

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tumor mesenkimal otot polos uterus, berdasarkan World Health Organization (WHO) melalui *Tumor Classification Female Genital Tumors Fifth Edition*, antara lain terdiri atas leiomioma, *smooth muscle tumour of uncertain malignant potential of the uterine corpus* (STUMP), dan leiomiosarkoma.¹ Leiomioma merupakan tumor jinak otot polos uterus yang paling sering ditemukan serta memiliki rentang pola morfologis yang luas.² *Smooth muscle tumour of uncertain malignant potential of the uterine corpus* adalah lesi *borderline* dari neoplasma otot polos uterus, dengan morfologi patologis berada di antara leiomioma dan leiomiosarkoma, dan dilaporkan memiliki rekurensi dan mortalitas pada beberapa kasus.^{1,3-8} Leiomiosarkoma adalah neoplasma ganas otot polos uterus, yang memiliki perjalanan klinis agresif, tampilan luaran klinis buruk, dan angka mortalitas tinggi.^{1,9-11}

Penegakan diagnosis berbasis perbedaan karakteristik fitur histopatologis antara leiomioma, STUMP, dan leiomiosarkoma, secara umum didasarkan pada penilaian atipia inti, jumlah mitosis, serta adanya atau tidak adanya nekrosis terutama nekrosis sel tumor.^{1,12,13} Leiomiosarkoma memiliki gambaran histopatologis yang lebih mudah untuk diidentifikasi, terdiri atas sitologi atipia derajat sedang hingga berat yang difus, indeks mitosis tinggi, adanya nekrosis sel tumor koagulatif, infiltratif, dan dapat ditemukan invasi vaskular.^{11,14} Tantangan diagnostik tumor otot polos uterus yang banyak dilaporkan adalah untuk

mendiagnosis STUMP, disebabkan oleh morfologi yang tidak khas karena memiliki tampilan klinis dan histopatologis yang relatif menyerupai lesi jinak. Parameter kriteria diagnostik histopatologis yang telah ditetapkan oleh WHO untuk penegakan diagnosis STUMP, juga memungkinkan timbulnya variabilitas atau ketidakteraturan *interobserver* dalam interpretasinya.^{1,12,15} Leiomioma pada dasarnya tidak terlalu sulit untuk dilakukan penegakan diagnosis secara pemeriksaan histopatologi, namun dikarenakan terdapat beberapa subtype leiomioma yang memiliki karakteristik dapat menyerupai lesi *borderline* ataupun lesi ganas, seperti leiomioma dengan inti *bizarre*, leiomioma seluler, ataupun leiomioma dengan mitosis aktif, sehingga diperlukan kehati-hatian dalam penegakan diagnosisnya.^{1,16,17}

Permasalahan diagnostik ini memengaruhi manajemen pengobatan dan *follow up* tumor otot polos uterus yang kemudian menjadi tantangan. Penegakan diagnosis yang kurang tepat, misalnya lesi jinak seperti leiomioma namun di diagnosis lesi *borderline* atau ganas akan menjadi *overdiagnosis*, begitupun sebaliknya lesi *borderline* atau pun lesi ganas yang tidak tepat dan terdiagnosis sebagai lesi jinak akan menyebabkan pasien kurang mendapatkan pemantauan apabila terjadi kekambuhan atau metastasis di kemudian hari.^{3-5,8}

Leiomioma uterus merupakan tumor mesenkim jinak terbanyak yang berasal dari otot polos uterus, studi Pranandari dkk. di Rumah Sakit Dr. Soetomo Surabaya menemukan 145 kasus leiomioma pada periode Januari - Desember 2014.¹⁸ Leiomioma sering terjadi pada perempuan usia dekade kelima kehidupan, dan terdiri atas beragam subtype dengan berbagai pola morfologi.¹ Leiomioma

dengan inti *bizarre* adalah subtype histologis dari leiomioma dengan karakteristik histologis yang atipikal. Kesamaan fitur dalam presentasi klinis dan analisis morfologis patologis, menjadi tantangan diagnostik dalam membedakan leiomioma dengan inti *bizarre* dari subtype leiomioma jinak lainnya, STUMP, atau leiomiosarkoma.^{1,19}

