

Deteksi Mikrometastasis pada *Bulky* Kelenjar Getah Bening Karsinoma Serviks Stadium IA-IIB Menggunakan Sitokeratin AE1/AE3

Reni Angeline, Hartono Tjahjadi, Puspita Eka Wuyung
Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia
Jakarta

Penulis korespondensi: dr. Hartono Tjahjadi, SpPA(K)
Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia
Jl. Salemba Raya No. 6, Jakarta 10430.
e-mail: htjahjadi@gmail.com; e-mail: reni_angeline@yahoo.com

ABSTRAK

Latar belakang

Karsinoma serviks uteri adalah keganasan primer pada serviks uteri. Ada atau tidaknya metastasis pada kelenjar getah bening tidak mengubah stadium, namun mempengaruhi kekambuhan, kesintasan dan terapi. Pulasan imunohistokimia sitokeratin AE1/AE3 dapat membantu dalam penegakkan diagnosis maupun menentukan fokus kecil metastasis karsinoma. Pada penelitian ini dianalisis pemeriksaan imunohistokimia sitokeratin AE1/AE3 untuk menentukan mikrometastasis pada *bulky* KGB negatif.

Metode

Penelitian ini menggunakan desain potong lintang. Sampel terdiri atas 52 kasus karsinoma serviks stadium IA-IIB yang dilakukan histerektomi radikal dan limfadenektomi yang disertai *bulky* KGB negatif di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo (FKUI/RSCM) periode Januari 2011 sampai Juni 2017. Dilakukan pulasan imunohistokimia sitokeratin AE1/AE3.

Hasil

Pada *bulky* KGB Karsinoma Serviks stadium IA-IIB diagnosis histopatologi karsinoma sel skuamosa (KSS) tidak berkeratin, derajat diferensiasi sedang, tidak ada invasi limfovaskular dengan invasi terdalam >5,0 mm. Pemeriksaan imunohistokimia sitokeratin AE1/AE3 menunjukkan tidak adanya mikrometastasis pada seluruh kasus.

Kesimpulan

Pemeriksaan imunohistokimia sitokeratin AE1/AE3 yang digunakan pada *bulky* KGB karsinoma serviks stadium IA-IIB tidak dapat mendeteksi adanya mikrometastasis.

Kata kunci: *bulky* KGB; karsinoma serviks stadium IA-IIB; mikrometastasis; sitokeratin AE1/AE3.

Detection of Micrometastasis in Bulky Lymph Nodes Cervical Carcinoma Stage IA-IIB Using Cytokeratin AE1/AE3

ABSTRACT

Background

Cervical uterine carcinoma is a primary malignant disease of the uterine cervix. The presence or absence of metastasis in lymph nodes does not alter the stage but affects recurrence, survival, and therapy. Immunohistochemistry stains of the AE1/AE3 cytokeratin can assist in the diagnosis and determine the small focus of carcinoma metastasis. In this study, we analyzed immunohistochemistry cytokeratin AE1/AE3 could determine micrometastasis in bulky lymph nodes negative.

Methods

This study used cross-sectional design. The sample consisted of 52 cases of stage IA-IIB cervical carcinoma performed by radical hysterectomy and lymphadenectomy accompanied by negative bulky lymph nodes at the Department of Anatomical Pathology Faculty of Medicine University of Indonesia/Cipto Mangunkusumo Hospital (FKUI/RSCM) from January 2011 to June 2017. All cases stained by immunohistochemistry cytokeratin AE1/AE3.

Results

Bulky Lymph Nodes Cervical Carcinoma stage IA-IIB, histopathologic diagnose of non keratinized squamous cell carcinoma, moderate differentiation degree, no lymphovascular invasion and deepest invasion >5.0 mm. Immunohistochemistry staining of AE1/AE3 cytokeratin showed no micrometastasis in all cases.

Conclusion

The immunohistochemistry staining of AE1/AE3 cytokeratin used in Bulky Lymph Nodes Cervical Carcinoma stage IA-IIB could not detected micrometastasis in all cases.

Key words: bulky lymph nodes; cervical carcinoma stage IA-IIB; cytokeratin AE1/AE3; micrometastasis.

PENDAHULUAN

Karsinoma serviks uteri adalah penyakit keganasan primer pada serviks uteri, merupakan keganasan terbanyak pada sistem reproduksi wanita. Keganasan ini disebabkan oleh *Human Papilloma Virus* (HPV) yang berisiko tinggi, sebagian besar disebabkan oleh tipe 16 dan 18.¹ Data Globocan tahun 2012 menunjukkan karsinoma serviks uteri merupakan keganasan terbanyak keempat pada wanita di dunia dengan estimasi 528.000 (7,9%) kasus baru dan 266.000 (7,5%) kematian yang disebabkan oleh penyakit ini.²

Karsinoma serviks dapat terjadi pada wanita berusia antara 15-70 tahun. Lesi epitelial merupakan lesi terbanyak keganasan serviks.^{3,4} Lesi ini dibagi dalam dua kelompok yaitu stadium awal (I-IIA) dan stadium lanjut (IIB-IVB). Histerektomi radikal dan limfadenektomi kelenjar getah bening (KGB) pelvik dengan atau tanpa KGB para-aorta merupakan tatalaksana karsinoma serviks stadium awal, sedangkan radiasi atau kemoradiasi merupakan tatalaksana karsinoma serviks stadium lanjut.⁵⁻¹⁰

