BAB 1
PEDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma endometrium merupakan kelompok tumor yang heterogen dan berasal dari sel-sel epitel kelenjar endometrium.[1,2] Karsinoma ini merupakan salah satu jenis keganasan sistem reproduksi perempuan yang paling sering terjadi, dengan angka insiden dan mortalitas yang terus meningkat setiap tahunnya. [3,4] Berdasarkan laporan Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) tahun 2022 yang dirilis oleh International Agency for Research on Cancer (IARC), tercatat sebanyak 420.242 kasus baru karsinoma endometrium di seluruh dunia, dengan angka kematian mencapai 97.370 kasus.[5] Di Indonesia, menurut data GLOBOCAN 2020, terdapat sekitar 7.773 kasus baru karsinoma endometrium dengan 2.626 kematian. Selain itu, prevalensi lima tahun di Indonesia dilaporkan sebanyak 22.087 kasus, atau setara dengan 16,26 kasus per 100.000 populasi.[6]

Karsinoma endometrium menempati urutan ke-15 sebagai keganasan paling umum secara global, dan menduduki posisi ke-6 untuk jenis keganasan yang terjadi khusus pada perempuan di seluruh dunia. Karsinoma endometrium mencakup sekitar 80–90% dari seluruh kasus keganasan korpus uteri. Penyakit ini paling sering dijumpai pada perempuan usia peri-menopause dan pascamenopause, dengan sekitar 60–70% kasus terjadi pada perempuan berusia di atas 60 tahun. Sebaliknya, insiden pada usia muda relatif jarang, dengan kurang dari 5% kasus ditemukan pada perempuan berusia di bawah 40 tahun.[6,7,8]

Karsinoma endometrium secara umum diklasifikasikan ke dalam dua tipe berdasarkan karakteristik klinikopatologis, profil imunohistokimia, dan gambaran molekuler, yaitu tipe I dan tipe II. Karsinoma endometrium tipe I merupakan tumor yang bergantung pada estrogen, terdiri atas *endometrioid endometrial carcinoma* (EEC) derajat 1 dan 2, dengan karakteristik molekuler berupa mutasi gen PTEN, mutasi K-Ras, serta ketidakstabilan mikrosatelit. Sebaliknya, karsinoma endometrium tipe II bersifat tidak bergantung pada estrogen, mencakup EEC FIGO derajat 3 serta tipe non-endometrioid seperti *serous carcinoma* dan *clear cell carcinoma*, yang umumnya menunjukkan mutasi gen p53[2,9,10]

Berdasarkan patogenesisnya, karsinoma endometrium merupakan tumor yang bersifat heterogen, dengan gambaran klinikopatologis dan nilai prognostik yang beragam. Sebagian besar perempuan didiagnosis pada stadium awal, sehingga memiliki prognosis yang baik. Kelangsungan hidup lima tahun secara keseluruhan pada pasien karsinoma endometrium dilaporkan berkisar antara 74% hingga 91%. Namun demikian, sekitar 13–17% pasien akan mengalami kekambuhan penyakit, yang sebagian besar terjadi dalam kurun waktu tiga tahun setelah penyelesaian terapi primer.[11]

Prediksi perilaku klinis karsinoma endometrium sangat penting untuk menghindari pemberian terapi yang kurang atau berlebihan. Namun, hal ini masih menjadi tantangan, terutama pada pasien yang baru didiagnosis. Untuk keperluan stratifikasi, pasien karsinoma endometrium diklasifikasikan ke dalam tiga kelompok risiko, yaitu rendah, sedang, dan tinggi, berdasarkan sejumlah faktor prognostik seperti stadium penyakit, kedalaman invasi miometrium, derajat histopatologi, dan adanya invasi limfovaskular. Rekomendasi mengenai pemberian terapi adjuvan, baik berupa radiasi maupun kemoterapi, didasarkan pada stratifikasi faktor-faktor prognostik tersebut.[11,12]

Endometrioid endometrial carcinoma didefinisikan sebagai neoplasma glandular pada endometrium yang menyerupai struktur kelenjar endometrium normal, dengan konfigurasi histologis berupa pola asinar, papiler, atau solid. *Endometrioid endometrial carcinoma* merupakan subtipe paling umum dari karsinoma endometrium, mencakup sekitar 70–80% dari seluruh kasus. *Endometrioid endometrial carcinoma* umumnya memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan dengan tipe non-endometrioid.[13]

Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Akesson *et al*., kelangsungan hidup lima tahun secara keseluruhan pada pasien EEC mencapai 88%. Tingkat bebas penyakit lima tahun sebesar 83,9%, dengan angka kekambuhan sebesar 8,3% dan median waktu kekambuhan 22,5 bulan. Variasi usia, stadium FIGO, dan jenis pengobatan primer diidentifikasi sebagai faktor prognostik yang signifikan dalam analisis risiko kekambuhan. Meskipun EEC umumnya memiliki tingkat kelangsungan hidup lima

tahun yang tinggi, kekambuhan yang terjadi pada sebagian kasus dapat memperburuk prognosis pasien.[14]

Sistem stadium *Tumor*, *Node*, and *Metastasis* (TNM) merupakan prediktor prognostik yang paling akurat saat ini dan digunakan sebagai patokan untuk memprediksi kelangsungan hidup lima tahun pada pasien. Salah satu penyebab utama kematian pada EEC adalah adanya penyakit metastasis. Oleh karena itu, keterlibatan kelenjar getah bening (KGB) regional dan metastasis jauh dianggap sebagai indikator paling signifikan terhadap ketahanan hidup pasien serta menjadi pertimbangan penting dalam penentuan terapi adjuvan.[15,16]

Derajat histopatologi pada EEC berperan penting dalam menentukan prognosis dan memiliki peranan signifikan dalam pengambilan keputusan klinis. Revisi terbaru dari Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique (FIGO) dan World Health Organization (WHO) Histopathologic Classification of Uterine Carcinoma sejak tahun 2014 merekomendasikan penentuan derajat tumor dengan menggabungkan kriteria arsitektural dan gambaran morfologi inti sel. Berdasarkan kriteria ini, EEC diklasifikasikan menjadi tiga derajat.[2,17]

Sebuah studi retrospektif terhadap 1.612 pasien dengan EEC menunjukkan bahwa tingkat kekambuhan pada tumor derajat 3 memiliki risiko lebih dari tiga kali lipat dibandingkan dengan tumor derajat 1. Selain itu, angka kelangsungan hidup lima tahun menurun seiring dengan peningkatan derajat histopatologi pada setiap stadium.[14] Penelitian lain juga menegaskan pentingnya derajat tumor sebagai faktor prognostik. Dalam sebuah studi univariat yang melibatkan 600 pasien, kelangsungan hidup lima tahun tercatat sebesar 94% untuk derajat 1, 84% untuk derajat 2, dan 72% untuk derajat 3.[15]

Elshaikh *et al*. melakukan penelitian untuk mengidentifikasi faktor prognostik pada populasi pasien EEC yang mengalami kekambuhan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tumor dengan derajat rendah, stadium awal pada saat diagnosis, serta invasi miometrium kurang dari 50% berhubungan dengan peningkatan kelangsungan hidup setelah kekambuhan dan kelangsungan hidup keseluruhan. Sebaliknya, gambaran histologi derajat tinggi pada saat diagnosis awal berhubungan dengan penurunan kelangsungan hidup setelah kekambuhan

maupun kelangsungan hidup keseluruhan. Penelitian ini menyimpulkan bahwa derajat histopatologi tumor merupakan faktor prognostik yang paling berpengaruh terhadap *outcome* pasien.[18]

Invasi limfovaskular (*lymphovascular invasion*/LVI) merupakan salah satu parameter prognostik penting pada EEC dan telah mendapatkan perhatian yang meningkat dalam beberapa tahun terakhir. Insiden LVI pada EEC stadium I yang dilaporkan dalam literatur bervariasi secara luas, berkisar antara 3,2% hingga 35%. Kehadiran LVI telah terbukti berhubungan dengan prognosis yang buruk, terutama pada pasien dengan EEC stadium rendah. Temuan ini penting karena dapat memandu strategi pengobatan, khususnya dalam penerapan algoritma terapi berdasarkan derajat histopatologi dan stadium penyakit.[19]

