9th Version) dan *Stage* FIGO.

IV. Saran

Pemeriksaan khusus* (IHK p16, pemeriksaan khusus lainnya)

Keterangan: * Pelaporan opsional

Contoh kesimpulan:

Sediaan *simple hysterectomy*:

- *Squamous cell carcinoma, NOS, moderately differentiated* pada
- Kuadran superoanterior kiri serviks uteri
- Ukuran dimensi terbesar tumor 1,5 cm
- Invasi limfovaskular (+)

- Invasi perineural (-)
- Tidak ditemukan invasi sel tumor pada parametrium
- Margin sayatan: bebas sel tumor
- Ditemukan makrometastasis pada 2 nodul KGB dari 4 nodul KGB pelvis yang ditemukan
- pTNM?
- Stage FIGO?
- Saran: pemeriksaan IHK p16

Kesimpulan:

Standar pelaporan karsinoma serviks terdiri dari: standar pelaporan dari spesimen eksisi (*cone excision*, *LEEP/ LLETZ*, lainnya) dan spesimen reseksi, yang mengandung deskripsi makroskopis, mikroskopis, kesimpulan dan saran.

Daftar Pustaka

1. Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Anatomi Indonesia (PDS PA). Pedoman Penanganan Spesimen dan Standar Pelaporan Diagnosis Patologi Anatomi. 2023, 34-35.

INDEKS

A

Adenocarcinoma, 29

Arias-Stella Reaction, 85,127,154

Adenosquamous, 29,133,134,138,160

Adenoid Basal Carcinoma, 29,131,135,136,138,160

Adenomyoma, 29,140,141,145

Adenosarcoma, 29,142,143,145

Atrofi Serviks Uteri, 36,68,148

Atypical Immature Metaplasia (AIM), 35,36

Atypical tubal metaplasia, 90

Anatomi Serviks, 10

C

Carsinosarcoma, 131,138,160

Ciliated cell metaplasia, 18

Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN), 28,41,128,

Condyloma acuminatum, 28,39,40,68

D

Diffuse Laminar Endocervical, 28,81,127

Hyperplasia, 28,29,76,79,81,82,110,111,113,114,127,136,141,153,
154

G

Germ Cell Tumour, 30,144,145

I

Immature squamous metaplasia, 34,35

K

Koilocytic atypia, 49

L

Lobular Endocervical Glandular, 28,79,110,111,113,114,127,141, 154

Hyperplasia (LEGH), 79,127

Loop Electrocautery Excision, 22,27

Procedure (LEEP), 22,27

Lower Anogenital Squamous Terminology (LAST), 57

Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL), 28

Lymphoepithelioma-Like Carcinoma (LELC), 66

M

Metaplasia skuamosa, 15,16,31,32,34,35,68,71,73,147

Mesonephric remnant, 29,82,127,154

Mesonephric carcinoma, 119,122,123

Microglandular hyperplasia, 28,76,127,153

Mullerian papilloma, 28,72,127

N

Nabothian cyst, 28,73,127

Neoplasia Intraepitelial Serviks (NIS), 41

P

Papillary SCC, 62

Periodic-Acid-Schiff (PAS), 13

Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA), 14

Polip endoservikal, 71,127

S

Stratified mucin-producing, 95,104,134,

intraepithelial lesion (SMILE), 98

Squamous cell carcinoma, 28,51,58,67,68,69,128,151,152,170,171

T

Tissue Polypeptide Antigen (TPA), 13

Tunnel cluster, 28,74,75,127

Tuboendometrioid metaplasia, 29,88,127,155

PATOLOGI SERVIKS UTERI

Serviks uteri adalah bagian bawah dari uterus, yang menghubungkannya ke vagina melalui kanalis endoserviks. Secara histologi tersusun oleh jaringan ektoerviks dan endoserviks, serta sambungan skuamokolumnar. Zona transformasi merupakan lokasi penting asal dari sebagian besar kanker serviks.

Buku ini membahas tentang evaluasi formulir permintaan, anatomi dan histologi serviks uteri, teknik pemotongan makroskopis, tumor epitelial skuamosa, tumor kelenjar dan prekursor, tumor epitelial lainnya, tumor campuran epitelial dan mesenkimal, tumor sel germinal, gambaran sitologi, stadium TNM, dan standar pelaporan. Semoga buku Patologi Serviks Uteri



ini bermanfaat untuk mahasiswa dan peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Anatomi, dokter spesialis terkait dan semua pihak dalam peminatan di bidang Patologi Anatomi.

Prof. Dr. dr. I Gusti Ayu Sri Mahendra Dewi, Sp.P.A., Subsp.O.G.P.(K), lahir di Denpasar, 1 Februari 1965. Diangkat sebagai tenaga pendidik di Departemen Patologi Anatomi

Fakultas Kedokteran Universitas Udayana tahun 1996. Lulus profesi dokter umum di Fakultas Kedokteran Universitas Udayana tahun 1991. Lulus spesialis Patologi Anatomi di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

tahun 2003, konsultan di bidang peminatan Patologi Obstetri Ginekologi dan Payudara dari Kolegium Patologi Indonesia tahun 2011. Lulus Doktor di Program Pasca Sarjana, Program Doktor, Program Studi Ilmu Kedokteran, Konsentrasi Ilmu Kedokteran Biomedik, Universitas Udayana tahun 2014. Guru besar di bidang Patologi Anatomi tahun 2022. Saat ini penulis adalah staf di Departemen/ KSM Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/ RSUP Prof. dr. I.G.N.G.Ngoerah Denpasar.