

**HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI CD44 DENGAN FAKTOR
KLINIKOPATOLOGIS KANKER ENDOMETRIUM**

**CORRELATION BETWEEN CD44 EXPRESSION AND
CLINICOPATHOLOGICAL FACTORS OF ENDOMETRIAL
CANCER**

GINA MAGDA RIANA



**DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2022

HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI CD44 DENGAN FAKTOR KLINIKOPATOLOGIS KANKER ENDOMETRIUM

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Menyelesaikan Program Pendidikan Dokter
Spesialis-1 dan Mencapai Gelar Dokter Spesialis

Program Studi

Pendidikan Dokter Spesialis-1 Bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Disusun dan diajukan oleh

GINA MAGDA RIANA

Kepada

**DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2022

TESIS**HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI CD44 DENGAN FAKTOR
KLINIKOPATOLOGIS KANKER ENDOMETRIUM**

Disusun dan diajukan oleh:

GINA MAGDA RIANA
Nomor Pokok: C055172003

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
Pada tanggal 18 Maret 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Pembimbing Utama,



Dr. dr. Nugraha Utama P., Sp. OG, Subsp. Onk
NIP. 19740624 200604 1 009

Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Sriwijaya Qadar, Sp. OG, Subsp. FER
NIP. 19681225 200012 2 005

Ketua Program Studi



Dr. dr. Nugraha Utama P., Sp. OG, Subsp. Onk
NIP. 19740624 200604 1 009

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Hj. Maerani Rasvid, Sp. PD, K-GH, Sp. GK
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Gina Magda Riana
Nomor mahasiswa : C055172003
Program studi : Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan
Ginekologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang berjudul

HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI CD44 DENGAN FAKTOR KLINIKOPATOLOGIS KANKER ENDOMETRIUM

adalah karya ilmiah saya sendiri dan sepanjang pengetahuan saya di dalam naskah tesis ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diterbitkan sebelumnya, kecuali yang tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila di kemudian di dalam naskah tesis dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur penjiplakan, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut dan diproses sesuai dengan hukum yang berlaku.

Makassar, 18 Maret 2022

Yang menyatakan,

A handwritten signature in black ink is written over a 1000 Rupiah Indonesian postage stamp. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text '1000', 'METRAN TEMPEL', and the serial number '544BBAKX145686885'.

Gina Magda Riana

PRAKATA

Puji syukur penulis ucapkan atas kehadiran Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan tesis dengan judul “Hubungan Antara Ekspresi CD44 dengan Faktor Klinikopatologis Kanker Endometrium” sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 pada Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Keberhasilan penyusunan tesis ini merupakan suatu hasil bimbingan, kerja keras, kerja sama, serta bantuan dari berbagai pihak yang telah diterima penulis sehingga segala rintangan yang dihadapi selama penelitian dan penyusunan tesis ini dapat terselesaikan dengan baik.

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada **Dr. dr. Nugraha Utama Pelupessy, Sp. OG, Subsp. Onk; Dr. dr. Sriwijaya Qadar, Sp. OG, Subsp. FER; dr. Upik Miskad, Ph.D, Sp.PA(K); dan Dr. dr. A. Alfian Zainuddin, M.KM** sebagai pembimbing atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini. Apresiasi yang setinggi-tingginya juga penulis sampaikan kepada **Dr. dr. Efendi Lukas, Sp. OG, Subsp. KFM dan Dr. dr. Fatmawati Madya, Sp. OG, Subsp. FER** sebagai penyanggah yang memberikan kritik dan saran dalam menyempurnakan penelitian ini. Ibu **Mardiati, Amd. AK** dan seluruh staf laboratorium patologi anatomi RS Universitas Hasanuddin dan RSUP Wahidin Sudirohusodo atas kerja sama yang baik yang terjalin selama proses penulisan penelitian ini.

