

Nama : Siti Nurhabibah

NRP : 1810211126

Tugas PA blok RPS Lab B1

ADENOKARSINOMA ENDOMETRIUM

Apa itu adenokarsinoma endometrium ?

Karsinoma endometrium adalah tumor ganas epitel primer di endometrium, umumnya dengan diferensiasi glandular dan berpotensi mengenai miometrium. Kebanyakan kasus karsinoma endometrium sering dihubungkan dengan endometrium terpapar stimulasi estrogen secara kronis.¹ Karsinoma endometrium sering memperlihatkan beragam jenis diferensiasi, termasuk diferensiasi musinosa, tubal (bersilia), dan gepeng (kadang-kadang adenoskuamosa) di epitel neoplastiknya. Tumor ini berasal dari mukosa, kemudian menyebar ke miometrium dan masuk ke rongga vaskuler, disertai metastasis ke kelenjar getah bening regional (Effendi *et al.*, 2014)

Apa sih penyebabnya?

Penyebab karsinoma endometrium belum diketahui secara pasti namun umumnya disebabkan oleh pemasangan estrogen pada endometrium tanpa halangan periodic dari progesteron. Peningkatan kadar estrogen memainkan peran dominan, estrogen diketahui membantu menstimulasi penebalan dari dinding uterus. Terjadinya kanker ini diduga karena adanya rangsangan estrogen terus menerus. Kebanyakan sel kanker endometrium terdiri atas reseptor estrogen dan/atau progesteron di permukaannya. Interaksi reseptor dengan hormon memicu peningkatan pertumbuhan (hiperplasia) endometrium, ini merupakan tanda awal kanker. Peningkatan pertumbuhan (hiperplasia) dapat terjadi lebih abnormal sampai berkembang menjadi kanker (Srikantia *et al.*, 2009)

Faktor Risiko timbulnya adenocarcinoma endometrium:

1. Obesitas

Obesitas berhubungan dengan terjadinya peningkatan risiko karsinoma endometrium sebesar 20-80%. Wanita yang mempunyai kelebihan berat badan 11-25 kg mempunyai peningkatan risiko 3 kali dan 1- kali pada wanita yang mempunyai kelebihan berat badan

dari 25 kg. Obesitas mempengaruhi jumlah kadar hormon dan faktor pertumbuhan. Insulin dan leptin meningkat pada orang-orang obesitas dan dapat memicu pertumbuhan sel kanker

2. Nulliparitas

Pada wanita nulliparitas dijumpai peningkatan risiko sebesar 2-3 kali.

3. Diabetes dan hipertensi

Kanker endometrium dapat terjadi empat kali lebih sering pada wanita dengan diabetes. Diabetes sering terjadi pada orang-orang yang kelebihan berat badan, tetapi walaupun orang dengan diabetes tidak kelebihan berat badan, memiliki risiko kanker endometrium yang lebih tinggi. Beberapa peneliti menemukan bahwa hipertensi berhubungan dengan risiko kanker endometrium (*American Cancer Society*, 2012).

4. Estrogen eksogen

Pada wanita menopause yang mengonsumsi estrogen eksogen akan terjadi peningkatan risiko karsinoma sebesar 4,5-13,9 kali.

5. Late menopause

Wanita yang menopause sesudah umur 52 tahun akan terjadi peningkatan risiko sebesar 2,4 kali untuk terjadinya karsinoma endometrium. Disamping itu karsinoma endometrium dapat terjadi pada wanita pramenopause dengan siklus haid yang tidak teratur

6. Polycystic Ovarian Syndrome

Wanita dengan kondisi disebut sindrom polisistik ovarian (PCOS) mempunyai kadar hormon abnormal, seperti tingginya androgen (hormon laki-laki) dan kadar estrogen dan kadar progesteron yang rendah. Peningkatan estrogen relatif pada progesteron dapat meningkatkan kesempatan wanita untuk mengalami kanker endometrium (*American Cancer Society*, 2012).

