

Penatalaksanaan Tes Pap Abnormal

Fitriyadi Kusuma, Endy M Moegni

Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

PENDAHULUAN

Kanker serviks masih merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas kanker pada wanita di seluruh dunia. Faktor risiko terpenting untuk terjadinya kanker serviks ini berhubungan dengan adanya infeksi HPV dan perilaku seksual. Faktor risiko lainnya seperti merokok, nutrisi dan kontrasepsi hormonal berperan terhadap infeksi HPV dan dengan mekanisme tertentu memperkuat terjadinya perubahan neoplastik.

Di negara yang telah melaksanakan, program penapisan Tes Pap telah dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas akibat kanker serviks. Setiap tahun diperkirakan terdapat 500.000 kasus kanker serviks baru di seluruh dunia. 77% di antaranya ada di negara-negara berkembang. Di Indonesia diperkirakan sekitar 90-100 kasus kanker baru di antara 100.000 penduduk pertahun, atau sekitar 180.000 kasus baru pertahun, dengan kanker ginekologik di tempat teratas. Di Bagian Obstetri dan Ginekologi FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta lebih dari 60% kasus kanker serviks sudah berada dalam stadium lanjut dengan angka ketahanan hidup yang sangat rendah. Diketahui bahwa pengobatan pada tahap pra kanker (ASCUS, LGSIL, HGSIL, karsinoma *in situ* dan lesi glanduler) memberi kesembuhan sampai 100%.

Dalam upaya ,menurunkan angka kejadian kanker serviks, perlu disadari akan pentingnya pencegahan dan deteksi dini. Pemeriksaan Tes Pap merupakan salah satu sarana untuk deteksi dini kanker serviks.

Berbagai cara pelaporan Tes Pap telah kita kenal, mulai dari klasifikasi Papanicolaou sampai terminologi ke sistem Bethesda; sebaiknya seorang klinikus/Ahli Obstetri dan Ginekologi mengetahui padanan dari berbagai terminologi tersebut, sebab sampai saat ini di Indonesia tidak semua ahli patologi anatomi menggunakan terminologi yang sama (belum menggunakan sistem Bethesda). Yang terpenting adalah adanya

komunikasi yang baik antara ahli sitopatologi dan klinikus, karenanya laporan sitologi harus dapat dimengerti oleh klinikus yang akan menangani pasien selanjutnya.

Dalam makalah ini akan dijabarkan penatalaksanaan hasil tes Pap abnormal. Seperti diketahui, hasil Tes Pap bukan merupakan suatu diagnosis definitif untuk menentukan tindakan operatif, pasien dengan hasil tes Pap abnormal harus terlebih dahulu menjalani biopsi terarah dengan kolposkopi untuk pemeriksaan histopatologi sehingga tidak merupakan tindakan yang berlebihan (*over treatment*) ataupun kekurangan (*under treatment*).

RAGAM TERMINOLOGI PELAPORAN SITOLOGI

Terminologi yang semula banyak digunakan dalam pelaporan mengacu pada klasifikasi Papanicolaou (Papanicolaou & Traut 1943) yang dinyatakan dalam kelas I - kelas V. Klasifikasi ini banyak ditinggalkan karena: (1) tidak mencerminkan pengertian neoplasia serviks/vagina, (2) tidak memiliki padanan dengan terminologi histopatologi, (3) tidak mencantumkan diagnosis non kanker, (4) interpretasinya tidak seragam, (5) tidak menunjukkan pernyataan diagnosis.

Pada tahun 1953, Reagan mengajukan terminologi displasia-karsinoma insitu dan karsinoma invasif. Terminologi ini terdiri atas negatif, displasia ringan, displasia keras, karsinoma insitu dan karsinoma invasif. Penerimaan ahli patologi terhadap terminologi ini cukup baik sehingga dipakai secara luas. Kelemahan terminologi ini yakni adanya ketidak sinambungan pengertian akibat adanya perbedaan antara displasia keras dan karsinoma *in situ*. Untuk memperbaiki kekurangan tersebut pada tahun 1967 Richart mengajukan terminologi neoplasia intra-epitelial serviks (NIS) dengan kategori NIS 1 sesuai dengan displasia ringan, NIS 2 sesuai

dengan displasia sedang dan NIS 3 sesuai dengan displasia keras dan karsinoma *insitu*. Keluhan yang muncul terhadap klasifikasi ini adalah pada NIS 1 yang menyatakan potensi keganasan tetapi meliputi kelompok besar displasia ringan yang sebagian besar hanya akibat peradangan.