Pada kesempatan ini penulis juga ingin mengucapkan terima kasih dan penghargaan secara tulus dan ikhlas kepada yang terhormat:

1. Kepala Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin **Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp. OG, Subsp. Onk**
2. Ketua Program Studi Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sekaligus Pembimbing Akademik penulis, **Dr. dr. Nugraha Utama Pelupessy, Sp. OG, Subsp. Onk** yang telah banyak membimbing dan memberi arahan selama penulis menjalani pendidikan
3. Sekretaris Program Studi Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, **Dr. dr. Imam F. Farid, Sp. OG, Subsp. Urogin RE** dan seluruh staf pengajar beserta pegawai yang telah memberikan arahan, dukungan dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.
4. Paramedis dan staf Departemen Obstetri dan Ginekologi di seluruh rumah sakit jejaring atas kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.
5. Teman-teman seperjuangan peserta PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi.
6. Suami tercinta **Gunawan** dan anak tersayang **Bastian Adam Albifardzan**, yang selalu menjadi penyemangat dan penyejuk hati.
7. Orang tua terkasih, almh. **Lydia Suryani Yuspita**, ibu **Suhartini**, dan bapak **Usman Santosa** serta saudara-saudara **Indra Sanjaya, Shafira Della Astrina**, dan **Dheka Daniswara** yang selalu mendoakan, membantu dan memberikan motivasi kepada penulis selama menjalani pendidikan.
8. Semua pihak yang telah membantu baik secara material maupun moril dalam penyelesaian tesis ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa penelitian yang telah dibuat ini masih sangat jauh dari kesempurnaan sehingga penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari semua pihak demi penyempurnaan tesis ini.

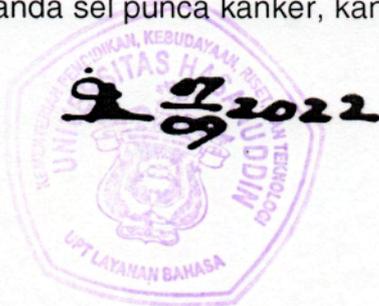
Semoga tesis memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya serta Ilmu Obstetri dan Ginekologi pada khususnya di masa yang akan datang.

ABSTRAK

GINA MAGDA RIANA. *Hubungan antara Ekspresi CD-44 dan Faktor Klinikopatologis Kanker Endometrium* (dibimbing oleh Nugraha Utama Pelupessy, Sriwijaya, Upik Miskad, Andi Alfian Zainuddin, Fatmawati Madya, dan Efendi Lukas).

Kanker endometrium merupakan salah satu kanker ginekologi tersering yang insidensi dan mortalitasnya terus meningkat setiap tahunnya. Walaupun faktor klinikopatologis seperti stadium, tipe histologis, derajat diferensiasi, invasi miometrium, dan LVSI telah ditetapkan sebagai faktor prognosis kanker endometrium, masih diperlukan adanya indikator prognosis lain untuk mengantisipasi heterogenitas kanker ini. Molekul adhesi CD-44 yang merupakan salah satu penanda sel punca kanker diketahui berperan dalam invasi, metastasis, dan prognosis berbagai jenis kanker. Pada kanker endometrium, peran CD-44 ini masih belum sepenuhnya diketahui. Penelitian ini bertujuan mengetahui ekspresi CD-44 pada kanker endometrium dan hubungannya dengan faktor prognosis yang telah diketahui, yaitu stadium, tipe histologis, derajat diferensiasi, invasi miometrium, dan LVSI kanker endometrium. Penelitian ini menggunakan studi potong lintang terhadap 64 sampel kanker endometrium dari RS Wahidin Sudirohusodo dan RS Universitas Hasanuddin periode Januari 2016 sampai dengan Desember 2020. Ekspresi CD-44 ditentukan dengan pemeriksaan imunohistokimia dan perbedaan skor-H pada ekspresi CD-44 dianalisis hubungannya dengan stadium, tipe histologis, derajat diferensiasi, invasi miometrium, dan LVSI kanker endometrium. Hasil penelitian menunjukkan bahwa CD-44 diekspresikan di seluruh sampel kanker endometrium. Ekspresi CD-44 berhubungan dengan stadium (OR=8,000, CI 95%=1,649 – 38,821; p=0,010), derajat diferensiasi (OR=12,105; CI 95%=2,205 – 58,503; p=0,001), invasi myometrium (OR=5,655; CI 95%=1,832 – 17,455; p=0,004, dan LVSI (OR=4,057; CI 95%=1,171 – 14,054; p=0,43), namun tidak berhubungan dengan tipe histologis (p=0,178). Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa pemeriksaan ekspresi CD-44 dapat dipertimbangkan sebagai salah satu penanda prognosis buruk pada kanker endometrium.