7. Tamoxifen

Tamoxifen adalah obat yang digunakan untuk mencegah dan mengobati kanker payudara. Tamoxifen bekerja sebagai anti estrogen di jaringan payudara, tetapi bekerja seperti estrogen di uterus. Hal ini dapat menyebabkan pertumbuhan dinding rahim, yang meningkatkan risiko kanker endometrium (*American Cancer Society*, 2012).

8. Kanker payudara atau ovarium

Wanita yang menderita kanker payudara atau kanker ovarium mungkin meningkatkan risiko perkembangan kanker endometrium. Beberapa makanan, hormon, dan faktor risiko

reproduktif untuk kanker payudara dan ovarium juga meningkatkan risiko kanker endometrium (*American Cancer Society*, 2012).

9. Riwayat keluarga

Kanker endometrium cenderung diturunkan pada beberapa keluarga. Risiko meningkat pada wanita yang mempunyai keluarga penderita kanker endometrium. Wanita yang mempunyai ibu atau saudara perempuan yang menderita kanker endometrium risiko meningkat 2 kali lipat (*American Cancer Society*, 2012)

10. Terapi Radiasi Pelvis

Radiasi digunakan untuk mengobati beberapa kanker yang dapat merusak sel DNA, terkadang meningkatkan risiko kanker tipe kedua seperti kanker endometrium (*American Cancer Society*, 2012).

11. Merokok

Terjadi peningkatan risiko karsinoma endometrium sebesar 30% pada wanita perokok.

12. Makanan dan Olahraga

Makanan tinggi lemak dapat meningkatkan risiko beberapa kanker, termasuk kanker endometrium. Karena makanan berlemak juga merupakan makanan tinggi kalori, makanan tinggi lemak dapat memicu obesitas, yang diketahui merupakan faktor risiko kanker endometrium. Beberapa peneliti berpikir bahwa makanan berlemak juga mempunyai efek langsung pada metabolisme estrogen, yang meningkatkan risiko kanker endometrium. Aktivitas fisik diketahui dapat mencegah kanker endometrium (*American Cancer Society*, 2012).

Bagaimana metastasis adenokarsinoma endometrium?

1. Jaringan sekitarnya

Metastasis adenocarcinoma endometrium biasanya lambat terutama pada yang differensiasi baik. Penyebarannya kearah permukaan kavum uteri dan endoserviks. Dari kavum uteri menuju ke stroma endometrium ke miometrium ke ligamentum latum dan organ sekitarnya. Jika telah mengenai endoserviks , penyebaran selanjutnya seperti pada adenocarcinoma serviks.

2. Melalui kelenjar limfe

Penyebarannya melalui kelenjar limfe ovarium akan sampai ke kelenjar para aorta dan melalui kelenjar limfe uterus akan menuju ke kelenjar illiaca interna, eksterna dan illiaca

communis serta melalui kelenjar limfe ligamentum rotundum akan sampai ke kelenjar limfe inguinal dan femoral

3. Melalui aliran darah

Biasanya proses penyebaran sangat lambat dan tepat metastasisnya adalah paru, hati, dan otak.

Patologi

Sebagian besar karsinoma endometrium adalah adenocarcinoma

1. Makroskopik

- Uterus membesar, permukaan dalamnya kasar, mempunyai daerah yang berpapil-papil yang menempati sedikitnya setengah uterus dan kadang tumor berbentuk polypoid dengan dasar yang terang
- Permukaannya bisa halud dan ada perdarahan serta rongga uterusnya membesar dengan dinding uterusnya yang tipis
- Biasanya tumor terdapat di daerah fundus
- Dapat mengidentifikasi ke dalam miometrium (bisa tidak)

2. Mikroskopik

- Umumnya adenocarcinoma adalah diferensiasi sel-sel columnar yang baik dengan bentuk kelenjarnya menyerupai endometrium fase proliferasi tetapi sudah menginvasi ke stroma dan miometrium
- E=sel epitel kelenjar berlapis-lapis
- Sering tampak kelenjar yang tidak teratur dan bentuknya seperti cribriform, mempunyai banyak inti berbentuk bundar dengan kromatin yang berkelompok dan anak inti yang jelas
- Tampak gambaran mitosis tetapi dapat tidak jelas
- Kira-kira 20% kasus mengandung sel stroma yang berisi lemak
- Dari 1/3 kasus, tampak daerah hyperplasia endometrium yang atipik dan cystic dimana hal ini dapat mempengaruhi prognosanya.