Smooth muscle tumour of uncertain malignant potential of the uterine corpus tergolong kasus jarang, yaitu sekitar 0,01% pasien yang menjalani miomektomi atau histerektomi didiagnosis dengan STUMP.²⁰ Studi kohort yang dilakukan oleh Han *et al.* di University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea pada 2.824 perempuan yang menjalani prosedur laparoskopi, 16 pasien (0,42%) didiagnosis dengan STUMP dan 14 (0,37%) didiagnosis dengan sarkoma uterus.²¹ *Smooth muscle tumour of uncertain malignant potential of the uterine corpus* memiliki pertumbuhan yang lambat, dapat terjadi kekambuhan, bermetastasis hingga menyebabkan kematian. Tingkat kekambuhan STUMP berkisar antara 8,7% hingga 11%, bahkan hingga 26,7% dengan lesi yang kambuh dapat sebagai sebagai STUMP atau leiomiosarkoma.^{22,23}

Istilah STUMP pertama kali diperkenalkan pada publikasi Kempson *et al.* pada tahun 1973, yaitu tumor otot polos uterus dengan tampilan klinis ganas tetapi memiliki gambaran mikroskopik relatif jinak atau belum memenuhi kriteria diagnostik untuk dikatakan suatu keganasan.⁷ Studi oleh Bell *et al.* mengidentifikasi “Parameter Stanford”, sebagai pelopor pengembangan kriteria diagnostik tumor otot polos uterus yang mencurigakan untuk keganasan, terdiri atas: indeks mitosis tinggi, atipia signifikan, dan nekrosis sel tumor koagulatif. Parameter ini, namun,

belum cukup meyakinkan untuk digunakan sebagai standar diagnostik STUMP dan memprediksi risikonya.³

Panduan kriteria diagnostik STUMP yang ditetapkan oleh WHO dan berkaitan dengan risiko kekambuhan, yaitu meliputi atipia inti, nekrosis, serta jumlah mitosis yang dikelompokkan ke dalam empat kategori.^{1,3} Salah satu kategori kriteria diagnostik ini menyebutkan apabila ditemukan tumor dengan atipia inti yang difus dan jumlah mitosis yang meragukan, disebabkan karioreksis yang menonjol, dapat menggunakan pemeriksaan lanjutan yaitu imunohistokimia (IHK) PHH3 untuk mengevaluasi mitosis dalam kasus-kasus ini. Hal ini menjelaskan bahwa akurasi jumlah hitung mitosis menjadi salah satu permasalahan yang ditemukan pada penegakan diagnosis STUMP.^{12,24}

Mitosis merupakan suatu proses yang menggambarkan pembelahan sel yang dapat dievaluasi pada sediaan histopatologi. Indeks aktivitas mitosis dinyatakan sebagai hitung mitosis, yang diekspresikan sebagai jumlah mitosis per lapangan pandang besar (LPB), atau per 10 atau 50 LPB.^{25,26} Berbagai publikasi melaporkan korelasi hitung mitosis dengan derajat keganasan hingga peran sebagai faktor prognostik, antara lain pada kanker payudara, melanoma maligna, tumor neuroendokrin, liposarkoma, limfoma folikular, dan *pulmonary carcinoid*.^{2,27-31} Peran hitung mitosis pada tumor otot polos uterus terutama membedakan leiomioma, STUMP, dan leiomiosarkoma.^{12,15,23,32,33}

Pada realitanya terdapat beragam faktor yang memengaruhi variabilitas hitung mitosis, mulai dari pengambilan sampel yang memadai berdasarkan pemeriksaan makroskopis yang cermat, hingga kualitas pemrosesan sediaan.

Interpretasi figur mitosis juga dapat membingungkan pada beberapa kasus.³⁴ Pada sediaan histologi yang diwarnai dengan *Hematoxylin-Eosin* (HE), identifikasi mitosis dapat meragukan dengan inti apoptosis atau figur menyerupai mitosis lainnya. Studi terdahulu juga melaporkan variasi *interobserver* dari hitung mitosis dengan slaid HE.^{15,23} Pemeriksaan IHK direkomendasikan untuk meningkatkan akurasi penghitungan indeks mitosis.¹³