Penyebaran karsinoma serviks dapat melalui invasi lokal, limfogen dan hematogen. Penyebaran limfogen ke KGB pelvik, melalui tiga jalur, meliputi: jalur *supraureteral paracervical*, *infraureteral paracervical* dan *neural paracervical*. Jalur *supraureteral paracervical* merupakan jalur aliran limfe terbanyak.^{11,12} Metastasis KGB pelvik dipengaruhi oleh stadium, ukuran tumor primer, adanya invasi limfovaskular dan invasi yang lebih dalam ke stroma serviks.⁴ Metastasis ke KGB pelvik terjadi pada stadium IA1 sebesar 0,5%-1,9%, stadium IA2 sebesar 7%-10%, stadium IB sebesar 12-22%, stadium IIA 10-27%, stadium IIB sebesar 34-43%, stadium III sebesar 45% dan stadium IV sebesar 61%.^{3,11,13,14}

Ada atau tidaknya metastasis pada KGB tidak akan mengubah stadium klinis, namun akan menurunkan angka kesintasan. Angka kesintasan 5 tahun pada karsinoma serviks stadium awal tanpa metastasis KGB adalah sekitar 85-90% dan akan menurun jika disertai metastasis KGB menjadi sekitar 30-60%.^{15,16} Sehingga adanya metastasis KGB akan menentukan terapi dan juga merupakan faktor prognosis terpenting dalam menentukan kesintasan dan kekambuhan.^{4,5,17}

Pada kasus yang disertai metastasis KGB, sebanyak 70% akan terjadi kekambuhan.

Sedangkan pada karsinoma serviks stadium IB-IIA tanpa metastasis KGB, dapat terjadi kekambuhan sebesar 10-20%.^{9,18} Faktor risiko yang dapat mempengaruhi terjadinya kekambuhan pada kasus tanpa metastasis KGB antara lain invasi limfovaskular, ukuran tumor, keterlibatan vagina dan invasi terdalam.^{19,20} Pada karsinoma serviks stadium awal tanpa metastasis KGB, lebih banyak terjadi kekambuhan lokal dibandingkan dengan metastasis jauh.¹⁹ Kekambuhan lokal yang paling banyak terjadi pada daerah pelvik meliputi vagina dan atau dinding pelvik. Lokasi metastasis jauh tersering adalah paru, hati dan kulit.²¹

Metastasis pada KGB diklasifikasikan menjadi: tanpa metastasis yaitu tidak ditemukannya deposit tumor pada KGB, mikrometastasis yaitu adanya satu atau lebih metastasis *isolated tumor cells* (ITC) dengan ukuran deposit tumor $\leq 0,2$ mm dan/atau mikrometastasis dengan ukuran $>0,2-2,0$ mm dan makrometastasis yaitu adanya satu atau lebih metastasis dengan ukuran $>2,0$ mm.^{9,22} Ukuran 2,0 mm merupakan nilai batas untuk menilai mikrometastasis dan makrometastasis, karena mempunyai tingkat kesalahan terendah yang dapat diterima.²³

Insiden terjadinya mikrometastasis adalah 3,8% dan makrometastasis 12,8%, kekambuhan lebih banyak terjadi pada kasus yang disertai makrometastasis dibandingkan dengan mikrometastasis.⁹ Adanya mikrometastasis akan lebih memperburuk kesintasan dibandingkan kasus dengan makrometastasis, hal ini disebabkan pada kasus dengan makrometastasis, dapat langsung terdiagnosis saat pemeriksaan secara hematoksilin-eosin (HE), sehingga pasien dapat segera mendapat terapi adjuvan, namun pada kasus yang disertai mikrometastasis, tidak dapat langsung terdeteksi saat pemeriksaan HE sehingga pasien tidak mendapatkan terapi adjuvan.^{9,18,24-26}

Stany *et al*,²⁵ Juretzka *et al*,²⁷ dan Lentz *et al*²⁸ menemukan 8,1%, 15% dan 20% mikrometastasis dengan pulasan imunohistokimia sitokeratin pada pasien karsinoma serviks stadium awal yang secara HE mempunyai KGB yang negatif dan paling banyak ditemukan pada KGB pelvik.^{29,30}

Keratin pada epitel normal serviks dan karsinoma serviks terdiri atas keratin tipe 1 dan tipe 2.³¹ Pulasan sitokeratin AE1/AE3 merupakan penanda epitelial yang umum dan rutin

digunakan dan membantu dalam penegakkan diagnosis maupun menentukan fokus kecil metastasis karsinoma yang seringkali luput dalam pemeriksaan rutin.^{9,27,32,33} Sitokeratin AE1/AE3 mengandung dua macam monoklonal antibodi AE1 dan AE3 yang akan mendeteksi keratin tipe 1 dan tipe 2 yang terdapat pada sitoskeleton sel epitel normal maupun tumor.³⁴

