

PERBANDINGAN DWI-ADC VALUE MRI 3.0 TESLA BERDASARKAN TIPE HISTOPATOLOGI PADA PENDERITA KANKER SERVIKS UTERI PRETERAPI

Maya Fane Memah¹, Mirna Muis¹, Shofiyah Latief¹, Andi Alfian Zainuddin², Nur Amelia Bachtiar¹

1. *Departemen Radiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin;*

2. *Dep IKM & IKK, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin*

Korespondensi: Maya Fane Memah; e-mail: mayafane18@gmail.com

ABSTRAK

Kanker serviks menjadi kanker terbanyak keempat pada wanita di seluruh dunia. Saat ini, *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) sudah banyak digunakan untuk pemeriksaan kanker serviks. Salah satu sekuens modalitas MRI yang berperan dalam penilaian tumor adalah gambaran *Diffusion Weighted Image* (DWI) dan *Apparent Diffusion Coefficient* (ADC), yang dapat memberikan data yang meyakinkan untuk diagnosis kanker serviks dan pemilihan strategi terapi yang optimal. Penelitian ini bertujuan untuk menilai perbedaan DWI-ADC value MRI 3.0 Tesla berdasarkan tipe histopatologi kanker serviks uteri preterapi. Penelitian ini dilaksanakan di Departemen Radiologi RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dari Januari tahun 2021 sampai Desember tahun 2022. Penelitian ini adalah penelitian retrospektif dengan menggunakan seluruh data yang tersimpan pada workstation MRI. Analisis data statistik berupa analisis unvariat dan analisis bivariat dengan pengujian *t independent* dan analisis ROC. Sampel penelitian yang masuk kriteria inklusi sebanyak 31 sampel.

Berdasarkan hasil uji *t independent*, terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik pada DWI-ADC value berdasarkan tipe histopatologi kanker serviks *squamous cell carcinoma* (SCC) dan *adenocarcinoma* ($p < 0,001$). Rerata DWI-ADC value pada tipe histopatologi kanker serviks *adenocarcinoma* lebih tinggi ($1,104 \pm 0,213 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{detik}$) dibandingkan dengan *squamous cell carcinoma* ($0,669 \pm 0,117 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{detik}$).

Sebagai kesimpulan, terdapat perbedaan bermakna secara statistik pada DWI-ADC value berdasarkan tipe histopatologi kanker serviks. Nilai DWI-ADC pada tipe histopatologi *adenocarcinoma* lebih tinggi dibandingkan dengan SCC.

Kata kunci : MRI; DWI ADC Value; kanker serviks uteri; SCC; *Adenocarcinoma*

ABSTRACT

Cervical cancer is the fourth most common cancer in women worldwide. Currently, magnetic resonance imaging (MRI) has been widely used for screening of cervical cancer. One of the MRI sequences that plays a role in tumor assessment is Diffusion Weighted Image (DWI) and Apparent Diffusion Coefficient (ADC), which can provide reliable data for the diagnosis of cervical cancer and contribute in selection of optimal therapeutic strategies. This study aims to assess performance of DWI-ADC value on MRI 3.0 Tesla in differentiating histopathological type of cervical uterine cancer before treatment. This research was conducted at Department of Radiology at RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar from January 2021 to December 2022. This research is a retrospective study using images on the MRI workstation. Statistical data analysis includes univariate analysis and bivariate analysis with independent t test and ROC analysis. 31 samples were included in the inclusion criteria. Based on the results of independent t test, there was a statistically significant difference between DWI-ADC value of cervical squamous cell carcinoma (SCC) cancer and adenocarcinoma ($p < 0,001$). The mean DWI-ADC value for the histopathological type of cervical adenocarcinoma cancer was higher ($1,104 \pm 0,213 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$) compared to squamous cell carcinoma ($0,669 \pm 0,117 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$). In conclusion, there is a statistically significant difference in DWI-ADC value based on the histopathological type of cervical cancer. The DWI-ADC value for the histopathological type of adenocarcinoma was higher than that of SCC.

Keywords : MRI; DWI ADC Value; Cervical cancer; SCC; Adenocarcinoma.

PENDAHULUAN

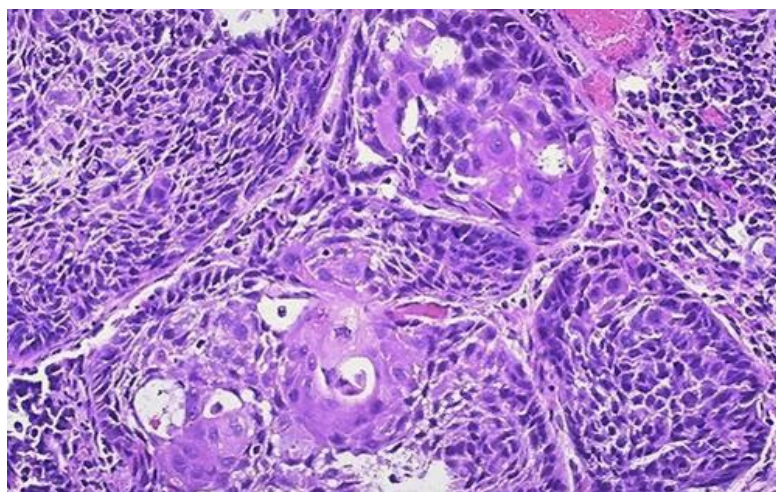
Kanker serviks menjadi kanker terbanyak keempat pada wanita di seluruh dunia.^{1, 2} Pelayanan kesehatan di negara yang lebih maju menggunakan modalitas pencitraan canggih seperti *Computed Tomography* (CT), *Magnetic Resonance Imaging* (MRI), dan *pemindaian Positron Emission Tomography* (PET), untuk mengarahkan keputusan penanganan kanker serviks.³⁻⁵ Penggunaan modalitas pencitraan dalam pemeriksaan kanker serviks terdapat variasi yang luas dan memberikan manfaat sangat berharga. Oleh karena itu, klasifikasi *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO), yang merupakan sistem stadium yang diakui secara internasional untuk kanker serviks, saat ini mengakui penggunaan metode pencitraan untuk penilaian kanker serviks.^{1, 6} Salah satu sekuens modalitas MRI yang berperan dalam penilaian tumor adalah gambaran *Diffusion Weighted Image* (DWI), dapat memberikan data yang meyakinkan untuk diagnosis kanker serviks dan pemilihan strategi terapi yang optimal. Kemampuan DWI memberikan perbedaan yang jelas jaringan normal dan jaringan tumor dengan sangat baik, intensitas sinyal yang kuat pada kanker serviks.^{1, 7} Luasnya selularitas jaringan dan adanya membran sel yang utuh membantu menentukan tahanan difusi molekul air pada jaringan tersebut. Difusi molekul air ini dapat dinilai secara kuantitatif melalui nilai *Apparent Diffusion Coefficient* (ADC value) yang merupakan bagian dari sekuens DWI. Pengukuran ADC value dapat menjadi sekuens yang berguna untuk diagnosis tumor dan memantau preterapi serta respon terapi untuk karsinoma serviks. DWI juga digunakan membedakan kelenjar getah bening jinak dari yang ganas.^{7, 8} Pencitraan MRI dengan menggunakan sekuens DWI termasuk ADC value dalam evaluasi nilai kuantitatif restriksi jaringan dapat berperan dalam berbagai aspek kanker serviks, yaitu diagnosis dan informasi terkait yang sangat berharga. Namun hal ini belum banyak diteliti khususnya di Indonesia. Berdasarkan uraian di atas maka kami bermaksud melakukan penelitian untuk mengetahui bagaimana perbandingan DWI-ADC value MRI 3.0 Tesla