Adenocarcinoma endometrium mempunyai sub type :

1. Serous adenocarcinoma
2. Mucinous adenocarcinoma

3. Ciliated cell adenocarcinoma

Histopatologi adenocarcinoma endometrium

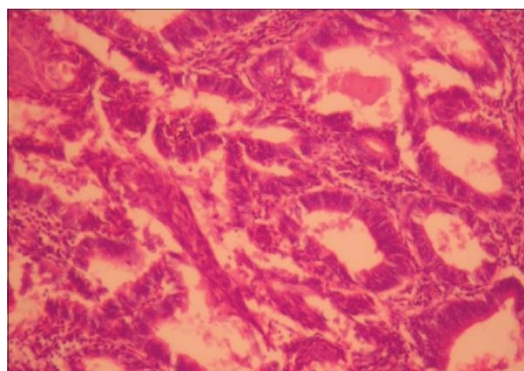
Jenis histopatologi kanker endometrium tersering adalah adenokarsinoma. Adenokarsinoma endometrium dibagi menjadi 2 tipe berdasarkan gambaran morfologi, patogenesis dan prognosisnya. Kedua tipe tersebut adalah adenokarsinoma endometrium Tipe 1 dan Tipe 2.

a). Adenokarsinoma endometrium Tipe 1

Merupakan tipe kanker endometrium yang paling sering ditemukan (80-95% dari semua karsinoma endometrium). Pada umumnya, kanker jenis ini timbul akibat hiperplasia endometrium. Gambaran morfologi histopatologi tipe ini menunjukkan adanya fokus hiperplasia di dalam karsinoma. Adenokarsinoma endometrium Tipe 1 memiliki diferensiasi yang baik serta sulit untuk dibedakan dengan kelenjar endometrium normal. Kanker tipe ini tidak menginvasi sampai bagian dalam miometrium dan prognosisnya baik.

b). Adenokarsinoma endometrium Tipe 2

Adenokarsinoma endometrium tipe ini lebih jarang muncul (10-15% dari seluruh kasus kanker endometrium) dan tidak ada hubungannya dengan hiperplasia. Penderita kanker tipe ini biasanya lebih tua dari penderita Tipe 1 dan diferensiasinya buruk. Tipe ini juga tidak ada hubungannya dengan estrogen. Tingkatan atau grading histopatologinya juga lebih tinggi. Jenis tumor yang termasuk dalam tipe ini adalah serosa, sel jernih (clear cell), musinosum, serta tidak berdiferensiasi. Jenis lainnya yang relatif lebih sering muncul adalah skuamosa, transisional dan jenis lainnya yang sangat jarang. Jenis serosa dan sel jernih merupakan kanker endometrium Tipe 2 yang paling sering muncul pada wanita usia tua dengan endometrium yang atrofi. Prognosis pasien dengan karsinoma serosa dan sel jernih lebih buruk dibandingkan Tipe 1 (Brohet *et al.* 2015)



Gambar 1. Histopatologi Endometrium (perbesaran : x20) menunjukkan kelenjar ireguler yang tersusun rapat yang dipalisi oleh epitel kolumnar berlapis dengan pembentukan morula fokal terlihat dan sedikit stroma (Srikantia *et al.*, 2009)