Invasi limfovaskular merupakan prediktor independen terhadap kekambuhan penyakit serta berhubungan dengan peningkatan risiko metastasis ke KGB dan metastasis jauh. Nilai prognostik dari LVI terkait dengan luasnya. Sebuah penelitian yang berasal dari uji coba PORTEC menunjukkan bahwa LVI substansial (≥4) merupakan faktor prognostik yang kuat dan independen untuk kekambuhan regional di pelvis, metastasis jauh, dan penurunan kelangsungan hidup secara keseluruhan, dibandingkan dengan LVI fokal(≤3) atau tidak adanya LVI.[15]

Sistem *staging* kanker endometrium FIGO 2023 mengalami pembaruan dengan memasukkan LVI substansial/ekstensif sebagai faktor penting dalam penentuan stadium. Dalam sistem yang diperbarui ini, keberadaan LVI substansial, meskipun tumor terbatas pada korpus uteri, akan mengklasifikasikan pasien ke dalam stadium IIB. Sebaliknya, jika LVI hanya fokal, stadium ditentukan berdasarkan kedalaman invasi miometrium, sesuai dengan sistem sebelumnya. Oleh karena itu, sangat penting bagi ahli patologi untuk mengidentifikasi dengan akurat dan seragam adanya LVI, serta membedakan antara LVI fokal dan LVI substansial. Hal ini krusial karena dapat mengubah stadium klinis pasien, yang pada gilirannya memengaruhi keputusan mengenai terapi adjuvan yang diberikan.[19,20]

Pertumbuhan dan penyebaran karsinoma endometrium dipengaruhi oleh proses angiogenesis. Angiogenesis adalah pembentukan pembuluh darah baru yang berasal dari sel endotel pembuluh darah yang sudah ada. Proses ini terjadi ketika

jumlah faktor pro-angiogenik melampaui faktor anti-angiogenik, yang mengarah pada "*Angiogenic switch*". *Angiogenic switch* ini merupakan indikator penting dalam transisi menuju proses malignansi. Angiogenesis sendiri merupakan langkah esensial dalam patogenesis, perkembangan, progresi, dan metastasis karsinoma endometrium. Salah satu faktor pro-angiogenik utama yang berperan dalam proses ini adalah *vascular endothelial growth factor* (VEGF).[13,21] *Vascular endothelial growth factor* adalah glikoprotein yang diekspresikan oleh sel endotel dan sel tumor. Famili VEGF terdiri atas beberapa *isoform*, yaitu VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, dan *placental growth factor* (PlGF), yang berikatan dengan tiga reseptor tirosin kinase, yaitu VEGFR-1, VEGFR-2, dan VEGFR-3, serta dua koreseptor neuropilin 1 dan neuropilin 2. Peran VEGF dalam EEC terutama terkonsentrasi pada VEGF-A, yang sering disebut sebagai VEGF. [22]

Studi yang dilakukan oleh Abbink *et al*, menunjukkan bahwa kadar VEGF serum meningkat pada pasien karsinoma endometrium yang dikaitkan dengan faktor-faktor klinikopatologis yaitu stadium, derajat tumor, invasi miometrium dan LVI serta metastasis KGB. Ekspresi VEGF dapat diandalkan sebagai penanda angiogenesis tumor dan berhubungan dengan agresivitas penyakit yang mirip dengan VEGF serum.[11] Drocas *et al.* menemukan bahwa skor ekspresi VEGF tertinggi dikaitkan dengan tumor derajat tinggi stadium lanjut, tetapi tidak terkait dengan invasi vaskular, pola invasi tumor atau kedalaman invasi miometrium.[13]

Sebaliknya, beberapa penelitian lain menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi antara ekspresi VEGF dengan derajat diferensiasi tumor, dan intensitas ekspresi VEGF juga tidak berhubungan dengan kelangsungan hidup secara keseluruhan. Selain itu, studi lain tidak menemukan hubungan signifikan antara ekspresi VEGF dengan derajat histopatologi, kedalaman invasi miometrium, maupun invasi limfovaskular. [13,23]