Pemeriksaan IHK Ki67 (MIB1) telah lazim digunakan untuk menilai mitosis maupun proliferasi sel.^{17,27,30,35,36} Antigen Ki67 adalah protein inti yang diekspresikan pada semua fase aktif siklus sel, termasuk fase mitosis, kecuali pada fase G₀. Pemeriksaan IHK Ki67 lebih tepat untuk menilai proliferasi sel dan kurang spesifik apabila dipergunakan untuk menghitung mitosis.¹² Peningkatan ekspresi Ki67 diamati pada leiomyosarkoma dan dianggap sebagai indikator proliferasi serta agresivitas sel, namun, tingkat ekspresi Ki67 pada leiomyoma dan STUMP masih terbatas diteliti dalam beberapa studi.³⁵ Ketersediaan IHK Ki67 dan pemanfaatannya yang luas pada berbagai sentra diagnostik, terutama di Indonesia, membuat masih diperlukannya penelitian aplikasi marka ini sebagai pemeriksaan penunjang lanjutan terutama pada tumor otot polos uterus.

Studi terbaru merekomendasikan marka IHK yang lebih spesifik untuk menghitung mitosis, antara lain PHH3 dan pSlug.^{S158, 24,27,28,32,37,38} Imunohistokimia PHH3 adalah antibodi yang telah tersedia dan aplikasinya sebagai marka mitosis telah dipublikasi pada berbagai studi.^{24,27,28,32} *Phosphorylated Histone 3* (PHH3) atau antibodi anti-fosforilasi histon H3 secara spesifik mengikat protein histon yang difosforilasi, yang hampir eksklusif ditemukan pada fase mitosis siklus sel.

Penggunaannya telah diteliti pada berbagai jenis kanker dimana hitung mitosis yang akurat sangat penting.¹² Studi terdahulu menunjukkan PHH3 juga terlibat dalam karsinogenesis dan transformasi seluler.³⁹⁻⁴³

Sebuah *Pilot Study* yang dilakukan Veras *et al.* mengevaluasi indeks mitosis dengan menggunakan PHH3 pada 2 kelompok tumor yaitu STUMP dan leiomiosarkoma, serta dibandingkan dengan slaid yang diwarnai dengan *Hematoxylin Eosin* (HE), hasilnya adalah ditemukan peningkatan rata-rata indeks mitosis dengan pada pewarnaan PHH3 pada kelompok STUMP maupun leiomiosarkoma.³³ Studi Pang *et al.* menemukan korelasi positif antara jumlah figur mitosis pada slaid HE dan slaid yang diwarnai PHH3, pada beberapa kelompok tumor otot polos uterus. Rasio indeks mitosis PHH3 terhadap HE menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik pada kelompok leiomiosarkoma.

32

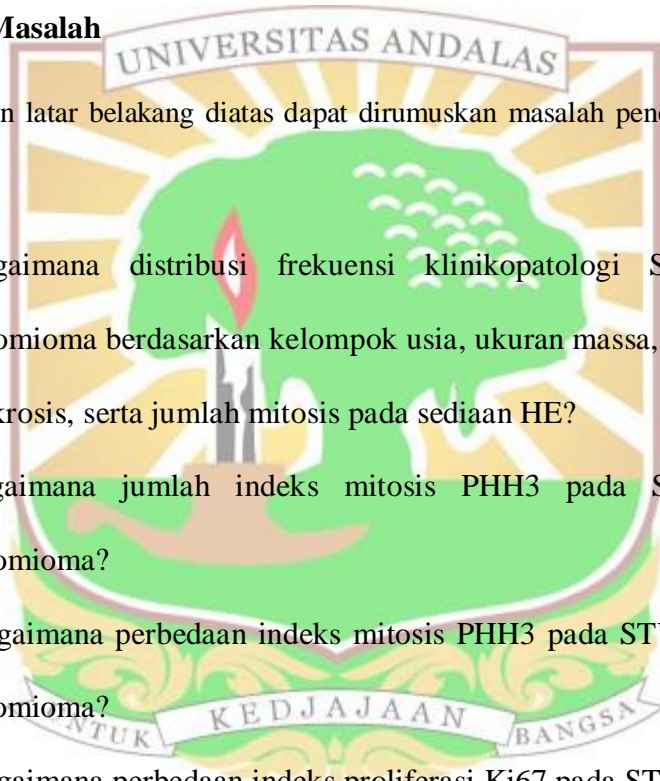
Publikasi Chow *et al.* mengevaluasi ekspresi PHH3 pada leiomiosarkoma, STUMP, leiomioma dengan inti *bizarre*, dan leiomioma konvensional, serta menilai hubungannya dengan luaran pasien. Hasilnya adalah indeks mitosis leiomiosarkoma dengan PHH3 secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kategori tumor lainnya dan indeks mitosis $\geq 29/10$ LPB berhubungan dengan luaran yang buruk. Studi ini juga menemukan, indeks mitosis rata-rata PHH3 untuk kelompok dengan angka kekambuhan rendah adalah 2/10 LPB dan kelompok dengan angka kekambuhan tinggi memiliki rata-rata 27/10 LPB, serta indeks mitosis PHH3 $\geq 7/10$ LPB sangat terkait dengan keganasan, sehingga disimpulkan PHH3 berguna dalam evaluasi perilaku biologis tumor otot polos uterus dan dapat berfungsi sebagai indikator prognostik untuk leiomiosarkoma.¹²