berdasarkan tipe histopatologi pada penderita kanker serviks preterapi.

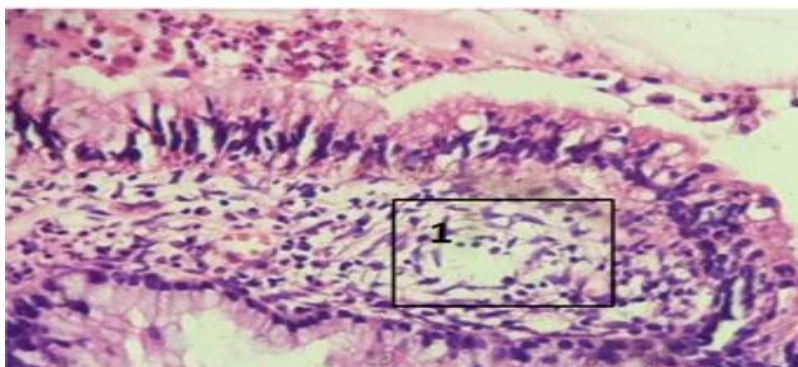
TINJAUAN PUSTAKA

Karakteristik patologis yang berbeda antara tipe histologi tumor ini berpengaruh dalam penanganan dan prognosis kanker serviks. Ada dua tipe histopatologi utama kanker serviks uteri yaitu *Squamous Cell Carcinoma* (SCC) dan *adenocarcinoma*. Sekitar 80% hingga 90% kanker serviks adalah SCC yang berkembang dari sel di ekto serviks, dan 10% hingga 20% adalah *adenocarcinoma* yang berkembang dari sel kelenjar penghasil lendir di endoserviks.⁹⁻¹¹ SCC cenderung lebih kompak dan padat, sedangkan *adenocarcinoma* lebih banyak struktur tubular seperti jaringan adeno. Struktur seperti tubular ini memiliki ruang antar sel yang besar yang mempengaruhi ADC value, hal ini juga yang berhasil diterapkan pada glioma. (9). Beberapa penelitian menunjukkan ADC value memiliki potensial klinis dalam membedakan klasifikasi FIGO pada kanker serviks stadium penyakit dan jenis histopatologis dan derajat diferensiasinya.⁹ Manfaat lain dari penentuan derajat diferensiasi adalah untuk menentukan jenis terapi yang akan diberikan.¹²

Hal yang dapat dipertimbangkan dalam pengukuran ADC value, jika pengukuran diukur dalam tumor yang sebagian besar nekrotik, bagaimanapun, itu dapat menyamakan selularitas tumor dalam jaringan. Oleh karena itu, beberapa penulis menyarankan untuk menggunakan ADC value minimum karena itu secara teoritis mencerminkan area tumor tertinggi selularitas. ADC value maksimum tidak dipertimbangkan dalam analisis karena umumnya mewakili area jaringan kistik atau nekrotik dan berkorelasi buruk dengan perilaku tumor.¹³ Selain itu hal yang perlu dipertimbangkan juga mengenai ukuran tumor, dalam penelitian Song et al,¹⁴ memaparkan hasil ADC value antara zona tumor ukuran kecil dan besar yang berbeda menunjukkan rata-rata ADC value tumor meningkat dimana dari nilai rendah pada zona sentral meningkat ke zona perifer tumor secara bertahap dan rentang ADC melebar secara bertahap.



Gambar 1. Histopatologi kanker serviks tipe SCC



Gambar 2. Histopatologi kanker serviks tipe Adenocarcinoma

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif menggunakan seluruh data yang tersimpan pada workstation MRI dan *Picture Archiving and Communication System* (PACS), yang bertujuan untuk mengetahui perbandingan DWI-ADC value MRI 3.0 Tesla berdasarkan tipe histopatologi kanker serviks uteri preterapi di Rumah Sakit Dokter Wahidin Sudirohusodo Makassar, yang dilakukan dari Januari tahun 2021 sampai Desember tahun 2022. Populasi penelitian adalah penderita kanker serviks yang telah menjalani pemeriksaan MRI pelvis 3.0 Tesla di bagian Radiologi RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar dan telah melakukan pemeriksaan laboratorium PA serta didiagnosis kanker serviks, dimana penderita tersebut belum dioperasi, radioterapi maupun kemoterapi. Besar sampel penelitian ini adalah 31 sampel dengan 22 sampel (71%) menunjukkan hasil histopatologi SCC, sedangkan 9 sampel (29%) menunjukkan hasil histopatologi adenocarcinoma. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling* yaitu semua penderita yang memenuhi kriteria penelitian dimasukkan dalam sampel penelitian sampai besar sampel yang diperlukan terpenuhi. Pengambilan sampel dilakukan secara konsekutif menggunakan rekam medis dan hasil pencitraan penderita yang tersimpan pada workstation MRI dan PACS di RS Wahidin Sudirohusodo. Sampel pada penelitian ini adalah yang memenuhi kriteria inklusi yaitu semua penderita dengan diagnosis klinik kanker serviks yang belum di operasi, radioterapi dan kemoterapi serta yang telah menjalani pemeriksaan MRI pelvis 3.0 Tesla. Dan kriteria eksklusi yaitu 1). Penderita dengan kanker serviks yang menjalani pemeriksaan MRI tapi hasil gambar yang tidak layak baca (banyak artefak) dan ; 2). Pemeriksaan MRI 3.0 Tesla dengan sekuens tidak lengkap dan hasil lab PA yang tidak lengkap. Definisi operasional dan kriteria objektif penelitian sebagai berikut: : 1) DWI (*Diffusion Weighted Image*) salah satu sekuens MRI yang memanfaatkan gerakan acak molekul air. Difusi molekul air ini dapat dinilai secara kuantitatif melalui nilai *Apparent Diffusion Coefficient* (ADC value). ADC value dihitung secara otomatis oleh software dan kemudian ditampilkan sebagai *mapping* parametrik yang mencerminkan nilai difusi molekul air melalui jaringan tersebut.¹⁵ Hasil MRI pelvis 3.0 Tesla diperoleh teridentifikasi massa serviks uteri, dengan penilaian berupa rerata (mean +/- SD); 2) Kanker serviks memiliki dua tipe histopatologi utama, yaitu: *squamous cell carcinoma*