Kata kunci: CD-44, penanda sel punca kanker, kanker endometrium

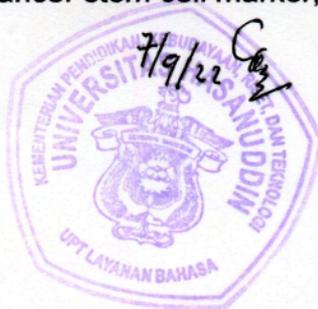


ABSTRACT

GINA MAGDA RIANA. *Correlation between CD44 Expression and Clinicopathological Factors of Endometrial Cancer* (Supervised by Nugraha Utama Pelupessy, Sriwijaya, Upik Miskad, Andi Alfian Zainuddin, Fatmawati Madya, and Efendi Lukas).

Endometrium cancer is one of the most common gynecological malignancies, which its incidence and mortality are rising every year. Although clinicopathological factors such as stage, histologic type, degree of cell differentiation, myometrial invasion, and LVSI has been determined as a prognostic factor for endometrial cancer, it is still necessary to have other prognostic indicators to anticipate the heterogeneity of this cancer. The adhesion molecule CD44, which is one of the cancer stem cells markers, is known to pay a role in the invasion, metastasis and prognosis of various types of cancer, in endometrial cancer, the role of CD44 is still not fully understood. This study aims to determine the expression of CD44 in endometrial cancer, and its relationship with known prognostic factors, such as histological type, histological grade, myometrial invasion, and LVSI. This research was a cross-sectional study of 64 endometrial cancer samples from Wahidin Sudirohusodo Hospital and Hasanuddin University Hospital conducted from January 2016 - December 2020. CD44 expression was determined by immunohistochemical examination and differences in H-scores in CD44 expression were analyzed to determine its relation among stage, histological type, and degree of cell differentiation, myometrial invasion, and LVSI of endometrial cancer. The results show that CD44 is expressed in all endometrial cancer samples. CD44 expression is associated with stage (OR = 8.000; 95% CI= 1.649 – 38.821; p = 0.010); degree of cell differentiation (OR = 12.105; 95% CI= 2.205-58.503; p=0.001), myometrial invasion (OR=5.655; 95% CI= 1.832 – 17.455; p=0.004), and LVSI (OR= 4.057; 95% C 1.171 – 14.054; p= 0.043), but not related to histological type (p= 0.178). So it is concluded that examination of CD44 expression can be considered as a marker of poor prognosis in endometrial cancer.

Keywords : CD44, cancer stem cell marker, endometrial cancer



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	I
HALAMAN PENGAJUAN	II
HALAMAN PENGESAHAN	III
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	IV
PRAKATA	V
ABSTRAK	VIII
ABSTRACT	IX
DAFTAR ISI	X
DAFTAR TABEL	XIII
DAFTAR GAMBAR	XIV
DAFTAR LAMPIRAN	XV
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	XVI
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan	4
D. Manfaat	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Kanker Endometrium	6
B. Karsinogenesis Kanker Endometrium	13
C. Cancer Stem Cells (CSC)	19

D. Kerangka Teori	26
E. Kerangka Konsep	27
F. Hipotesis	27
G. Definisi Operasional	29
BAB III METODE PENELITIAN	33
A. Rancangan Penelitian	33
B. Lokasi dan Waktu Penelitian	33
C. Populasi Penelitian	33
D. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	34
E. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	34
F. Cara Kerja	35
G. Alur Penelitian	38
H. Pengolahan dan Analisis Data	38
I. Aspek Etis	39
J. Rekapitulasi Waktu Penelitian	39
K. Personalia Penelitian	40
L. Anggaran Penelitian	40
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	41
A. Hasil Penelitian	41
B. Pembahasan	52
BAB V PENUTUP	61
PENUTUP	61
A. Kesimpulan	61

B. Saran	61
DAFTAR PUSTAKA	63

DAFTAR TABEL

nomor	halaman
1. Faktor risiko kanker endometrium	8
2. Derajat diferensiasi kanker endometrium menurut FIGO	11
3. Stadium kanker endometrium menurut FIGO	12
4. Penanda CSC dan perannya pada sel normal dan sel kanker endometrium	22
5. Definisi operasional	30
6. Karakteristik sampel penelitian	41
7. Skor-H berdasarkan faktor klinikopatologis kanker endometrium	47
8. Hubungan ekspresi CD44 dengan stadium kanker endometrium	49
9. Hubungan ekspresi CD44 dengan tipe histologis kanker endometrium	50
10. Hubungan ekspresi CD44 dengan derajat diferensiasi sel kanker endometrium	50
11. Hubungan ekspresi CD44 dengan invasi miometrium kanker endometrium	51
12. Hubungan ekspresi CD44 dengan LVSI kanker endometrium	52