Pulasan sitokeratin yang positif pada KGB tidak langsung menandakan bahwa terdapat anak sebar karsinoma pada KGB tersebut, diperlukan penilaian morfologi sel. *Benign müllerian inclusion* dan sel imunoreaktif yang disebut sebagai *Cytokeratin-positive interstitial reticulum cells* (CIRC) dapat ditemukan pada KGB dan akan memberikan pulasan sitokeratin positif.^{9,33,35}

KGB yang mempunyai ukuran dimensi terbesar $\geq 1,5$ cm³⁶ atau $\geq 2,0$ cm³⁷ disebut sebagai *bulky* KGB. Kasus karsinoma serviks yang tidak dilakukan limfadenektomi pada *bulky* metastasis KGB akan meningkatkan rekurensi dan memperburuk prognosis karena *bulky* KGB tidak dapat disterilisasi melalui radiasi.^{4,36}

Penelitian ini menganalisis mikrometastasis pada *bulky* KGB negatif dengan menggunakan imunohistokimia sitokeratin AE1/AE3 pada karsinoma serviks stadium IA-IIB

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (FKUI)/RSCM, Rekam Medik RSCM Pusat dan RSCM Kencana pada bulan Juni 2017-Februari 2018. Desain penelitian bersifat retrospektif dengan deskriptif potong lintang. Jumlah sampel minimal yang diperlukan sebanyak 49 kasus. Kriteria inklusi mencakup kasus karsinoma serviks stadium IA-IIB yang dilakukan histerektomi radikal dan limfadenektomi di RSCM Januari 2011-Juni 2017 dengan jenis histopatologi karsinoma sel skuamosa, adenokarsinoma dan karsinoma adenoskuamosa dan semua *bulky* KGB.

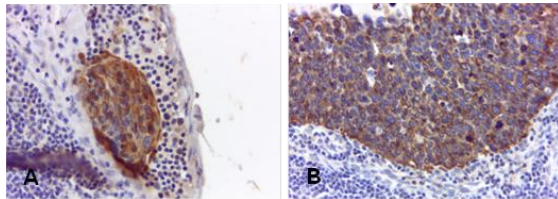
Kriteria eksklusi mencakup kasus yang ditemukan metastasis KGB, kasus yang slide-nya hilang atau tidak lengkap, kasus dengan ukuran KGB kurang dari 1,5 cm, kasus yang ditemukan makrometastasis pada *bulky* KGB setelah dilakukan pematangan ulang blok parafin dan kasus yang tidak didapatkan bloknya atau kondisi blok tidak layak digunakan untuk pemulasan AE1/AE3.

Pemilihan *bulky* KGB dilakukan dengan cara menghitung langsung menggunakan penggaris pada slaid HE. Semua *bulky* KGB pada tiap kasus beserta potongan pasangan dari *bulky* KGB tersebut akan diperiksa. Blok parafin tiap kasus *bulky* KGB dan potongan pasangannya dilakukan pembuatan ulang slaid HE serta slaid *unstained* untuk dilanjutkan ke pulasan imunohistokimia AE1/AE3.

Pembuatan slaid *unstained* diambil dari blok parafin dan dilakukan pemeriksaan imunohistokimia AE1/AE3, dengan perbandingan konsentrasi 1:100. Pulasan imunohistokimia dilakukan dengan cara jaringan KGB yang telah dijadikan blok parafin dipotong menggunakan mikrotom dengan ketebalan 3-5 μ m. Masukkan ke oven suhu 56°C *overnight*. Deparafinisasi menggunakan xylol bertingkat dan rehidrasi dengan alkohol menurun. Setiap slaid dilakukan *pretreatment* dengan *antigen retrieval procedure* dengan Tris EDTA pH 9,0 menggunakan *decloaking chamber* dengan suhu 96°C. *Blocking* dengan *peroxide block* selama 10 menit. *Blocking* dengan *super block* selama 15 menit. Inkubasi dengan antibodi primer yaitu AE1/AE3 dengan dilusi 1:100 selama 60 menit. Inkubasi dengan *ultratek anti polyvalent biotinylated antibody* selama 10 menit. Inkubasi dengan *Ultratek-HRP* selama 10 menit. Lalu inkubasi dengan campuran 1 ml *DAB substrate* dengan 1 tetes *DAB chromogen concentrate* selama 1 menit. *Counterstained* dengan *Hematoxylin Mayer* dan bluing dengan bluing reagen. Dehidrasi dengan alkohol konsentrasi meningkat bertahap dilanjutkan *clearing* dengan xylol dan ditutup dengan entelan dan *cover glass*. Satu slaid kontrol positif dan satu slaid perkasus kontrol negatif diikutsertakan setiap kali melakukan pulasan. Kontrol positif yang digunakan adalah tonsil.

Penilaian ekspresi imunohistokimia sitokeratin AE1/AE3 akan dibandingkan terhadap kontrol positif. Positivitas sitokeratin AE1/AE3 pada ITC/mikrometastasis kuat dan tebal pada seluruh sitoplasma sel tumor (Gambar 1). Kontrol negatif diperiksa pada setiap sampel sebagai standar rutin. Penilaian positivitas dilakukan secara terpisah. Bila ditemukan ada yang dicurigai positif, selanjutnya dinilai kesesuaiannya secara bersama oleh peneliti dan pembimbing dengan menggunakan pembesaran 100x untuk melihat positivitas dan pembesaran 400x untuk membedakan morfologi sel pada

metastasis (ITC/mikrometastasis) dengan *benign müllerian inclusion* dan sel imunoreaktif serta dibandingkan juga dengan massa tumor primer dan slaid potong dalam HE.