Pada tahun 1988 dan 1991 pertemuan para ahli sitopatologi melahirkan sistem Bethesda sebagai sistem pelaporan sitopatologi baru yang bertujuan (1) menghilangkan kelas-kelas Papanicolaou, (2) menciptakan terminologi seragam memakai istilah diagnostik (3) memasukkan pernyataan adekuasi dan (4) membuat sitologi sebagai konsultasi medik antar ahli sitologi dan klinikus. Selain ini sistem Bethesda juga mengandung unsur: (1) komunikasi yang efektif antara ahli sitopatologi dan dokter yang merujuk, (2) mempermudah korelasi sitologi-histopatologi, (3) mempermudah penelitian epidemiologi, biologi dan patologi, (4) data yang dapat dipercaya untuk analisis statistik nasional dan internasional. Kelebihan cara pelaporan *The Bethesda System* (TBS) adalah penyederhanaan terminologi dengan memakai terminologi diagnostik yang jelas untuk kategori umum: (1) dalam batas normal, (2) perubahan seluler jinak dan (3) abnormalitas sel epitel.

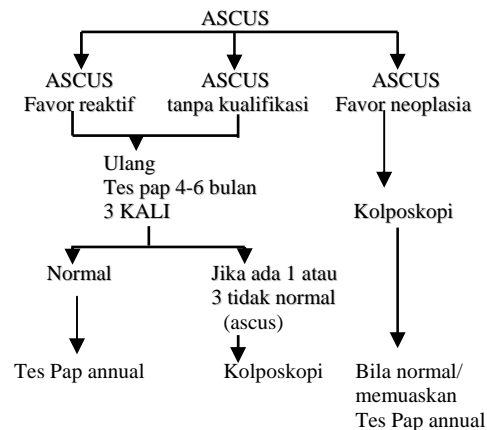
Sejak tahun 1994 sistem Bethesda telah diterapkan di Subbagian Sitopatologi Bagian Obstetri dan Ginekologi FKUI/RSUPN Cipto Mangunkusumo Jakarta.

TES PAP ABNORMAL DENGAN SISTEM PELAPORAN BETHESDA SERTA PENATALAKSANAANNYA

1. Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASCUS)/Sel skuamosa atipik yang tidak dapat ditentukan artinya.

Keadaan prakanker serviks mengalami banyak perubahan dalam terminologinya. Pertemuan Bethesda menyuguhkan istilah ASCUS dan Lesi Intraepitel Skuamosa (LIS) untuk pengertian neoplasia serviks. ASCUS (*Atypical squamous cells of undetermined significance*) yaitu istilah yang meliputi kelainan seluler melebihi kelainan yang disebabkan perubahan reaktif/inflamasi akan tetapi tidak termasuk dalam batasan lesi intraepitel. Kriteria ASCUS termasuk pembesaran inti (2-3 kali dari inti sel *intermediate*), ratio inti: sitoplasma sedikit meningkat, variasi bentuk dan besar, dinding inti rata dan reguler, kromatin halus sedikit hiperkromatik, inti ganda dan anak inti ditemukan, termasuk di sini metaplasia atipik, atipia atrofi dan pembesaran sel yang tidak disebabkan oleh peradangan.

