

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma endometrium merupakan kelompok tumor yang heterogen dan berasal dari sel-sel epitel glandular endometrium.¹ Karsinoma endometrium secara luas dibagi menjadi dua kategori mayor yaitu tipe I dan tipe II berdasarkan klinikopatologik, imunohistokimia dan gambaran molekuler. Karsinoma endometrioid merupakan prototipe dari karsinoma endometrium tipe I yang berasal dari hiperplasia atipikal dan dapat berkembang dari karsinoma derajat rendah menjadi derajat tinggi. Jenis lain dari karsinoma endometrium yang tidak berhubungan dengan faktor hormonal dan hiperplasia adalah *serous carcinoma* yang merupakan prototipe dari karsinoma tipe II.²

Karsinoma endometrium adalah keganasan keempat tersering pada wanita di seluruh dunia.³ Peningkatan diagnosis karsinoma endometrium terjadi setiap tahunnya selama 30 tahun terakhir, yaitu sekitar 200.000 kasus baru per tahun di seluruh dunia dengan perkiraan angka kematian sebanyak 50.000 kasus. Data yang diperoleh dari IARC (*International Agency for Research on Cancer*) pada tahun 2012 menunjukkan bahwa terdapat 6475 kasus karsinoma endometrium (6 kasus per 100.000 populasi) dengan 1974 kematian (1,7 kematian per 100.000 populasi) di Indonesia.^{2,4}

Faktor-faktor yang berhubungan dengan stimulasi estrogen akan menyebabkan berkembangnya sub tipe karsinoma endometrioid yang merupakan prototipe dari karsinoma tipe I. Beberapa perubahan molekuler yang dapat terjadi pada karsinoma endometrium tipe I antara lain adalah mutasi pada PTEN, KRAS

dan ARID1A.^{2,5,6} Karsinoma endometrium tipe II ditandai dengan terdapatnya mutasi TP53 dan berhubungan dengan prognosis yang buruk. Mutasi TP53 juga dapat terjadi pada sebagian tumor endometrioid dengan kategori derajat 2 dan 3 sehingga juga dapat dikelompokkan menjadi jenis karsinoma tipe II. Hal ini merefleksikan adanya ekspansi klonal yang melibatkan berbagai tumor tersebut.³

Karsinoma endometrioid merupakan salah satu jenis adenokarsinoma endometrium dengan proporsi sekitar 70%-80% dari keseluruhan adenokarsinoma endometrium.² Karsinoma endometrioid didefinisikan sebagai neoplasma glandular pada endometrium yang menyerupai kelenjar endometrium dan menunjukkan konfigurasi asinar, papiler atau solid.⁵ Karsinoma endometrioid sering terjadi pada rentang usia dekade dua hingga enam, dengan rata-rata usia 59 tahun, kebanyakan terjadi pada masa post-menopause dan hanya sebanyak 1-8% terjadi pada usia di bawah 40 tahun.^{2,7}

Kontak antar sel pada sejumlah jaringan dimediasi oleh interaksi homodimerik antara protein transmembran yang disebut dengan *E-cadherin*. Dalam perkembangan sel-sel kanker, proliferasi dan kontak antar sel gagal untuk dihambat. Mekanisme yang mempengaruhi penghambatan kontak sel ini masih terus dibahas sampai saat ini. Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa berbagai faktor dapat menyebabkan terjadinya *downregulation* dari *E-cadherin*. Hal ini menyebabkan hilangnya fenotip epithelial dan terbentuknya fenotip mesenkimal yang berhubungan dengan perangai invasif dari tumor.⁸ Hilangnya ekspresi *E-cadherin* berhubungan dengan proses *epithelial-mesenchymal transition* (EMT) yang sering terjadi selama invasi dan metastasis tumor.⁹ Berbagai penelitian juga memperkirakan bahwa perilaku agresif dari sejumlah

karsinoma termasuk pada karsinoma endometrium disebabkan oleh berkurangnya daya kohesif antara sel-sel tumor dan proses EMT yang terjadi.^{10,11}

Revisi terbaru dari FIGO (*Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique*) dan WHO *Histopathologic Classification of Uterine Carcinoma* sejak tahun 2014 merekomendasikan penentuan derajat tumor dengan cara menggabungkan kriteria arsitektural dan gambaran inti sel. Berdasarkan kriteria ini, karsinoma endometrioid dibagi menjadi tiga derajat.⁵ Derajat tumor pada karsinoma endometrioid juga penting dalam menentukan prognosis dan mempunyai peranan yang signifikan dalam membuat keputusan klinis.^{1,12}