(SCC) berkembang dari ekto serviks dan *adenocarcinoma* yang berkembang dari endoserviks. Tipe SCC terdiri dari sel-sel *squamous* menurut hasil PA. Tipe *adenocarcinoma* terdiri dari sel-sel adeno, menurut hasil PA. Penderita dengan hasil PA, dikelompokkan menjadi SCC dan *Adenocarcinoma*. 3) Pada MRI area nekrosis pada tumor digambarkan sebagai area yang hiperintens di T2WI dan hipointens di T1WI dengan atau tanpa *ring enhancement*, dengan intensitas cairan pada STIR dan pola *nonrestricted diffusion* DWI-ADC, area nekrosis ADC value yang lebih tinggi dari ADC value jaringan tumor sekitar lebih rendah.^{16,17} Dikelompokkan menjadi, ada dan tidak ada. Untuk ukuran tumor merupakan ukuran terbesar tumor pada saat menjalani pemeriksaan dengan MRI 3.0 Tesla dan dikelompokkan menjadi ukuran ≤ 4 cm dan > 4 cm.

Pemeriksaan dilakukan dengan terlebih dahulu melakukan pendataan penderita yang memenuhi kriteria penelitian. Peneliti menggunakan data yang sudah ada, dimana peneliti menggunakan data klinis baik poli dan perawatan melalui rekam medis, data hasil laboratorium PA dan eksperti MRI pelvis 3.0 Tesla. Penderita yang memenuhi kriteria inklusi, kemudian dilihat data pencitraan dari workstation MRI 3.0 Tesla dan sistem PACS RS. Pada workstation MRI 3.0 Tesla, identifikasi lokasi massa dibidang aksial, koronal dan sagital. Gambar konvensional diperoleh termasuk gambar T1WI dan gambar T2WI, dengan ketebalan 3–4 mm, celah gap 1 mm, field of view (FOV) 250 mm dan flip angle 90°. Gambar DWI diperoleh pada bidang aksial sebelum pemberian kontras, ketebalan irisan 3-4 mm, gap 1 mm, FOV 250 mm. Gradien sensitisasi difusi DWI diterapkan pada ketiga bidang ortogonal (X, Y, Z) menggunakan nilai b (1500 s/mm²). ADC value massa serviks dihitung secara otomatis oleh software MRI. Ditentukan retriksi jaringan melalui gambaran DWI yang sejalan dengan ADC, kemudian dilihat gambar ADC mapping dan dilakukan penentuan region of interest (ROI), kemudian terlihat ADC value. Nilai ADC value diperoleh otomatis dari software MRI dengan menentukan ROI yang diidentifikasi dari mapping DWI dan ADC. Penentuan ROI mencakup sebanyak mungkin dari wilayah jaringan patologis di semua mapping yang ada, kemudian dapatkan nilai rata-rata ADC value. Hasil pengukuran DWI-ADC value pada MRI dibandingkan dengan hasil pemeriksaan patologis. Hasil penelitian dicatat dalam lembaran format penelitian kemudian dilakukan analisis data dan hasilnya disajikan dalam bentuk tabel.

HASIL

Penelitian perbandingan DWI-ADC value MRI 3.0 Tesla berdasarkan tipe histopatologi pada penderita kanker serviks uteri preterapi ini dilakukan di Instalasi

Radiologi Rumah Sakit Dokter Wahidin Sudirohusodo Makassar. Sampel penelitian sebanyak 31 orang. Distribusi sampel berdasarkan tipe histopatologi, nekrosis, ukuran tumor dan DWI-ADC value yang ditampilkan pada Tabel 1

Tabel 1. Distribusi sampel berdasarkan tipe histopatologi, nekrosis tumor, ukuran tumor dan DWI-ADC value.

Karakteristik	N = 31	%
Tipe histopatologi		
<i>Squamous Cell Carcinoma</i> (SCC)	22	71
<i>Adenocarcinoma</i>	9	29
Nekrosis tumor		
Ada	7	22,6
Tidak ada	24	77,4
Ukuran tumor		
≤ 4 cm	4	12,9
> 4 cm	27	87,1
Ukuran tumor (cm)	6,1 ± 1,72 (2,41 - 9,5)	
DWI-ADC value (10⁻³ mm²/detik)	0,796 ± 0,249 (0,407-1,491)	

Berdasarkan tipe histopatologi, 22 orang (71%) menunjukkan hasil histopatologi SCC, sedangkan 9 orang (29%) menunjukkan hasil histopatologi adenocarcinoma. Berdasarkan ada atau tidaknya nekrosis pada tumor, didapatkan 7 orang (22,6%) menunjukkan adanya nekrosis pada tumor, sedangkan 24 orang (77,4%) tidak menunjukkan adanya nekrosis pada tumor. Berdasarkan ukuran tumor dalam cm, 4 orang (12,9%) menunjukkan ukuran tumor ≤ 4 cm, sedangkan 27 orang (87,1%) menunjukkan ukuran tumor > 4 cm. Rerata tumor berukuran 6,1 cm dengan ukuran minimum +/- 2,4 cm dan ukuran maksimum +/- 9,5 cm. Berdasarkan DWI-ADC value, rerata tumor menunjukkan DWI-ADC value sebesar 0,796 x 10⁻³ mm²/detik dengan nilai minimum +/- 0,407 dan nilai maksimum +/- 1,491 x 10⁻³ mm²/detik.