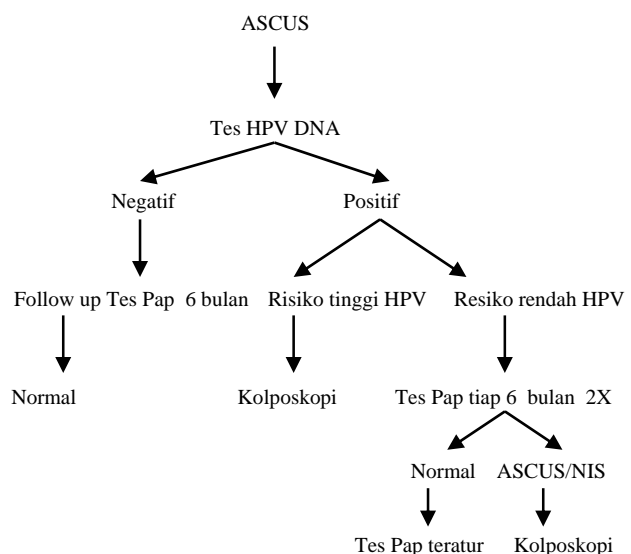
Pelaporan ASCUS sangat dianjurkan pada suatu laboratorium sitologi untuk membedakan ASCUS cenderung ke arah peradangan (*ASCUS favoring inflammation*) dan ASCUS cenderung ke arah neoplasia (*ASCUS favoring neoplasia*). Hal ini penting karena penatalaksanaannya sedikit berbeda; bila cenderung ke arah peradangan mungkin dapat dilakukan *follow up* saja tetapi bila cenderung ke arah neoplasia disarankan untuk langsung dilakukan kolposkopi. Penanganan hasil tes Pap ASCUS masih kontroversial. Perlu diketahui bahwa dari suatu penelitian meta analisis diketahui bahwa sekitar 70% ASCUS dapat regresi ke normal dan 7-8% menjadi progresif ke LIS derajat berat sedangkan yang menjadi kanker invasif hanya 0,25%. Di beberapa negara maju dianjurkan untuk dilakukan deteksi dengan pemeriksaan DNA HPV (*Hybrid Capture II*).



Gambar 1. Bagan Penanganan ASCUS yang dianjurkan di Bagian Obstetri dan Ginekologi FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo. 3 opsi manajemen hasil pap smir ASCUS

	Follow up tes pap dalam 6 bulan	Segera kolposkopi	Tes HPV
Keuntungan		Sensitifitas tinggi untuk deteksi lesi intraepitelial sel skuamosa derajat tinggi	nilai prediksi negatif 95%
Murah Mudah		Perlu alat dan skill	Sensitifitas tinggi untuk deteksi lesi intraepitelial sel skuamosa derajat tinggi
Dapat digunakan secara luas		Spesifisitas < 60%	Biaya tinggi
Kerugian		Kegagalan deteksi lesi intraepitelial sel skuamosa derajat tinggi sampai 30%	
		50% tidak memerlukan biopsi	

Gambar 2. Bagan Penatalaksanaan hasil Tes Pap ASCUS



Gambar 3. Algoritma Penatalaksanaan hasil Tes Pap ASCUS dengan tes HPV DNA

2. Low-Grade Squamous Cells of Intraepithelial Lesion (LG-SIL)/Lesi Intraepitel Skuamosa Derajat Rendah (LIS-DR).

Lesi intraepitel skuamosa (LIS) serviks uteri merupakan suatu keadaan neoplastik yang masih terbatas di atas membran sel. LIS dibagi menjadi dua kelompok; (1) LIS derajat rendah dan (2) LIS derajat tinggi. LIS derajat rendah meliputi gambaran infeksi virus HPV dan displasia ringan/NIS 1, sedangkan LIS derajat tinggi merupakan keadaan displasia sedang/NIS 2 dan displasia berat-karsinoma *insitu*/NIS 3.

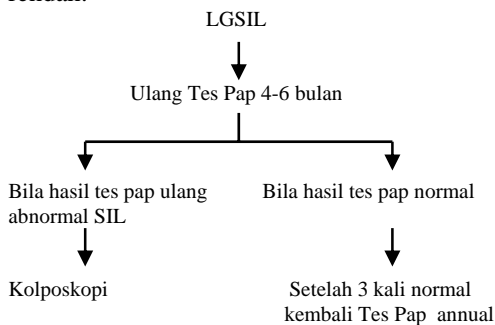
Bila didapatkan hasil tes Pap berupa suatu LIS derajat rendah, termasuk di antaranya infeksi HPV dan displasia ringan/NIS 1, ada dua pilihan penatalaksanaannya yaitu dengan (1) segera melakukan pemeriksaan kolposkopi dan (2) *follow up* tes Pap sitologi secara periodik. Berbeda dengan penatalaksanaan dengan LIS derajat tinggi yang harus di *follow up* dengan kolposkopi untuk konfirmasi histopatologi.