Berbagai penelitian menunjukkan hubungan antara *downregulation* dari *E-cadherin* dengan peningkatan derajat histopatologi pada berbagai tumor termasuk karsinoma endometrioid.^{13,14} Hubungan tersebut mengindikasikan bahwa *downregulation* dari *E-cadherin* dapat menyebabkan hilangnya kemampuan adhesi dan pemeliharaan polarisasi antar sel pada tumor dengan derajat diferensiasi yang tinggi sehingga dapat memulai proses EMT yang menyebabkan invasi dan metastasis. Akan tetapi tidak semua penelitian menunjukkan hubungan yang signifikan antara ekspresi *E-cadherin* dengan derajat diferensiasi pada karsinoma endometrium.^{15,16}

Tumor budding merupakan sebuah gambaran histopatologik yang juga dapat diidentifikasi melalui pemeriksaan patologi rutin. *Tumor budding* didefinisikan sebagai sel kanker tunggal yang terisolasi atau kelompokan kecil sel-sel tumor yang ditemukan pada bagian luar batas invasi tumor. *Tumor budding* juga telah diusulkan sebagai variabel prognostik yang potensial pada berbagai jenis kanker. Pada berbagai penelitian terutama pada jenis karsinoma kolorektal,

anus, paru dan esofagus, telah ditetapkan bahwa *tumor budding* berhubungan dengan prognosis yang buruk. *Tumor budding* pada karsinoma endometrium diperkirakan juga berhubungan dengan stadium lanjut atau metastasis dan juga menurunkan angka ketahanan hidup pasien.^{13,17}

Tumor budding telah diperkirakan sebagai penanda prognostik yang bermanfaat pada sejumlah tumor, tetapi penelitian mengenai gambaran *tumor budding* pada karsinoma endometrium masih sangat sedikit. Mekanisme pembentukan *tumor budding* belum dapat dijelaskan secara lengkap. Terdapat indikasi bahwa peristiwa molekuler yang menyebabkan terjadinya pembentukan *tumor budding* juga berhubungan dengan invasi tumor dan metastasis. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa sebuah karsinoma *differentiated* berubah menjadi fenotip *undifferentiated* pada batas invasif sehingga memunculkan dugaan bahwa migrasi sel-sel tumor dimulai dari batas invasif. Perubahan ekspresi *E-cadherin* juga diduga berhubungan dengan gambaran *tumor budding* pada karsinoma kolorektal dan diketahui bahwa *tumor budding* merupakan tahap awal dari proses *epithelial-mesenchymal transition* (EMT) yang secara rutin ditemukan pada tumor ini.¹³

Berdasarkan latar belakang di atas, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang hubungan antara ekspresi *E-cadherin* dengan derajat histopatologik dan *tumor budding* pada karsinoma endometrium jenis endometrioid di beberapa Laboratorium Patologi Anatomi di Sumatera Barat dalam rentang waktu tahun 2016 sampai 2019.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah:

1. Bagaimanakah karakteristik umum penderita karsinoma endometrium jenis endometrioid di beberapa Laboratorium Patologi Anatomi di Sumatera Barat dalam periode 2016-2019?
2. Bagaimanakah hubungan ekspresi *E-cadherin* dengan derajat histopatologi pada karsinoma endometrium jenis endometrioid?
3. Bagaimanakah hubungan ekspresi *E-cadherin* dengan *tumor budding* pada karsinoma endometrium jenis endometrioid?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis ekspresi *E-cadherin* serta hubungannya dengan derajat histopatologi dan *tumor budding* pada karsinoma endometrium jenis endometrioid.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui gambaran karakteristik umum karsinoma endometrium jenis endometrioid di beberapa laboratorium Patologi Anatomi di Sumatera Barat.
2. Mengetahui hubungan ekspresi *E-cadherin* dengan derajat histopatologi pada karsinoma endometrium jenis endometrioid.
3. Mengetahui hubungan ekspresi *E-cadherin* dengan *tumor budding* pada karsinoma endometrium jenis endometrioid.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk Ilmu Pengetahuan

1. Memberikan informasi tentang hubungan ekspresi *E-cadherin* dengan derajat histopatologi dan *tumor budding* pada karsinoma endometrium jenis endometrioid.
2. Mengetahui peranan *E-cadherin* dalam patogenesis dan proses invasi karsinoma endometrium jenis endometrioid.
3. Menjadi referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai ekspresi *E-cadherin* pada karsinoma endometrium jenis endometrioid.

1.4.2 Manfaat untuk Institusi

1. Memberikan informasi tentang karakteristik umum karsinoma endometrium jenis endometrioid di beberapa Laboratorium Patologi Anatomi Sumatera Barat.
2. Menjadi data penelitian mengenai ekspresi *E-cadherin* pada karsinoma endometrium jenis endometrioid di beberapa Laboratorium Patologi Anatomi Sumatera Barat.

1.4.3 Manfaat untuk Klinisi

Memberikan masukan kepada klinisi mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi proses invasi dan metastasis, khususnya pada karsinoma endometrium jenis endometrioid.