Analisis statistik variabel penelitian

Uji normalitas dalam penelitian ini digunakan untuk mengetahui apakah data berdistribusi normal. Uji yang digunakan yaitu dengan Saphiro Wiilks. Dikarenakan sampel yang digunakan tergolong kecil (kurang dari 50 sampel). Kriteria pengujian menyebutkan apabila nilai signifikansi > level of significant alpha 5% atau 0,05, maka dinyatakan data mengikuti distribusi normal. Pada penelitian ini didapatkan data mengikuti distribusi normal, dengan signifikansi 0.949. Dengan demikian analisis statistik yang digunakan pada penelitian ini adalah independent T-test. Pada uji T independent kriteria pengujian menyebutkan apabila nilai signifikansi uji T < level of significance (alpha=5% atau 0,05), maka dapat dinyatakan adanya perbedaan yang signifikan. Dilakukan pengujian antara ADC value dengan tipe histopatologi kanker serviks. Hasil pengujian ditampilkan pada tabel 2

Tabel 2. Perbandingan DWI-ADC value berdasarkan tipe histopatologi kanker seviks

Tipe histopatologi	DWI-ADC value (x 10 ⁻³ mm ² /detik)	nilai P
SCC	0,669 ± 1,1704	<0,001*
<i>Adenocarcinoma</i>	1,104 ± 0,213	

Berdasarkan tabel 2, didapatkan bahwa tumor dengan histopatologi SCC menunjukkan rerata DWI-ADC value 0,669 ± 1,1704 x 10⁻³ mm²/detik dan pada tumor dengan histopatologi adenocarcinoma menunjukkan rerata DWI-ADC value 1,104 ± 0,213 x 10⁻³ mm²/detik. Berdasarkan analisa uji T-independent, ditemukan hasil

yang bermakna secara statistik antara DWI-ADC value dengan tipe histopatologi kanker serviks (P<0.001).

Dilakukan pengujian antara DWI-ADC value dengan kategori nekrosis tumor dan ukuran tumor. Hasil pengujian ditampilkan pada tabel 3.

Tabel 3. Perbandingan DWI-ADC *value* berdasarkan nekrosis dan ukuran tumor

Variabel	DWI-ADC <i>value</i> (x 10 ⁻³ mm ² /detik)	nilai P
Nekrosis		
Ada	0,818 ± 0,222	0,288
Tidak ada	0,718 ± 0,333	
Ukuran tumor		
≤ 4 cm	0,681 ± 0,105	0,332
> 4 cm	0,812 ± 0,260	

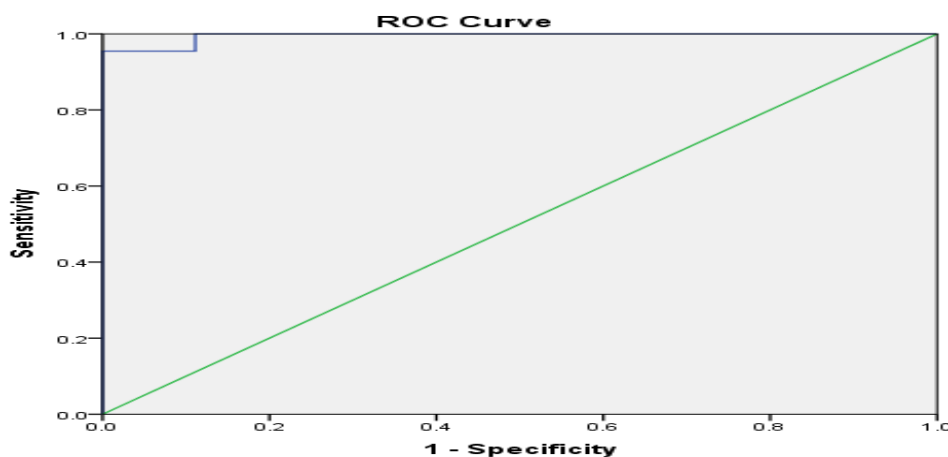
Berdasarkan tabel 3, didapatkan bahwa tumor berukuran ≤ 4 cm menunjukkan rerata DWI-ADC *value* 0,681 ± 0,105 x 10⁻³ mm²/detik dan tumor berukuran > 4 cm menunjukkan rerata DWI-ADC *value* 0,812 ± 0,260 x 10⁻³ mm²/detik. Berdasarkan analisa uji T independent, tidak ditemukan perbedaan yang bermakna secara statistik antara ukuran tumor dengan DWI-ADC *value* (p=0,332). Berdasarkan analisa uji T independent, tidak ditemukan perbedaan yang bermakna secara statistik DWI-ADC *value* antara stadium FIGO dengan (p=0,357). Didapatkan bahwa tumor dengan nekrosis menunjukkan rerata DWI-ADC *value* ± 0,222 x 10⁻³ mm²/detik, sedangkan tumor yang tidak memiliki nekrosis menunjukkan rerata DWI-ADC *value* 0,718 ± 0,333 x 10⁻³ mm²/detik. Berdasarkan analisa uji T independent, tidak ditemukan perbedaan yang bermakna secara statistik antara tumor nekrosis dengan DWI-ADC *value* (p=0,288).

Uji Receiver Operating Characteristic (ROC)

Pengujian Kurva ROC dalam penelitian ini digunakan sebagai uji plot sensitivitas dan spesifisitas yang efektif untuk mengevaluasi kualitas atau kinerja tes diagnostik, yang banyak digunakan dalam radiologi untuk mengevaluasi kinerja banyak tes radiologi. Dalam sebagian besar aplikasi nyata, sampel data akan menghasilkan satu titik di ruang ROC untuk setiap pilihan batas diskriminasi. Hasil yang sempurna adalah titik (0, 1) yang menunjukkan 0% untuk positif palsu dan 100% untuk positif benar. Untuk memprediksi pada umumnya menggunakan area under the curve (AUC). Semakin dekat AUC ke 1, maka semakin baik kinerja diagnostik keseluruhan tes. Sebuah alat diagnostik dengan nilai AUC 0.9-1 dianggap merupakan prediktor yang sangat baik, 0.81-0.9 diklasifikasikan baik, 0.71-0.8 diklasifikasikan cukup, 0.61-0.7 diklasifikasikan lemah dan ≤ 0.6 diklasifikasikan buruk. Hasil pengujian ROC curve untuk penilaian ADC *value* dalam memprediksi tipe histopatologi kanker serviks ditampilkan pada tabel 4.