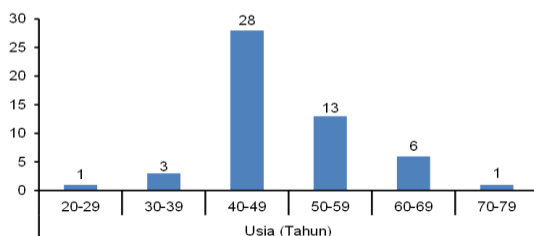


Gambar 1. A dan B. Sel tumor pada KGB yang terpusulas positif dengan Imunohistokimia AE1/AE3, 400x.

Pengolahan data menggunakan program SPSS 20.0. Data positività ekspresi sitokeratin AE1/AE3 disajikan dalam bentuk data kategorik. Data deskriptif disajikan dalam bentuk rerata jika data terdistribusi normal dan dengan nilai tengah/median jika data tidak terdistribusi normal. Untuk data kategorik disajikan dalam bentuk persentase.

HASIL

Data arsip Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM memperlihatkan pada Januari 2011-Juni 2017 terdapat 3.563 kasus karsinoma serviks. Kasus karsinoma serviks stadium IA-IIB yang dilakukan histerektomi radikal dan limfadenektomi adalah sebanyak 174 kasus, terbanyak pada tahun 2015. Dari 174 kasus tersebut terdapat 122 kasus tanpa metastasis KGB dan di antaranya sebanyak 52 kasus merupakan kasus yang disertai *bulky* KGB. Jumlah sampel minimal yang dibutuhkan adalah 49 kasus. Dari Januari 2011-Juni 2017 secara konsekutif jumlah sampel yang dikumpulkan serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi adalah 52 kasus. Usia pasien bervariasi antara 29 sampai 72 tahun, terbanyak pada usia 40-49 tahun dengan rata-rata usia 49,02 tahun (Gambar 2).



Gambar 2. Jumlah kasus karsinoma serviks stadium IA-IIB yang dilakukan histerektomi radikal dan limfadenektomi di FKUI/RSCM periode Januari 2011-Juni 2017.

Tabel 1 memperlihatkan data frekuensi faktor risiko, mencakup ukuran tumor, stadium klinis, jenis histopatologik, derajat diferensiasi, invasi limfovaskular dan invasi terdalam pada karsinoma serviks. Sebagian besar kasus pada penelitian ini mempunyai ukuran tumor $\leq 4,0$ cm, stadium IB, jenis histopatologik karsinoma sel skuamosa (KSS) tidak berkeratin, derajat diferensiasi sedang, tidak ada invasi limfovaskular dan invasi terdalam $>5,0$ mm. Dari 52 kasus dijumpai 39 kasus stadium IB yang terdiri atas IB1 31 (59,6%) kasus dan IB2 8 (15,4%) kasus serta stadium II sebanyak 13 kasus yang terdiri atas IIA1 7 kasus (13,5%) dan IIA2 6 kasus (11,5%).

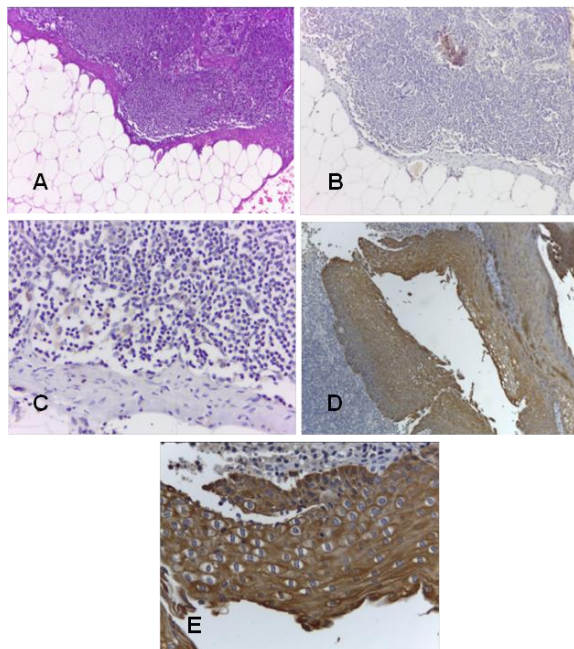
Tabel 1. Frekuensi data faktor risiko sampel penelitian (n=52).