Di Subbagian Sitopatologi Obstetri dan Ginekologi FKUI/RSCM hasil tes Pap LIS derajat rendah langsung diikuti dengan pemeriksaan kolposkopi. Hal ini masih dilematis dan kontroversial mengingat dari suatu hasil studi meta analisis selama 24 bulan, sekitar 50% LIS derajat rendah menjadi regresi ke normal, 20% menjadi progresif ke LIS derajat berat dan hanya 0,15% menjadi kanker invasif. Sedangkan hanya 35% LIS derajat berat regresi menjadi normal, tetap LIS derajat berat 24% dan menjadi kanker invasif 1,44%.

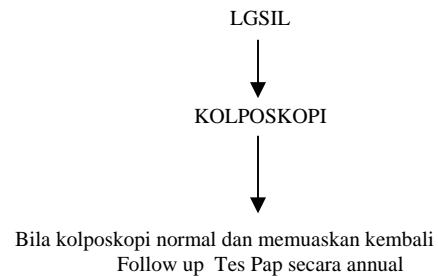
Dari hal di atas dapat disimpulkan bahwa makin rendah derajat kelainan maka kemungkinan regresi menjadi normal makin besar, sedangkan makin tinggi derajat kelainan, makin mungkin progresif ke tingkat tinggi. Akan tetapi mengingat hasil tes Pap mempunyai angka negatif palsu 5-50%, pada tes Pap LIS derajat rendah, mungkin saja dengan biopsi terarah sudah LIS derajat berat (15-40%), secara spontan menjadi progresif (40-70%) dan mempunyai risiko menjadi kanker invasif (1%).

Keuntungan melakukan kolposkopi segera pada LIS derajat rendah adalah: (1) kolposkopi dapat melakukan biopsi terarah untuk mendapatkan diagnosis akurat histopatologi, (2) kolposkopi mengurangi rentang waktu progresifitas lesi intraepitel serviks (NIS) dalam melakukan *follow up* tes Pap dan (3) kolposkopi dapat mendeteksi kemungkinan negatif palsu dari sitologi, termasuk juga untuk memberi ketenangan pada pasien.

Berikut bagan penatalaksanaan hasil sitologi LIS derajat rendah:



Gambar 4. *Follow up* hasil sitologi LGSIL tanpa kolposkopi



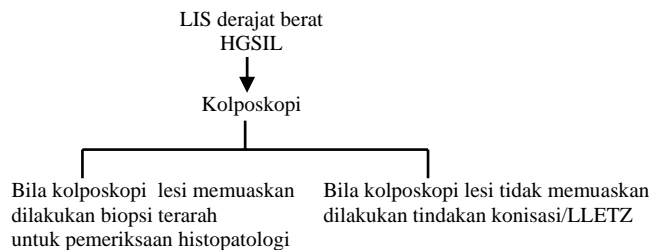
Gambar 5. *Follow up* hasil sitologi dengan kolposkopi

3. High-Grade Squamous Cells Intraepithelial Lesion (HG-SIL)/Lesi Intraepitel Skuamosa Derajat Tinggi (LIS-DT).

Walaupun saat ini para ahli sepakat bahwa semua hasil LIS derajat berat harus diterapi, tetapi masih terdapat kontroversi pada aspek hubungan *natural history*, diagnosis dan pilihan terapi untuk LIS derajat tinggi. Pendekatan terapi konservatif pada lesi intraepitel non invasif serviks makin meningkat dalam 15 tahun terakhir.

Di Subbagian Sitopatologi Obstetri dan Ginekologi FKUI/RSCM pada tes Pap LIS derajat berat harus segera diikuti pemeriksaan kolposkopi untuk menentukan derajat lesi berdasarkan histopatologi.