Tabel 4. Hasil pengujian ROC curve penilaian DWI-ADC *value* dalam memprediksi tipe histopatologi kanker serviks

Variabel	Nilai AUC	Cut-off point (x10 ⁻³ mm ² /detik)	Sensitivitas %	Spesifisitas %	P
DWI-ADC <i>value</i>	0,995	0,888	95,5	88,9	<0,001



Gambar 3. ROC curve dari penilaian DWI-ADC *value* dalam memprediksi tipe histopatologi kanker serviks

Diagram ROC menunjukkan hubungan antara sensitivitas dan spesifisitas pada berbagai tingkat keputusan untuk menentukan karakteristik diagnostik dari DWI-ADC *value* untuk memprediksi tipe histopatologi kanker serviks. Tampilan kurva ROC menunjukkan

karakteristik diagnostik yang sangat baik dari DWI-ADC *value*. Area dibawah kurva sebesar 0,995 yang menunjukkan signifikansi yang tinggi (p<0,001) dan standard deviasi 95% yang sempit. Nilai AUC dari DWI-ADC *value* bernilai > 0,6, menunjukkan bahwa kinerja

diagnostik DWI-ADC value terbukti akurat dalam memprediksi tipe histopatologi kanker serviks. Tingkat sensitivitas dan spesifisitas tertinggi didapatkan pada nilai cut-off sebesar $0,883 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{detik}$ dengan sensitivitas 95,5% dan spesifisitas 88,9%.

PEMBAHASAN

Penelitian dilakukan pada 31 subjek (22 subjek menunjukkan SCC, sedangkan 9 subjek menunjukkan *adenocarcinoma*), dengan desain cross sectional untuk mengetahui perbandingan DWI-ADC value MRI 3.0 Tesla berdasarkan tipe histopatologi penderita kanker serviks uteri preterapi. Pada Tabel.1 menunjukkan distribusi sampel berdasarkan tipe histopatologi, nekrosis, ukuran tumor dan DWI-ADC value.

Berdasarkan tipe histopatologi, 22 orang (71%) menunjukkan hasil histopatologi SCC, sedangkan 9 orang (29%) menunjukkan hasil histopatologi *adenocarcinoma*. Insidensi ini sesuai dengan beberapa penelitian sebelumnya yang menyatakan sebagian besar penderita kanker serviks dengan SCC mendominasi dibandingkan *adenocarcinoma*, sekitar 80% hingga 90% kanker serviks adalah SCC yang berkembang dari sel di ekto serviks, dan 10% hingga 20% adalah *adenocarcinoma* yang berkembang dari sel kelenjar penghasil mukus di endoserviks.⁹⁻¹¹

Berdasarkan ada atau tidaknya nekrosis pada tumor, didapatkan 7 orang (22,6%) menunjukkan adanya nekrosis pada tumor, sedangkan 24 orang (77,4%) tidak menunjukkan adanya nekrosis pada tumor. Nekrosis tumor jarang terjadi pada kanker serviks, dan umumnya ditemukan pada ukuran tumor yang besar, atau pasca radiasi. Nekrosis tumor menjadi variabel perancu pada penelitian ini, berasal dari fakta bahwa banyak faktor selain sel lesi selularitas mempengaruhi ADC value, yaitu seperti komposisi lokasi matriks tumor, adanya nekrosis, dan protokol pencitraan MRI yang berbeda untuk pencitraan DWI-ADC.¹³ Pada penelitian ini lokasi matriks tumornya jelas yaitu pada stroma serviks, dimana massa tumor yang dinilai adalah tumor primer pada semua sampel penelitian. Protokol penelitian juga dilakukan seragam untuk semua sampel penelitian yaitu hasil pemeriksaan MRI 3.0 Tesla dengan vendor, ketebalan, celah gap, FOV, *flip angle* dan *b value* 1500, yang seragam diterapkan untuk semua sampel. Faktor yang lain yang mempengaruhi DWI-ADC value yang tidak sama untuk setiap sampel adalah nekrosis tumor. Nekrosis juga pada beberapa penelitian berhubungan dengan ukuran tumor.^{13, 18, 19} Nekrosis adalah kematian sel yang tidak terkontrol, terjadi karena kondisi lingkungan yang ekstrim seperti perubahan pH ekstrim, kehilangan energi atau ketidakseimbangan ion, dapat terjadi karena infeksi, inflamasi, ataupun iskemia. Nekrosis ditandai dengan deformasi membran, penggembungan selular, kerusakan organel, dan pelepasan enzim lisosomal yang menyerang sel.²⁰ Nekrosis tumor jarang terjadi pada kanker serviks, dan umumnya ditemukan pada ukuran tumor yang besar, atau pasca radiasi.²¹

Pada penelitian ini dilihat juga variabel perancu mengenai ukuran tumor yang dianggap berpengaruh pada penilaian DWI-ADC value. Dimana pada penelitian Song et al,¹⁴ ukuran tumor berpengaruh pada area penilaian ADC value dengan melihat zona tumor yang diukur. Rata-rata ADC value meningkat dari zona sentral ke zona perifer