Faktor risiko	n (%)
Ukuran tumor	
Tidak ada keterangan	3 (5,8)
$\leq 4,0$ cm	34 (65,4)
$> 4,0$ cm	15 (28,8)
Stadium klinis	
IB	39 (75)
IIA	13 (25)
Jenis histopatologik	
KSS berkeratin	13 (25)
KSS tidak berkeratin	20 (38,5)
Adenokarsinoma	14 (26,9)
Karsinoma adenoskuamosa	5 (9,6)
Derajat diferensiasi	
Baik	13 (25)
Sedang	29 (55,8)
Buruk	10 (19,2)
Invasi limfovaskular	
Negatif	36 (69,2)
Positif	16 (30,8)
Invasi terdalam	
$\leq 5,0$ mm	6 (11,5)
$> 5,0$ mm	46 (88,5)

Penilaian ekspresi imunohistokimia sitokeratin AE1/AE3 dilakukan untuk mendeteksi adanya mikrometastasis pada 52 kasus *bulky* KGB negatif pada pemeriksaan HE beserta potongan pasangan dari *bulky* KGB. Setelah dilakukan penilaian pulasan sitokeratin AE1/AE3, tidak ditemukan adanya mikrometastasis pada seluruh kasus (Tabel 2, Gambar 3).

Tabel 2. Ekspresi AE1/AE3 pada 52 sampel penelitian.

Pasien	Ekspresi AE1/AE3	Pasien	Ekspresi AE1/AE3
1	Negatif	27	Negatif
2	Negatif	28	Negatif
3	Negatif	29	Negatif
4	Negatif	30	Negatif
5	Negatif	31	Negatif
6	Negatif	32	Negatif
7	Negatif	33	Negatif
8	Negatif	34	Negatif
9	Negatif	35	Negatif
10	Negatif	36	Negatif
11	Negatif	37	Negatif
12	Negatif	38	Negatif
13	Negatif	39	Negatif
14	Negatif	40	Negatif
15	Negatif	41	Negatif
16	Negatif	42	Negatif
17	Negatif	43	Negatif
18	Negatif	44	Negatif
19	Negatif	45	Negatif
20	Negatif	46	Negatif
21	Negatif	47	Negatif
22	Negatif	48	Negatif
23	Negatif	49	Negatif
24	Negatif	50	Negatif
25	Negatif	51	Negatif
26	Negatif	52	Negatif



Gambar 3. A-C. *Bulky* kelenjar getah bening tanpa mikrometastasis. A. HE, 100x; B. Imunohistokimia AE1/AE3, 100x; C. Imunohistokimia AE1/AE3, 400x; D dan E. Kontrol positif tonsil dengan imunohistokimia AE1/AE3, terekspresi pada sitoplasma; D. 100x; E. 400x.

Pada penelitian ini juga didapatkan data tambahan berupa kekambuhan terjadi pada 14 kasus (26,9 %) dan terbanyak terjadi pada tunggul vagina sebanyak 7 kasus (50%), diikuti oleh KGB parailiaka 3 kasus (21,44%), KGB para-aorta 1 kasus (7,14%), paru 1 kasus (7,14%), hati 1 kasus (7,14%) dan tulang 1 kasus (7,14%). Tiga kasus kekambuhan yang terjadi pada tunggul vagina, dua diantaranya disertai infiltrasi tumor ke rektum, vesika urinaria dan terdapat limfadenopati KGB. Satu kasus lainnya disertai metastasis ke hati dan fascia. Satu kasus kekambuhan yang terjadi pada paru disertai massa tumor pada dinding abdomen dan peritoneum.

Dari 14 kasus yang mengalami kekambuhan, jenis histopatologik dan derajat diferensiasi terbanyak adalah KSS tidak berkeratin berdiferensiasi sedang 5 kasus (35,7%) diikuti oleh adenokarsinoma berdiferensiasi baik 3 kasus (21,4%).

DISKUSI

Berdasarkan data pasien RSCM periode Januari 2011-Juni 2017, kasus karsinoma serviks stadium IA-IIB tanpa metastasis KGB lebih banyak dibandingkan dengan kasus yang disertai metastasis KGB, hal ini sejalan dengan hasil penelitian Dawson *et al.*³⁸ dan Panici *et al.*³ Tatalaksana karsinoma serviks ditentukan oleh stadium klinis, pada stadium awal yaitu I-IIA akan dilakukan histerektomi radikal dan limfadenektomi KGB pelvik dengan atau tanpa KGB para-aorta, sedangkan stadium lanjut yaitu IIB-IVB akan dilakukan radiasi atau kemoradiasi. Pada penelitian ini didapatkan data bahwa histerektomi radikal dan limfadenektomi dilakukan pada stadium I-IIB, dengan pertimbangan tersendiri dari klinisi, yaitu kasus karsinoma serviks uteri stadium IIB dapat diberikan neoadjuvan kemoterapi, pada kasus yang memberikan respon klinik yaitu ukuran tumor mengecil, maka terapi dilanjutkan dengan pembedahan. Pada pasien karsinoma serviks stadium awal yang tidak memungkinkan untuk dilakukan pembedahan akan diberikan terapi kemoradiasi.¹¹ Apabila dari hasil operasi didapatkan metastasis KGB pada pemeriksaan histopatologik, maka diperlukan pemberian terapi adjuvan radiasi atau kemoradiasi. Adanya metastasis KGB merupakan faktor risiko tinggi terjadinya kekambuhan pada karsinoma serviks stadium awal.³⁹

Usia pasien bervariasi antara 29 sampai 72 tahun, hal ini sejalan dengan hasil penelitian terdahulu, yang menyatakan bahwa Frekuensi usia kasus karsinoma serviks terbanyak yaitu pada kelompok usia 40-49 tahun, diikuti kelompok usia 50-59 tahun, hal ini sesuai dengan data Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia.^{3,40}