Dengan penatalaksanaan optimal suatu LIS derajat berat dapat dieradikasi sampai dengan 90% pada pengobatan pertama. LIS derajat berat dapat diterapi dengan *loop* eksisi diatermi atau eksisi laser tergantung dari keahlian seorang ginekolog. Tetapi disarankan untuk melakukan terapi eksisi laser konisasi pada lesi yang meluas sampai kanalis serviks dan *loop* eksisi diatermi pada lesi yang jelas tampak pada ostium eksternum.



Gambar 6. Bagan penatalaksanaan LIS derajat tinggi

4. Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance (AGUS)/Sel glanduler atipik yang tidak dapat ditentukan artinya.

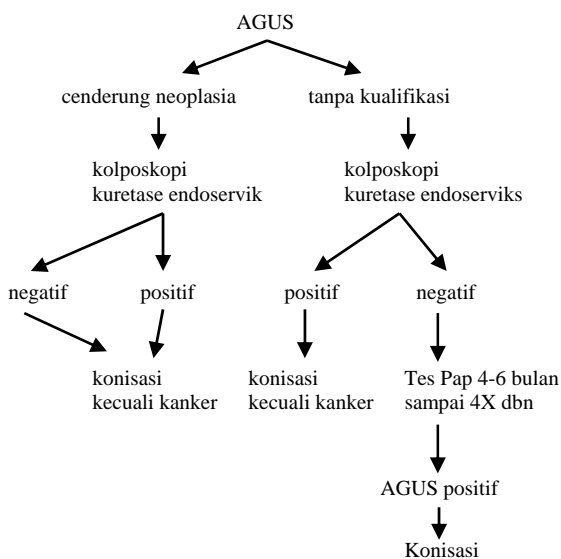
Hasil tes Pap AGUS merupakan indikasi untuk segera melakukan pemeriksaan kolposkopi; pada suatu penelitian lebih dari 36% hasil tes Pap AGUS berhubungan dengan lesi invasif. Biasanya lesi tersebut berasal dari serviks, tetapi dapat pula berasal dari endometrium atau sangat jarang berasal dari

ovarium. Bila AGUS cenderung ke arah neoplasia maka direkomendasikan untuk melakukan kolposkopi, biopsi dan kuretase endoserviks. Bila hasil pemeriksaan kolposkopi negatif maka dianjurkan untuk melakukan konisasi. Angka positif palsu pada tes Pap AGUS adalah sekitar 2%, tetapi pada penelitian lain lebih tinggi. Akan tetapi pada wanita dengan tes Pap sel glanduler abnormal sering disertai juga terdapat LIS derajat berat/NIS 3, adenokarsinoma *insitu* atau kanker invasif.

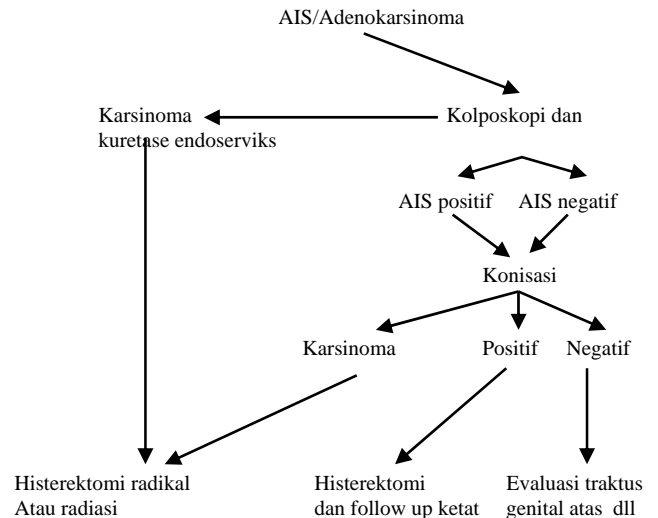
5. Adenokarsinoma Insitu Serviks (AIS).

Adenokarsinoma *insitu* jarang ditemui tetapi kejadiannya meningkat dari tahun ke tahun. Skrining kanker serviks dengan tes Pap, dilanjutkan dengan kolposkopi dan terapi terhadap abnormalitas prekanker secara nyata telah berhasil menurunkan insiden kanker serviks sel skuamosa, sehingga penatalaksanaan konservatif juga meningkat. Walaupun kanker sel skuamosa masih merupakan mayoritas kanker serviks, adenokarsinoma sekarang tampak meningkat sampai 20% dari seluruh kanker serviks. Skrining tidak berpengaruh terhadap insiden adenokarsinoma serviks. Lesi prakanker sel glanduler serviks sangat sulit ditentukan, baik secara sitologi maupun dengan kolposkopi sekalipun. Akurasi sitologi serviks untuk prediksi adanya kelainan glanduler hanya 50%.