tumor zona sentral tumor, sehingga rentang ADC value cenderung melebar pada ukuran tumor yang lebih besar. Pada penelitian ini dilakukan penilaian ADC value dengan mengambil nilai minimum ROI dari area tumor yang mengalami restriksi difusi, dengan melihat juga rata-rata ADC value tumor didapatkan rentang yang minimal sehingga dapat diabaikan, dengan merujuk juga pada penelitian lain,^{13, 18, 19} dalam mengukur ADC value dengan mengambil nilai minimum. Pada penelitian ini, berdasarkan ukuran tumor dalam cm, 4 orang (12,9%) menunjukkan ukuran tumor ≤ 4 cm, sedangkan 27 orang (87,1%) menunjukkan ukuran tumor > 4 cm. Rerata tumor berukuran 6,1 cm dengan ukuran minimum $\pm 2,4$ cm dan ukuran maksimum $\pm 9,5$ cm. Insidensi serupa dilaporkan oleh Cho et al yang melakukan penelitian terhadap 312 pasien dengan kanker serviks. Didapatkan insidensi pasien dengan tumor > 4 cm mencapai 158 orang (50,6%), lebih tinggi dibandingkan pasien dengan tumor < 2 cm. Walaupun pada penelitian ini dikemukakan bahwa ukuran tumor bukan merupakan faktor yang signifikan dalam menentukan prognosis pasien. Hal ini berhubungan dengan gejala klinik yang dapat dirasakan penderita kanker serviks, dimana pembesaran tumor dengan ukuran > 4 cm, biasanya sudah mulai dirasakan oleh penderita, selain gejala-gejala lain yang menyertai. Gejala-gejala klinik ini yang akan mendorong penderita untuk periksa ke senter kesehatan, baru kemudian dilakukan pemeriksaan lanjutan untuk menentukan penanganan penderita kanker serviks yang sesuai. Sedangkan, berdasarkan DWI-ADC value, rerata tumor menunjukkan DWI-ADC value sebesar $0,796 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{detik}$ dengan nilai minimum $\pm 0,407$ dan nilai maksimum $\pm 1,491 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{detik}$.

Berdasarkan tabel 2, didapatkan bahwa tumor dengan histopatologi SCC menunjukkan rerata DWI-ADC value yang lebih rendah, yaitu $0,669 \pm 0,117 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{detik}$ dan pada tumor dengan histopatologi *adenocarcinoma* menunjukkan rerata DWI-ADC value yang lebih tinggi, $1,104 \pm 0,213 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{detik}$. Berdasarkan analisa uji *T independent*, ditemukan perbedaan yang bermakna secara statistik antara DWI-ADC value dengan tipe histopatologi kanker serviks ($P < 0,001$). Hasil yang serupa ditunjukkan oleh Hasan et al,⁹ dimana SCC menunjukkan DWI-ADC value yang lebih rendah, yaitu $0,88 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{detik}$ dibandingkan *adenocarcinoma*, yaitu $0,91 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{detik}$.⁹ Liu et al²² juga mengemukakan temuan yang serupa dengan ADC value pada SCC sebesar $0,85 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{detik}$ dan *adenocarcinoma* menunjukkan ADC value yang lebih tinggi, yaitu $0,98 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{detik}$.^{9, 22}

Temuan ini dapat disebabkan oleh sifat sel SCC cenderung lebih kompak dan padat, sedangkan *adenocarcinoma* lebih banyak struktur tubular seperti jaringan *adenocarcinoma*. ADC merupakan perhitungan kuantitatif untuk karakterisasi sifat difusi pada jaringan, yang terkait komponen ekstraseluler dan intraseluler. Peningkatan selularitas akan menyebabkan restriksi difusi air, sedangkan area dengan selularitas rendah akan menyebabkan berkurangnya restriksi difusi. Struktur tubular seperti *adenocarcinoma* ini memiliki ruang antar sel yang besar sehingga dapat meningkatkan ADC value. Liu et al juga mengemukakan temuan yang serupa dengan ADC value pada SCC sebesar $0,85 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{detik}$ dan *adenocarcinoma* menunjukkan ADC value yang lebih

tinggi, yaitu $0,98 \times 10^{-3}$ mm/detik.^{9,22} Pada penelitian Mohammed et al,²³ melakukan studi dimana terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik ($p < 0,001$) mengenai nilai ADC value antara kelompok kontrol dan penderita kanker serviks. Keakuratan diagnostik ADC value dalam membedakan penderita kanker serviks dan kontrol dalam menentukan *cut-off* terbaik, yaitu $1,10 \times 10^{-3}$ mm²/det adalah 99,5%, dengan sensitivitas 96,6% dan spesifisitas 96,9%. Dari penelitian-penelitian sebelumnya beserta informasi tentang manfaat sekuen DWI-ADC pada MRI dari hasil penelitian ini yang meneliti tentang perbedaan DWI-ADC value berdasarkan tipe histopatologi mengeksplorasi sekuen DWI-ADC value memiliki kemampuan potensial untuk membedakan antara jenis histologis kanker serviks uteri.

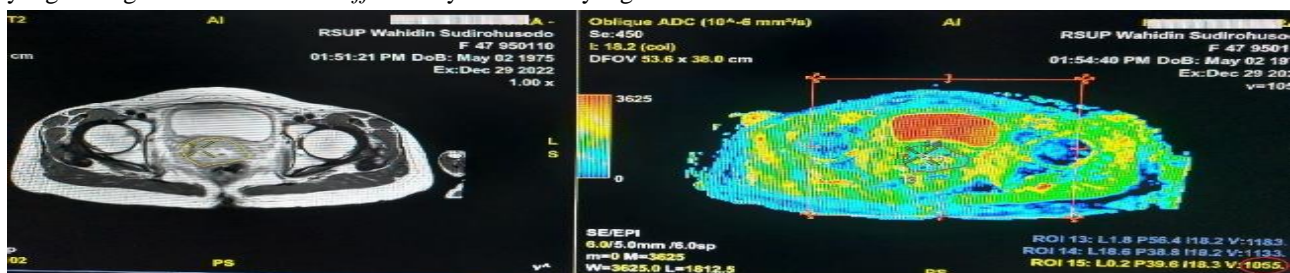
Berdasarkan tabel 3, tidak didapatkan perbedaan yang bermakna secara statistik antara ukuran tumor dan tumor nekrosis dengan DWI-ADC value. Namun kembali pada prinsip dasar ADC, dimana nilai ADC dipengaruhi oleh sifat selularitas sel, sedangkan klasifikasi mengacu pada perluasan tumor ke organ sekitar. Ukuran tumor juga tidak terlalu berpengaruh dalam penilaian ADC karena tidak terkait dengan selularitas sel tumor. Area nekrosis dapat berpengaruh terhadap DWI-ADC value karena adanya penurunan selularitas tumor sehingga meningkatkan difusi air, namun umumnya area nekrosis ditemukan hanya pada sebagian kecil tumor dibandingkan dengan ukuran tumor yang besar sehingga apabila diambil DWI-ADC value rata-rata, DWI-ADC value pada area nekrosis tersebut menjadi tidak signifikan. Pada MRI area nekrosis pada tumor digambarkan sebagai area yang hiperintens di T2WI dan hipointens di T1WI dengan atau tanpa *ring enhancement*, dengan intensitas cairan pada STIR dan pola *nonrestricted diffusion* DWI-ADC, area nekrosis ADC value yang lebih tinggi dari ADC value jaringan tumor sekitar lebih rendah.^{16,17} Pada penelitian ini tumor dengan nekrosis menunjukkan rerata DWI-ADC value yang lebih tinggi, yaitu $0,818 \pm 0,222 \times 10^{-3}$ mm²/detik dibandingkan tumor yang tidak memiliki nekrosis, yaitu $0,718 \pm 0,333 \times 10^{-3}$ mm²/detik, walaupun hasil perbedaan ini tidak bermakna secara signifikan.^{9,22} Pada tabel 3 pada penelitian ini tidak terdapat perbedaan signifikan secara statistik pada DWI-ADC value tumor berdasarkan ada tidaknya nekrosis tumor dengan nilai p 0,332 dan berdasarkan ukuran tumor dengan nilai p 0,288. Hal ini kemungkinan disebabkan hasil DWI-ADC value yang diambil pada penelitian ini adalah nilai minimum dari area ROI yang diterapkan pada tumor, dimana pengukuran ADC value pada penelitian ini terfokus pada area tumor yang mengalami *restricted diffusion* yaitu area yang