Penelitian mengenai indeks mitosis menggunakan PHH3 dan indeks proliferasi sel tumor dengan Ki67 pada tumor otot polos uterus, terutama STUMP dan leiomioma secara global dan lokal di Indonesia serta Sumatera Barat masih terbatas dilakukan. Berdasarkan kajian permasalahan diatas, maka penulis tertarik melakukan penelitian mengenai uji komparasi indeks mitosis menggunakan PHH3 dengan indeks proliferasi sel tumor menggunakan Ki67 pada STUMP dan leiomioma.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut :

1. Bagaimana distribusi frekuensi klinikopatologi STUMP dan leiomioma berdasarkan kelompok usia, ukuran massa, ada tidaknya nekrosis, serta jumlah mitosis pada sediaan HE?
2. Bagaimana jumlah indeks mitosis PHH3 pada STUMP dan leiomioma?
3. Bagaimana perbedaan indeks mitosis PHH3 pada STUMP dengan leiomioma?
4. Bagaimana perbedaan indeks proliferasi Ki67 pada STUMP dengan leiomioma?
5. Bagaimana perbedaan indeks mitosis PHH3 dibandingkan dengan sediaan HE pada kelompok STUMP dan leiomioma?



1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis perbedaan indeks mitosis pewarnaan PHH3 dan indeks proliferasi Ki67 pada STUMP dengan leiomioma.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis distribusi frekuensi klinikopatologi STUMP dan leiomioma berdasarkan kelompok usia, ukuran massa, ada tidaknya nekrosis, serta jumlah mitosis pada sediaan HE
2. Menganalisis jumlah indeks mitosis PHH3 pada STUMP dan leiomioma
3. Menganalisis perbedaan indeks mitosis PHH3 pada STUMP dengan leiomioma
4. Menganalisis perbedaan indeks proliferasi sel tumor dengan Ki67 pada STUMP dengan leiomioma
5. Menganalisis perbedaan indeks mitosis PHH3 dibandingkan dengan sediaan HE pada kelompok STUMP dan leiomioma

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk Peneliti

1. Meningkatkan pengetahuan dan pengalaman peneliti tentang uji komparasi indeks mitosis menggunakan PHH3 serta indeks proliferasi sel tumor dengan Ki67 pada STUMP dan leiomioma.
2. Menjadi salah satu referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai uji komparasi indeks mitosis

menggunakan PHH3 dan indeks proliferasi sel tumor dengan Ki67 pada STUMP dan leiomioma.

1.4.2 Manfaat untuk Klinisi

1. Meningkatkan wawasan tentang gambaran karakteristik klinikopatologi STUMP dan leiomioma
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan bagi klinisi dalam mempertimbangkan manajemen tatalaksana STUMP dan leiomioma untuk menentukan terapi yang lebih optimal.

1.4.3 Manfaat untuk Institusi

1. Menjadi data dasar penelitian mengenai uji komparasi indeks mitosis pewarnaan PHH3 dengan indeks proliferasi sel Ki67 pada STUMP dan leiomioma di Laboratorium Patologi Anatomi RS Dr. M. Djamil Padang.
2. Pemeriksaan imunohistokimia PHH3 dan Ki67 diharapkan bisa menjadi pemeriksaan rutin pada pasien tumor otot polos uterus dengan klinis meragukan untuk keganasan.