Pada hasil penelitian ini faktor-faktor risiko antara lain ukuran tumor, stadium klinis, jenis histopatologi, derajat diferensiasi, invasi limfovaskular dan invasi terdalam tidak dapat dinilai karena hasil pulasan sitokeratin AE1/AE3 pada seluruh kasus *bulky* KGB tidak ditemukan adanya mikrometastasis. Pada penelitian ini akurasi diagnostik pemeriksaan HE *bulky* KGB didukung dengan hasil pemeriksaan imunohistokimia sitokeratin AE1/AE3, menunjukkan ketepatan dalam diagnosis status KGB oleh dokter patologi sudah tercapai. Tidak terdeteksinya mikrometastasis pada penelitian ini dapat disebabkan karena belum dipatuhi sepenuhnya cara pemotongan KGB khususnya *bulky* KGB berdasarkan standar yang ada. Cara pemotongan KGB di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM adalah berdasarkan dimensi terpanjang KGB, dengan interval 2,0-3,0 mm menggunakan pisau yang tajam dan tebal jaringan KGB dalam 1 kaset tidak boleh lebih dari 4,0 mm. Seluruh jaringan KGB dan lemak harus diproses semuanya.

Pencatatan jumlah, ukuran dan pembelahan KGB haruslah lengkap. Keterbatasan pada penelitian ini adalah semua kasus dipotong sesuai dengan dimensi terpanjang namun beberapa kasus tidak dicantumkan dengan lengkap pencatatan KGB yang dibelah, jumlah dan ukuran KGB yang ditemukan saat pemeriksaan makroskopik serta beberapa kasus tidak memproses seluruh jaringan yang dikirim. Penelitian sebelumnya menggunakan metode pemotongan KGB sesuai dengan dimensi terpanjang serta melakukan pemotongan serial blok parafin mendapatkan mikrometastasis pada 2 dari 107 KGB sentinel. Berdasarkan *National Health Service Breast Screening Programme and the Royal College of Pathologist*,^{41,42} pada KGB yang mempunyai dimensi lebih dari 5,0 mm harus dilakukan pemotongan secara serial dengan jarak $\leq 3,0$ mm secara perpendikuler terhadap dimensi terpanjang, cara pemotongan serial ini efektif dalam mendeteksi mikrometastasis, seperti yang dilaporkan peneliti sebelum-

nya bahwa pemotongan secara perpendikuler terhadap dimensi terpanjang berjarak 2,0 mm pada 15 kasus (31%) dari 26 KGB dapat menunjukkan terjadinya metastasis berukuran ITC sampai makrometastasis,⁴³ sedangkan mikrometastasis ditemukan pada 10 (38,5%) dari 26 KGB. Walaupun cara pemotongan perpendikuler terhadap dimensi terpanjang akan menghasilkan lebih banyak slide dan bahan habis pakai, ternyata metode ini juga dapat memaparkan lebih besar area jaringan KGB, sehingga akan lebih besar pula kemungkinan ditemukannya mikrometastasis.⁴³ Peneliti lainnya melaporkan pemotongan serial sampai habis dengan interval 200 μm , dimana setiap kalinya dilakukan pembuatan satu slide HE dan 2 slide sitokeratin AE1/AE3 dengan ketebalan 4,0 μm ; dengan teknik tersebut diperoleh jumlah slide sebanyak 18432 dengan rata-rata 354 slide untuk satu kasus dan didapatkan mikrometastasis sebesar 42%. Banyaknya jumlah potongan serial tidak menjamin akan terdeteksi mikrometastasis pada *bulky* KGB.²⁶

Walaupun pada penelitian ini tidak ditemukan mikrometastasis, namun dari 52 kasus *bulky* KGB didapatkan data tambahan berupa kekambuhan yang terjadi pada 14 (26,9%) kasus. Pada penelitian *bulky* KGB ditemukan kekambuhan sedikit lebih tinggi dibandingkan dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa pada karsinoma serviks stadium IB-IIA tanpa metastasis KGB, dapat terjadi kekambuhan sebesar 10-20%;^{9,18,39} sedangkan kekambuhan terbanyak terjadi pada tunggul vagina, karena penyebab terjadinya kekambuhan tidak hanya disebabkan oleh adanya metastasis KGB, melainkan dapat disebabkan oleh ukuran tumor, invasi terdalam dan keterlibatan vagina.^{19,39,44} Semakin besar ukuran tumor maka dapat menyebabkan terjadi kekambuhan langsung pada organ lain di sekitar serviks. Semakin dalam suatu invasi tumor ke dalam stroma serviks atau bahkan hingga menembus lapisan serosa serviks atau adanya keterlibatan vagina maka dapat menyebabkan terjadi kekambuhan lokal. Karena posisi anatomi serviks terletak pada rongga pelvis dan berbatasan dengan tunggul vagina maka kekambuhan lokal yang paling banyak terjadi adalah pada daerah pelvis meliputi vagina dan/dinding pelvis.^{39,44}