DAFTAR GAMBAR

nomor	halaman
1. Kerangka teori	26
2. Kerangka konsep	27
3. Alur peneltian	38
4. Ekspresi CD44 pada kanker endometrium berdasarkan intensitas warna	45
5. Ekspresi CD44 pada kanker endometrium berdasarkan ekstensitas warna	46

DAFTAR LAMPIRAN

nomor	halaman
1. Rekomendasi persetujuan etik	76
2. Data penelitian	77

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/ Singkatan	Arti dan Keterangan
CD44	<i>Cluster of Differentiation 44</i>
CSC	<i>Cancer Stem Cells</i>
ECD	<i>Extracellular Domain</i>
ECM	<i>Extracelullar Matrix</i>
FIGO	<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
HA	<i>Hyaluronic Acid</i>
HRT	<i>Hormonal Replacement Therapy</i>
ICD	<i>Intracellular Domain</i>
IMT	Indeks Massa Tubuh
LVSI	<i>Lymph-Vascular Space Invasion</i>
MSI	<i>Microsatelite Instability</i>
MT1-MMP	<i>Membrane Type 1 Matrix Metalloprotease</i>
OPN	<i>Osteopontin</i>
PCOS	<i>Polycystic Ovary Syndrome</i>
SERM	<i>Selective Estrogen Receptor Modulator</i>
TMD	<i>Transmembrane Domain</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker endometrium merupakan kanker ginekologi tersering pada wanita di Amerika Serikat, dengan insidensi 61.880 kasus pada tahun 2019 (Siegel et al., 2019). Namun, di Asia Tenggara, kanker ini menempati urutan ketiga setelah kanker serviks dan ovarium, dengan insidensi 26.091 kasus pada tahun 2018 (Globocan, 2018). Data jumlah kasus kanker endometrium di Indonesia sampai saat ini masih belum ada, namun di RS Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta didapatkan 72 kasus baru selama tahun 1993-2004 (Pradjatmo and Pahlevi, 2013).

Berdasarkan data dari *Morbidity and Mortality Weekly Report*, insiden kanker endometrium di Amerika Serikat meningkat 0,7% per tahun selama tahun 1999-2015, dan mortalitasnya meningkat 1,1% per tahun selama tahun 1999-2016 (Henley et al., 2018). Meningkatnya insiden penyakit ini dikaitkan dengan berbagai faktor, termasuk meningkatnya prevalensi obesitas dan diabetes melitus, penurunan penggunaan *hormone replacement therapy* (HRT) pada wanita menopause, dan perubahan perilaku reproduksi (Cote et al., 2015; Duncan et al., 2012; Friberg et al., 2007; Wartko et al., 2013).

Kanker endometrium diklasifikasikan menjadi 2 tipe histologis yaitu tipe I dan tipe II. Tipe I (*estrogen dependent*) adalah tipe endometrioid dan musinosum yang merupakan 80-90% dari seluruh kasus, terjadi pada usia lebih muda dan memiliki prognosis yang baik; sedangkan tipe II (*non-estrogen dependent*) adalah tipe serosa papilaris, sel jernih, dan skuamosa yang merupakan 10-20% kasus, terjadi pada usia yang lebih tua dan memiliki diferensiasi dan prognosis yang buruk (Miller, 2016).

Akhir-akhir ini, perkembangan biologi molekuler dikaitkan dengan kanker endometrium. Salah satu faktor yang berhubungan dengan kejadian dan prognosis kanker endometrium adalah CD44 (Uharček, 2008). CD44 merupakan glikoprotein transmembran yang disandi oleh gen tunggal pada lokus kromosom 11p13 yang berikatan dengan *hyaluronic acid* (HA). HA merupakan komponen utama dari *extracellular matrix* (ECM) yang berperan dalam interaksi antar sel dan sel-matriks sehingga mempengaruhi migrasi, invasi, dan metastasis dari suatu tumor.

Leblanc et al melaporkan bahwa ekspresi CD44 yang tinggi pada perempuan yang menderita kanker endometrium berhubungan dengan *lymph-vascular space invasion* (LVSI) dan kedalaman invasi miometrium lebih dari 50% (Leblanc et al., 2001). Penelitian ini didukung oleh penelitian yang dilakukan A.M. Afify et al yang menyimpulkan bahwa ekspresi CD44 dan ligannya yaitu HA berperan dalam perkembangan dan progresivitas hiperplasia atipik dan kanker endometrium dibandingkan dengan endometrium normal (Afify et al., 2005).