Derajat Keganasan	Deskripsi
Derajat 1	Diferensiasi baik, pola pertumbuhan padat atau nonskuamosa atau nonmorula jumlahnya $\leq 5\%$
Derajat 2	Diferensiasi menengah, pola pertumbuhan padat atau nonskuamosa atau nonmorula jumlahnya 6-50%
Derajat 3	Diferensiasi buruk, pola pertumbuhan padat atau nonskuamosa atau nonmorula jumlahnya $>50\%$

Tabel 1. Pembagian derajat keganasan histopatologi kanker endometrium

Diagnosis dan cara penentuan stadium :

Pemeriksaan patologi anatomi merupakan baku emas penentuan diagnosis kanker endometrium. Namun, sebelum dilakukan pemeriksaan patologi anatomi, perlu dilakukan **anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang** yang mendukung penentuan diagnosis. Pada anamnesis dan pemeriksaan fisik harus diperhatikan ukuran dari uterus, keterlibatan dari leher rahim dan vagina, asites, dan pembesaran KGB daerah pelvis atau inguinal.

Biopsi aspirasi endometrium merupakan langkah pertama yang dapat diterima dalam mengevaluasi pasien dengan perdarahan uteri abnormal atau yang dicurigai mengalami proses patologis pada endometriumnya. Akurasi diagnostik dari biopsi endometrium yang dilakukan di poli rawat jalan adalah sebesar 90-98% jika dibandingkan dengan hasil temuan dilatasi kuretasi (D&C) atau histerektomi. Jika dicurigai adanya lesi patologis pada serviks, maka dilakukan kuretase endoserviks pada saat biopsi endometrium. Tes pap merupakan uji diagnostik yang tidak dapat diandalkan, karena hanya 30-50% pasien dengan kanker endometrium yang memiliki hasil tes pap abnormal.

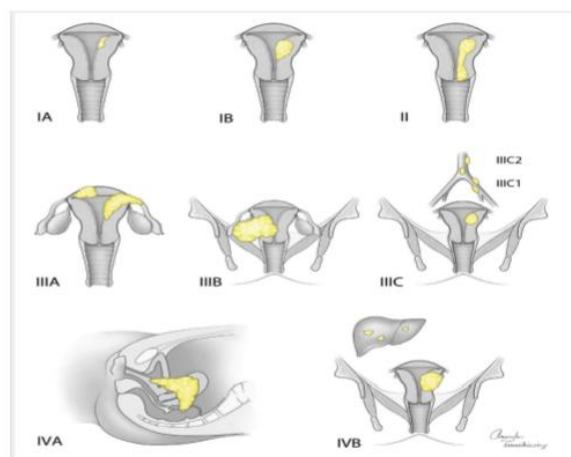
Histeroskopi dan D&C dilakukan jika terjadi stenosis serviks, perdarahan yang berulang setelah biopsi endometrium memberikan hasil negatif, atau jika spesimen yang didapatkan kurang adekuat untuk menjelaskan perdarahan abnormal. Ultrasonografi transvaginal dapat berguna membantu biopsi endometrium. Ketebalan endometrium lebih dari 4 mm yang terlihat dari USG membutuhkan evaluasi lebih lanjut.

Menurut pedoman French National Cancer Institute (FNCI), penentuan stadium dilakukan berdasarkan pemeriksaan klinis dan pencitraan, termasuk MRI. Jika MRI dikontraindikasikan, maka CT-Scan abdomen pelvis dan USG pelvis dapat dipertimbangkan. PET-CT dapat

dipertimbangkan jika diduga stadiumnya III-IV. Antigen Ca-125 tidak termasuk bagian dari proses penentuan stadium, akan tetapi dapat dipertimbangkan apabila dicurigai Stadium III-IV. Kadar Ca-125 pada serum juga bermanfaat dalam pertimbangan pemilihan jenis operasi. Kadar Ca-125 pre operasi > 40 U/ml bisa menjadi indikasi untuk limfadenektomi paraaorta dan seluruh pelvis pada saat penentuan stadium berdasarkan operasi, tanpa adanya bukti metastasis. Menurut pedoman European Society for Medical Oncology (ESMO), evaluasi prabedah yang harus dilakukan adalah :foto thoraks, USG transvagina, pemeriksaan darah lengkap, fungsi hati dan ginjal. Pemeriksaan CT-Scan abdomen diindikasikan untuk mendeteksi penyebaran ekstrapelvis. Pemeriksaan MRI kontras paling baik untuk mendeteksi keterlibatan serviks (Brohet *et al.*, 2015)