KESIMPULAN

Pemeriksaan imunohistokimia sitokeratin AE1/AE3 yang digunakan pada *bulky* KGB karsinoma serviks stadium IA-IIB tidak dapat mendeteksi adanya mikrometastasis. Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa mikrometastasis tidak ditemukan pada *bulky* KGB negatif dengan pemeriksaan imunohistokimia AE1/AE3 pada karsinoma serviks stadium IA-IIB, hasil ini sesuai dengan pemeriksaan HE. Faktor risiko stadium, ukuran tumor, jenis histopatologik, derajat diferensiasi, invasi limfovaskular dan invasi terdalam tidak meningkatkan kejadian mikrometastasis pada *bulky* KGB kasus karsinoma serviks stadium IA-IIB.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lea JS, Lin KY. Cervical cancer. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2012;39:233-53.
2. WHO. Globocan 2012: Estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. [Cited June 11, 2016]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancer/cervix-new.asp>.
3. Panici PB, Basile S, Angioli R. Pelvic and aortic lymphadenectomy in cervical cancer: the standardization of surgical procedure and its clinical impact. *Gynecol Oncol.* 2009;113:284-90.
4. Huang H, Liu J, Li Y, Wan T, Feng Y, Li Z, *et al.* Metastasis to deep obturator and para-aortic lymph nodes in 649 patients with cervical carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37:978-83.
5. Fadhly A, Purbadi S. Jumlah kelenjar limfe sebagai prediktor kesintasan penderita kanker serviks yang dilakukan histerektomi radikal dan limfadenektomi. Jakarta: Universitas Indonesia. 2015;3:235-9.
6. Kraima AC, Derks M, Smit NN, Munsteren JC, Velden J, Kenter GG, *et al.* Lymphatic drainage pathways from the cervix uteri: implications for radical hysterectomy. *Gynecol Oncol.* 2014;132:107-13.
7. Pieterse QD, Kenter GG, Gaarenstroom KN, Peters AAW, Willems SM, Fleuren GJ, *et al.* The number of pelvic lymph nodes in the quality control and prognosis of radical hysterectomy for the treatment of cervical cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33:216-21.
8. Intaraphet S, Kasatpibal N, Sogaard M, Khunamornpong S, Patumanond J, Chandacham A, *et al.* Histological type-

specific prognostic factors of cervical small cell neuroendocrine carcinoma, adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *Oncotargets Ther.* 2014;7:1205-14.

9. Fregnani JHTG, Latorre MRDO, Novik PR, Lopes A, Soares FA. Assessment of pelvic lymph node micrometastatic disease in stages IB and IIA of carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16:1188-94.
10. Verleye L, Vergote I, Reed N, Ottevanger PB. Quality assurance for radical hysterectomy for cervical cancer: the view of the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynecological Cancer Group (EORTC-GCG). *Ann Oncol.* 2009; 20: 1631-8.
11. Andrijono. Kanker serviks invasif. In: Kanker serviks. Edisi ke-4. Jakarta: Divisi Onkologi Departemen Obstetri-Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2012. p.77-112.
12. Ercoli A, Delmas V, Iannone V, Fagotti A, Fanfani F, Corrado G, *et al.* The lymphatic drainage of the uterine cervix in adult fresh cadavers: anatomy and surgical implications. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36:298-303.
13. Marchetti C, Manci N, Pernice M, Tucci D, Carraro C, Burratti M, *et al.* Multiple bulky lymph nodal metastasis in microinvasive cervical cancer: a case report and literature review. *Case Rep Oncol.* 2010;3:176-81.
14. Magrina JF. The prognostic significance of pelvic and aortic lymph node metastases. *CME J Gynecol Oncol.* 2001;6:302-6.
15. Park JW, Bae JW. Prognostic significance of positive lymph node number in early cervical cancer. *Mol Clin Oncol.* 2016;4:1052-6.
16. Cheng X, Cai S, Li Z, Tang M, Xue M, Zang R. The prognosis of women with stage IB1-IIB node positive cervical carcinoma after radical surgery. *World J Surg Oncol.* 2004;2:1-8.
17. Chandacham A, Charoenkwan K, Siriaunkgul S, Srisomboon J, Suprasert P, Phongnarisorn C, *et al.* Extent of lymphovascular space invasion and risk of pelvic lymph node metastases in stage IB1 cervical cancer. *J Med Assoc Thai.* 2005;88:31-5.
18. Friedlander M, Grogan M. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. *Oncologist.* 2002;7:342-7.