Hasil penelitian mengenai ekspresi VEGF dalam hubungannya dengan parameter histopatologis pada EEC hingga saat ini menunjukkan temuan yang bervariasi dan kontroversial. Perbedaan hasil tersebut kemungkinan disebabkan oleh variasi dalam kriteria diagnostik, protokol imunohistokimia, kriteria inklusi studi, serta status hormonal pasien. Oleh karena itu, diperlukan lebih banyak

penelitian dengan metodologi yang seragam dan populasi yang representatif untuk mengevaluasi secara lebih akurat hubungan antara ekspresi VEGF dan parameter histopatologis pada EEC.[13,24]

Meskipun hasil penelitian terkait penggunaan VEGF sebagai biomarker masih menunjukkan variasi, terdapat kecenderungan yang konsisten bahwa ekspresi VEGF yang tinggi berhubungan dengan penurunan angka kelangsungan hidup bebas progresi penyakit (*progression-free survival*) maupun kelangsungan hidup secara keseluruhan. Temuan ini menegaskan peran penting angiogenesis dalam inisiasi dan progresi pertumbuhan tumor. Ekspresi imunohistokimia (IHK) VEGF dapat berfungsi sebagai indikator tingkat agresivitas tumor serta potensi angiogenik dari EEC. Oleh karena itu, identifikasi ekspresi VEGF tidak hanya memberikan informasi prognostik mengenai perilaku biologis tumor, tetapi juga membuka peluang untuk pengembangan strategi terapi yang lebih efektif, khususnya melalui penargetan jalur angiogenesis sebagai mekanisme utama yang mendorong pertumbuhan dan penyebaran kanker endometrium.[13,23]

Perubahan molekuler, termasuk peningkatan ekspresi VEGF, umumnya terjadi lebih awal dibandingkan perubahan fenotip pada EEC. Oleh karena itu, deteksi dini terhadap ekspresi VEGF berpotensi mempercepat proses diagnosis serta mendukung pengambilan keputusan terapeutik yang lebih tepat, baik melalui tindakan bedah maupun farmakoterapi. Integrasi VEGF sebagai biomarker prognostik, bersama dengan faktor prognostik histopatologis seperti stadium klinis, derajat histopatologi, kedalaman invasi miometrium, dan keberadaan invasi limfovaskular, dapat meningkatkan akurasi stratifikasi risiko pasien. Pendekatan ini memberikan dasar rasional untuk pemilihan terapi yang lebih individual dan terarah, dengan harapan dapat meningkatkan angka kelangsungan hidup pada pasien EEC.[25]

Berdasarkan kajian permasalahan di atas, maka perlu untuk menganalis hubungan antara ekspresi VEGF dengan derajat histopatologi dan invasi limfovaskular yang berkaitan dengan faktor prognostik pada EEC. Penelitian terkait dengan ini masih sedikit dilakukan dan hasilnya masih kontroversial. Oleh

sebab itu, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hubungan ekspresi VEGF dengan derajat histopatologi dan invasi limfovaskular pada EEC.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut "Bagaimanakah ekspresi VEGF pada EEC? Apakah terdapat hubungan ekspresi VEGF dengan derajat histopatologi dan invasi limfovaskular pada EEC?"

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan ekspresi VEGF dengan derajat histopatologi dan invasi limfovaskular pada EEC

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui profil klinikopatologik berdasarkan kelompok usia, derajat histopatologi, invasi limfovaskular dan ekspresi VEGF pada EEC.
2. Mengetahui hubungan ekspresi VEGF dengan derajat histopatologi pada EEC.
3. Mengetahui hubungan ekspresi VEGF dengan invasi limfovaskular pada EEC.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk Peneliti

1. Menambah pengetahuan tentang hubungan hubungan VEGF dalam progresi dan invasi EEC.
2. Menjadi referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai ekspresi VEGF pada EEC.

1.4.2 Manfaat untuk Klinisi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan bagi klinisi dalam menentukan prognosis untuk pasien EEC sehingga sebagai basis dalam melakukan terapeutik.

1.4.3 Manfaat untuk Institusi

1. Menjadi data penelitian mengenai ekspresi VEGF pada EEC di Bagian Patologi Anatomik yang berada di wilayah Sumatera Barat.
2. Pemeriksaan imunohistokimia VEGF diharapkan bisamenjadi pemeriksaan rutin pada pasien EEC di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

UNIVERSITAS ANDALAS
UNTUK KEDJAJAAN BANGSA