Stadium

International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) menyarankan penggunaan pembedahan sebagai cara menentukan stadium karsinoma korpus uteri. Penentuan stadium dengan cara ini juga dapat mengenali faktor prediktor yang dapat memprediksi prognosis 5 tahun pasien dengan lebih baik dan menentukan terapi ajuvan terbaik bagi pasien. Penentuan stadium secara pembedahan pada kanker endometrium harus meliputi lavase peritoneal untuk pemeriksaan sitologi, biopsi semua lesi yang mencurigakan dengan eksplorasi pelvis dan abdominal, histerektomi radikal, salpingooforektomi bilateral dan diseksi KGB pelvis dan paraaorta bilateral. Uterus diperiksa untuk menentukan ukuran tumor, kedalaman invasi miometrium, stroma servikal dan ekstensi glandular. Semua KGB pelvis dan paraaorta yang mencurigakan harus diperiksa patologinya (Brohet *et al.*, 2015)



Gambar 2. Penentuan stadium kanker endometrium

Stadium (1988)	Stadium (2009)	Deskripsi
I	I	Tumor terbatas pada endometrium.
I A-B	I A	Tumor menginvasi <50% ketebalan endometrium.
I C	I B	Tumor menginvasi >50% ketebalan endometrium.
II	II	Tumor menginvasi stroma jaringan pengikat serviks tapi tidak meluas keluar uterus
II A	-	Keterlibatan endoserviks saja
II B	-	Invasi stroma serviks
III	III	Penyebaran lokal dan atau regional tumor
III A	III A	Invasi tunika serosa dan atau adneksa
III B	III B	Metastasis ke vagina atau parametrium
III C	III C	Metastasis ke KGB pelvis dan atau paraaorta
-	III C1	Metastasis ke KGB pelvis
-	III C2	Metastasis ke KGB paraaorta dengan atau keterlibatan KGB Pelvis
IV A	IV A	Invasi mukosa buli dan atau rectum
IV B	IV B	Metastasis jauh, termasuk intraabdomen dan atau KGB inguinal

Keterangan : hasil pemeriksaan sitologi peritoneum harus dilaporkan bersama dengan stadium, akan tetapi berdasarkan pedoman FIGO tahun 2009 sitologi positif tidak mempengaruhi penentuan stadium. Pada pedoman FIGO tahun 1988, sitologi positif masuk kategori Stadium IIA.⁴

Tabel 2. Perbandingan penentuan stadium kanker endometrium berdasarakan FIGO tahun 1988 dan 2009

Daftar Pustaka

- American Cancer Society. 2012. Cancer Facts and Figure 2012. Atlanta: American Cancer Society, Inc.
- Brohet, K.E. and Ramli, I., 2015. Tatalaksana Radioterapi Kanker Endometrium dengan Fokus pada Stadium Dini. *Radioterapi & Onkologi Indonesia*, 6(1).
- Effendi, A., Fidiawati, W.A. and Rustam, R.P., 2014. *Profil penderita karsinoma endometrium di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru periode 2008-2013* (Doctoral dissertation, Riau University).
- Srikantia, N., B, R., A G, R., & Kalyan, S. N. (2009). Endometrioid endometrial adenocarcinoma in a premenopausal woman with multiple organ metastases. *Indian journal of medical and paediatric oncology : official journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology*, 30(2), 80–83. <https://doi.org/10.4103/0971-5851.60053>