Hal penting pada adenokarsinoma *insitu* adalah (1) program skrining kanker serviks tidak mempunyai pengaruh terhadap insiden adenokarsinoma invasif serviks, (2) AIS jarang ditemui, lebih sering terdiagnosis setelah dilakukan konisasi diagnostik serviks pada NIS 3, (3) Sitologi hanya dapat memprediksi 50% kelainan glanduler, (tidak ada gambaran khusus kolposkopi pada AIS), (4) penatalaksanaan konservatif hanya dilakukan pada wanita yang masih memerlukan reproduksi setelah diyakini dengan konisasi diagnosis bebas tumor pada tepi sayatan dan memungkinkan untuk melakukan *follow up* sitologi termasuk sampel yang akurat dari kanalis servikal.



Gambar 7. Bagan penatalaksanaan AGUS



Gambar 8. Bagan penatalaksanaan AIS

KESIMPULAN

Tes Pap masih merupakan sarana skrining yang mempunyai sensitivitas dan spesifisitas cukup tinggi untuk mendeteksi dini lesi pra kanker dan infeksi HPV

Hasil tes Pap abnormal tidak dapat dijadikan dasar diagnosis untuk suatu penatalaksanaan selanjutnya. Tindakan lanjut dari suatu Tes Pap abnormal adalah dengan pemeriksaan kolposkopi dan biopsi lesi dari serviks untuk pemeriksaan histopatologi, yang merupakan diagnostik pasti untuk penatalaksanaan definitif.

KEPUSTAKAAN

1. Sawaya GF, Berlin M., Epidemiology of Cervical Neoplasia. In : Robin S, Hoskin WJ. Eds. Cervical Cancer and Preinvasive Neoplasia. Philadelphia-New York : Lippincott-Raven, 1996 : 1-10.
2. Mitchell MF, Schottenfield D. The Natural History of the Abnormal Papanicolaou Smear. In : Rubin S, Hoskin WJ. Eds. Cervical Cancer and Preinvasive Neoplasia. Philadelphia-New York : Lippincott - Raven, 1996 : 103-11.
3. Miller A. Screening for Cervical Cancer. In : Rubin S, Hoskin WJ eds. Clinical Cancer and Preinvasive Neoplasia. Philadelphia-New York : Lippincott-Raven , 1996 : 13-25.
4. Sianturi MHR. Deteksi dan Penanganan Prakanker Genitalia Wanita. Jakarta : Balai Penerbit FKUI, 1995.
5. The Revised Bethesda System for Reporting Cervical Vaginal Cytologic Diagnoses : Report of the 1991 Bethesda Workshop. Acta Cytol 1992 ; 36 : 273-6.
6. Soepardiman HM. Terminologi Sitologi. Dalam : Sjamsudin S, Indarti J. Kolposkopi dan Neoplasia Intraepitel Serviks. edisi pertama. PPSKI, 2000 : 12-6.
7. Aziz MF. Natural History dari Infeksi HPV dan NIS. Dalam : Sjamsudin S, Indarti J. Kolposkopi dan Neoplasia Intraepitel Serviks. Edisi pertama. PPSKI, 2000 : 1-11.
8. Monsonogo J. Role of HPV testing in secondary and primary screening of cervical neoplasia. CME J Gynecol Oncol 2000 ; 5 : 64-8
9. Singer A. Management and therapeutic options of low grade SIL. CME J Gynecol Oncol 2000 ; 5 : 69-72.
10. Dexus S, Cararach M, Suris JC. Optimal management of high grade squamous intraepithelia lesion. CME J Gynecol Oncol 2000 ; 5 : 73-6.
11. Etherington IJ, Luesley DM. Treatment protocols for adenocarcinoma-in-situ. CME J Gynecol Oncol 2000 ; 5 : 77-80.