hiperintens di DWI dan hipointens di ADC. Dalam literatur dikatakan bahwa ukuran tumor yang lebih besar cenderung memiliki nekrosis,¹³ sedangkan area nekrosis tumor sesuai literatur dikatakan adalah merupakan area *non-restricted diffusion*.

Pada penelitian ini dilakukan juga uji ROC (Tabel. 4 dan Gambar. 3) untuk menunjukkan akurasi dari DWI-ADC value untuk memprediksi tipe histopatologi kanker serviks. Didapatkan area dibawah kurva sebesar 0,995 yang menunjukkan signifikansi yang tinggi ($p < 0,001$) dan standar deviasi 95% yang sempit. Nilai AUC dari DWI-ADC value bernilai $> 0,6$, menunjukkan bahwa kinerja diagnostik DWI-ADC value terbukti akurat dalam memprediksi tipe histopatologi kanker serviks. Tingkat sensitivitas dan spesifisitas tertinggi didapatkan pada nilai *cut-off* sebesar $0,883 \times 10^{-3}$ mm²/detik dengan sensitivitas 95,5% dan spesifisitas 88,9%. Temuan ini dapat disebabkan oleh sifat sel SCC cenderung lebih kompak dan padat, sedangkan *adenocarcinoma* lebih banyak struktur tubular. Pada penelitian Mohammed et al, 2019,²³ melakukan studi dimana terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik ($p < 0,001$) mengenai ADC value antara kelompok kontrol dan penderita kanker serviks. Keakuratan diagnostik ADC value dalam membedakan penderita kanker serviks dan kontrol dalam menentukan *cut-off* terbaik, yaitu $1,10 \times 10^{-3}$ mm²/det adalah 99,5%, dengan sensitivitas 96,6% dan spesifisitas 96,9%. Hal ini menunjukkan hasil penelitian dengan kesimpulan yang sama dengan penelitian ini.

Penelitian ini memiliki beberapa limitasi, yaitu:

- Pada penelitian ini tidak dilakukan penilaian DWI-ADC value terhadap derajat diferensiasi sel tumor, karena data hasil PA yang terkumpul sebagian besar hanya memberikan keterangan tipe histopatologiknya tanpa disertai derajat diferensiasi dari tumor serviks uteri.
- Jumlah sampel yang terbatas mungkin tidak dapat secara adekuat merepresentasikan keterkaitan DWI-ADC value dengan ukuran tumor, stadium FIGO dan nekrosis tumor.
- Banyaknya sampel yang dieksklusi, karena terkait sekuens MRI yang akan dinilai yaitu sekuens DWI-ADC tidak lengkap ditampilkan pada file MRI pasien. Belum adanya SOP yang baku dalam pemeriksaan MRI pada tumor serviks uteri sehingga sekuen dan potongan yang diambil tidak lengkap.



Gambar 4. Perempuan 48 tahun, teridentifikasi massa serviks pada MRI pelvis dengan gambaran massa isointens di T2WI axial dan DWI ADC mapping terdapat daerah *restricted diffusion* dengan value terendah 1055×10^{-6} mm²/s ($1,055 \times 10^{-3}$ mm²/s) pada ROI daerah terestriksi. Terkonfirmasi dengan hasil histopatologi sebagai *adenocarcinoma*



Gambar 5. Perempuan 47 tahun, teridentifikasi massa serviks pada MRI pelvis dengan gambaran massa isointens di T2WI axial dan DWI ADC terdapat daerah *restricted diffusion* dengan ADC value terendah $711 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($0,711 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) pada ROI daerah terestriksi. Terkonfirmasi dengan hasil histopatologi sebagai *squamous cell carcinoma*.

SIMPULAN DAN SARAN

simpulan

Terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik pada DWI-ADC *value* berdasarkan tipe histopatologi kanker serviks *squamous cell carcinoma* dengan *adenocarcinoma* ($p < 0,001$) Rerata DWI-ADC *value* pada tipe histopatologi kanker serviks *adenocarcinoma* lebih tinggi ($1,104 \pm 0,213 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{detik}$) dibandingkan dengan *squamous cell carcinoma* ($0,669 \pm 0,117 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{detik}$). Tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik pada DWI-ADC *value* berdasarkan nekrosis tumor maupun ukuran tumor. Sekuen DWI-ADC *value* memiliki kemampuan potensial untuk membedakan antara jenis histologis kanker serviks uteri

Saran

1. Dapat dilakukan penelitian lebih lanjut terkait DWI-ADC *value* dengan tipe histopatologi tumor, ukuran tumor dan nekrosis tumor dengan jumlah sampel yang lebih banyak dan beragam.
2. Dapat dilakukan penelitian terkait penggunaan DWI-ADC *value* tumor serviks uteri dalam menilai efektivitas terapi untuk pemantauan perkembangan tumor serviks paska terapi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Salib MY, Russell JHB, Stewart VR, Sudderuddin SA, Barwick TD, Rockall AG, Bharwani N. FIGO Staging Classification for Cervical Cancer: Added Benefits of Imaging. *RSNA*. 2018;40(6):1823–182. Published Online: Sep 18 2020. <https://doi.org/10.1148/rg.2020200013>
2. WHO Cervical Cancer: Early Diagnosis and Screening. 2020. [cited March, 20th 2022]. Available from:

<https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/cervical-cancer/en/>

3. Pang SS, Murphy M, Markham MJ. Current Management of Locally Advanced and Metastatic Cervical Cancer in the United States. *An American Society of Clinical Oncology Journal. International Cancer Corps. ASCO International*. 2022. Vol 18. <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/OP.21.00795>
4. Park JJ, Kim CK, Park SY, Park BK. Parametrial invasion in cervical cancer: Fused T2-weighted imaging and high b value diffusion weighted imaging with background body signal suppression at 3T. *Radiology*. 2015;274: 734-741.
- 5.
6. Perspective In Cervical Cancer. (2021). A Primer on Cervical Cancer and Current Standards of Care. *AJMC. American Journal of Managed Care*. Diakses pada 20 Maret 2022 pada: https://cdn.sanity.io/files/0vv8m0c6/ajmc/519461b4f825560f9c6608081531dfabea0b16db.pdf/AJV0256_Immunotherapy_CervicalCancer_Perspectives_Article%201.pdf
7. Abd elsalam SM, Mokhtar O, Adel L, Hassan R, Ibraheim M, Kamal A. 2020. Impact of diffusion weighted magnetic resonance imaging in diagnosis of cervical cancer. *Egypt J Radiol Nucl Med* 51, 23, 2020. <https://doi.org/10.1186/s43055-020-0144-2> <https://ejrnm.springeropen.com/articles/10.1186/s43055-020-0144-2>
8. Fujii S, Iwata N, Inoue C, Mukuda N, Fukunaga T, Ogawa T. Volume Measurement by Diffusion-Weighted Imaging in Cervical Cancer. *Yonago Acta Med*. 2017; Jun; 60(2): 113–118
9. Chen YB, Hu CM, Chen GL, Hu D, Liao J. Staging of uterine cervical carcinoma: Whole body diffusion weighted magnetic resonance imaging. *Abdom Imaging* 36, 2011; 619-626.
10. Hasan DI, Enaba MM, Abd El-Rahman AM, El-

- Shazely S. Apparent diffusion coefficient value in evaluating types, stages and histologic grading of cancer cervix. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 46, 2015;781–789
11. Lee YY, Choi CH, Kim TJ, et al. A comparison of pure adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix after radical hysterectomy in stage IB-IIA. *Gynecol Oncol* 2011; 120:439.
 12. Tian T, Gong X, Gao X, et al. Comparison of survival outcomes of locally advanced cervical cancer by histopathological types in the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database: a propensity score matching study. *Infect Agent Cancer* 2020; 15:33.
 13. Pirog E C. Cervical Adenocarcinoma: Diagnosis of Human Papillomavirus – Positive and Human Papillomavirus–Negative Tumors. *Artikel*. 2017; 141 : 1653-1667.
 14. Ty K. Subhawong, MD et al. Diffusion-weighted MR Imaging for Characterizing Musculoskeletal Lesions. *RadioGraphics*;2014; 34:1163–1177
 15. Song Y, Shang H, Ma Y, et al. Can conventional DWI accurately assess the size of endometrial cancer?. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45(4):1132-1140. doi:10.1007/s00261-019-02220-y
 16. Mebis W, et al. Correlation Between Apparent Diffusion Coefficient Value on MRI and Histopathologic WHO Grades of Neuroendocrine Tumors. *Journal of the Belgian Society of Radiology*. 2020; 104(1): 7, 1–9. DOI: <https://doi.org/10.5334/jbsr.1925>
 17. Bera K, Braman N, Gupta A, Velcheti V, Madabhushi A. Predicting cancer outcomes with radiomics and artificial intelligence in radiology. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19:132–46. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00560-7>.
 18. Carmelo M, Rodolfo B, Alberto B, Antonio B, Federico B, Marco C, Damiano C, Pietro C, Riccardo De R, Francesco G, Raffaele N, Paola S, Antonio B, Roberto G, Domenico A. Diffusion-Weighted Imaging in Oncology: An Update. *Cancers (Basel)*. 2020 Jun; 12(6): 1493. Published online 2020 Jun 8. doi: 10.3390/cancers12061493
 19. Suk Hee Heo, Sang Soo Shin, Jin Woong Kim, Hyo Soon Lim, Yong Yeon Jeong, Woo Dae Kang, Seok Mo Kim, Heoung Keun Kang. Pre-Treatment Diffusion-Weighted MR Imaging for Predicting Tumor Recurrence in Uterine Cervical Cancer Treated with Concurrent Chemoradiation: Value of Histogram Analysis of Apparent Diffusion Coefficients. *Korean J Radiol* 2013;14(4):616-625. <http://dx.doi.org/10.3348/kjr.2013.14.4.616>. pISSN 1229-6929 · eISSN 2005-8330
 20. Di Giovanni S. E., Gui M B, Giuliani, P. P. Grimaldi, A. L., Valentini, L. Bonomo; Roma/IT. Mean ADC values in locally advanced cervical cancer before and after the middle neoadjuvant chemo-radiotherapy treatment: our experience. *European Society of Radiology*. 2016.10.1594/ecr2016/C-1226
 21. Malicki J. Medical physics in radiotherapy: The importance of preserving clinical responsibilities and expanding the profession’s role in research, education, and quality control. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2015;20(3):161–9. doi:10.1016/j.rpor.2015.01.001.
 22. Mahajan MS, Digamber NS, Sharma R. Technetium-99m-methylene Diphosphonate Uptake in Hepatic Necrosis Secondary to Respiratory Failure. *World J Nucl Med*. 2013 Sep;12(3):116-9. doi: 10.4103/1450-1147.136736. PMID: 25165422; PMCID: PMC4145152.
 23. Liu Y, Bai R, Sun H, Liu H, Wang D. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of uterine cervical cancer. *J Comput Assist Tomogr*. 2009;33(6):858-862. doi:10.1097/RCT.0b013e31819e93af
 24. Mohammed S, Mayur V, Sanaz J, Sherif B. E, Silvana de Castro, Priya B. Cervical Cancer: 2018 Revised International Federation of Gynecology and Obstetrics Staging System and the Role of Imaging. *American Journal of Roentgenology*. 2020 214:5, 1182-1195