19. Ayhan A, Al RA, Baykal C, Demirtas E, Yüce K. Prognostic factors in FIGO stage IB cervical cancer without lymph node metastasis and the role of adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer*. 2004;14:286-92.
20. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT, Major F. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 1990;38:352-7.
21. Kodaira T, Fuwa N, Nakanishi T, Kuzuya K, Masahiro S, Kazuhisa F, *et al*. Retrospective analysis of postoperative radiotherapy for node-negative cervical carcinoma with stage IB-IIB disease. *Jpn J Clin Oncol*. 2002;32:255-61.
22. Bats AS, Mathevet P, Buenerd A, Orliaguet I, Mery E, Zerdoud S, *et al*. The sentinel node technique detects unexpected drainage pathways and allows nodal ultrastaging in early cervical cancer: insights from the multicenter prospective sentinal study. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:413-22.
23. Cserni G. A model for determining the optimum histology of sentinel lymph nodes in breast cancer. *J Clin Pathol*. 2004;57:467-71.
24. Lv Y, Wang N, Liu Y, Li X, Fan L, Li M, *et al*. Tumor invasion depth is a useful pathologic assessment for predicting outcomes in cervical squamous cell carcinoma after neoadjuvant radiotherapy. *Diagn Pathol*. 2015;10:1-9.
25. Stany MP, Stone PJB, Felix JC, Amezcua CA, Groshen S, Ye W, *et al*. Lymph node micrometastases in early-stage cervical cancer are not predictive of survival. *Int J Gynecol Pathol*. 2015;34:379-84.
26. Marchiolé P, Buénerd A, Benchaib M, Nezhat K, Dargent D, Mathevet P. Clinical significance of lympho vascular space involvement and lymph node micrometastases in early-stage cervical cancer: a retrospective case-control surgico-pathological study. *Gynecol Oncol*. 2005;97:727-32.
27. Juretzka MM, Jensen KC, Longacre TA, Teng NN, Husain A. Detection of pelvic lymph node micrometastasis in stage IA2-IB2 cervical cancer by immunohistochemical analysis. *Gynecol Oncol*. 2004;93:107-11.
28. Lentz SE, Muderspach LI, Felix JC, Ye W, Groshen S, Amezcua CA. Identification of micrometastases in histologically negative lymph nodes of early-stage cervical cancer patients. *Obstet Gynecol*. 2004;103:1204-10.
29. Sakuragi N. Up-to-date management of lymph node metastasis and the role of tailored lymphadenectomy in cervical cancer. *Int J Clin Oncol*. 2007;12:165-75.
30. Batista TP, Bezerra ALR, Martins MR, Carneiro VCG. How important is the number of pelvic lymph node retrieved to locoregional staging of cervix cancer. *Einstein*. 2013;11:451-5.
31. Smedts F, Ramaekers F, Troyanovsky S, Pruszczynski M, Link M, Lane B, *et al*. Keratin expression in cervical cancer. *Am J Pathol*. 1992;141:497-511.
32. Doglioni C, Dell'Orto P, Zanetti G, Iuzzolino P, Coggi G, Viale G. Cytokeratin-immunoreactive cells of human lymph nodes and spleen in normal and pathological conditions. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1990;416:479-90.
33. Xu X, Roberts SA, Pasha TL, Zhang PJ. Undesirable cytokeratin immunoreactivity of native nonepithelial cells in sentinel lymph nodes from patients with breast carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124:1310-3.
34. Negm OH, Hassall JC, Fadhil W, Pitiot A, Tighe PJ, Marchessoux C, *et al*. BerEP4 and AE1/3 are reliable markers of epithelial content for biomarker discovery using reverse phase protein arrays (RPPA). *Int J Pathol Clin Res*. 2016;2:1-7.
35. Linden MD, Zarbo RJ. Cytokeratin immunostaining patterns of benign, reactive lymph nodes: applications for the evaluation of sentinel lymph node specimen. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2001; 9: 297-301.
36. Hacker NF, Wain GV, Nicklin JL. Resection of bulky positive lymph nodes in patients with cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 1995;5:250-6.
37. Kupets R, Thomas GM, Covens A. Is there a role for pelvic lymph node debulking in advanced cervical cancer?. *Gynecol Oncol*. 2002;87:163-70.
38. Dawson L, Garg K, Choudhary S. Estimation of tumor volume and its prognostic significance to study the biological behavior

- of carcinoma cervix. *Asian J Oncol.* 2016;2:35-42.
39. Üreyen I, Aksoy U, Dündar B, Tapisiz OL, Karalök MA, Turan AT, *et al.* Does lymph node involvement affect the patterns of recurrence in stage IB cervical cancer?. *Turk J Med Sci.* 2014;44:844-52.
 40. Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia. Kanker di Indonesia tahun 2012: Data Histopatologik. Jakarta: Direktorat Jendral Pelayanan Medik Departemen Kesehatan RI; 2012.
 41. Moore RG, Granai CO, Gajewski W, Gordinier M, Steinhoff MM. Pathologic evaluation of inguinal sentinel lymph nodes in vulvar cancer patients: a comparison of immunohistochemical staining versus ultrastaging with hematoxylin and eosin staining. *Gynecol Oncol.* 2003;91:378-82.
 42. NHS Breast Screening Programme, Royal Collage of Pathologist: Pathology Reporting of Breast Disease. UK:NHSBSP. 2005. Report No.58. [Cited April 12, 2018]. Available from https://www.nwscnsenate.nhs.uk/files/2714/3289/7275/Guidelines_for_NHSBSP58_January_2005_Reviewed_CNG_June_2010.pdf
 43. Euscher ED, Malpica A, Atkinson EN, Levenback CF, Frumovitz M, Deavers MT. Ultrastaging improves detection of metastases in sentinel lymph nodes of uterine cervix squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2008;32:1336-43.
 44. Schorge JO, Molpus KL, Koelliker D, Nikrui N, Goodman A, Fuller AF. Stage IB and IIA cervical cancer with negative lymph nodes: the role of adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol.* 1997;66:31-5.