Namun, beberapa studi bertentangan dengan studi sebelumnya yaitu oleh Elshorbagy et al yang menunjukkan bahwa ekspresi CD44 kanker endometrium tipe endometrioid lebih tinggi dibandingkan pada kanker endometrium tipe serosa papilaris, dengan demikian maka ekspresi CD44 yang tinggi merupakan prognosis yang baik bagi kanker endometrium (El-Shorbagy et al., 2016). Selanjutnya, penelitian yang dilakukan oleh Wojciechowski et al juga menunjukkan bahwa ekspresi CD44 pada kanker endometrium tipe endometrioid lebih tinggi dibandingkan dengan tipe serosa papilaris, namun hal ini tidak berkorelasi yang signifikan antara ekspresi CD44 dengan penyebaran ke kelenjar getah bening, metastasis jauh, infiltrasi serviks, keterlibatan adneksa dan serosa uterus, LVSI ataupun stadium kanker tersebut (Wojciechowski et al., 2015). Hal ini sesuai oleh penelitian lain menyimpulkan bahwa tidak terdapat ekspresi CD44 pada kanker endometrium dengan prognosis yang buruk (Ayhan et al., 2001; Elbasateeny et al., 2016; Fujita et al., 1994).

Berdasarkan latar belakang masalah di atas maka kami tertarik untuk melakukan penelitian tentang hubungan ekspresi CD44 dengan faktor klinikopatologis (stadium kanker, tipe histologis, derajat diferensiasi dan LVSI) pada kanker endometrium.

B. Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara ekspresi CD44 dengan faktor klinikopatologis kanker endometrium: stadium, tipe histologis, derajat diferensiasi, invasi miometrium, dan LVSI?

C. Tujuan

1. Tujuan umum

Mengetahui ekspresi CD44 pada kanker endometrium dan hubungannya dengan stadium, tipe histologis, derajat diferensiasi, invasi miometrium, dan LVSI.

2. Tujuan khusus

- a. Mengetahui ekspresi CD44 pada kanker endometrium
- b. Mengetahui hubungan ekspresi CD44 dengan stadium kanker endometrium
- c. Mengetahui hubungan ekspresi CD44 dengan tipe histologis kanker endometrium
- d. Mengetahui hubungan ekspresi CD44 dengan derajat diferensiasi kanker endometrium
- e. Mengetahui hubungan ekspresi CD44 dengan invasi miometrium kanker endometrium

- f. Mengetahui hubungan ekspresi CD44 dengan LVSI kanker endometrium

D. Manfaat

1. Manfaat akademik

- a. Memberikan informasi ilmiah mengenai karsinogenesis kanker endometrium
- b. Mengetahui peran CD44 terhadap faktor klinikopatologis kanker endometrium
- c. Menjadi data dasar bagi penelitian selanjutnya dalam memahami peran patologi molekuler terhadap perkembangan kanker lainnya

2. Manfaat bagi pelayanan

Identifikasi dan evaluasi ekspresi CD44 dapat menjadi penanda penting yang membantu dalam pengambilan keputusan klinis, dan juga untuk pengembangan terapi target

3. Manfaat bagi penelitian

Menjadi data dasar bagi penelitian selanjutnya dalam memahami peran patologi molekuler terhadap perkembangan kanker lainnya

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kanker Endometrium

1. Definisi dan epidemiologi

Kanker endometrium adalah tumor epitel ganas yang muncul di endometrium dengan diferensiasi glandular, dan memiliki morfologi yang berubah-ubah. Berdasarkan data dari *American Cancer Society*, kanker endometrium menempati urutan keempat dari seluruh kanker pada wanita setelah kanker payudara, kanker paru-paru, dan kanker kolorektal, dengan insidensi 61.880 kasus pada tahun 2019 (Siegel et al., 2019). Di Asia Tenggara tahun 2018, kanker endometrium menempati urutan ketiga dari kanker ginekologi tersering setelah kanker serviks dan ovarium, dengan insidensi 26.091 kasus (Globocan, 2018).

2. Faktor risiko

Kanker endometrium merupakan "*disease of elderly*". Risiko terjadinya kanker endometrium meningkat seiring bertambahnya usia. Puncak kejadiannya adalah antara usia 55 dan 70 tahun, dan usia rata-ratanya adalah 61 tahun. Lebih dari 90% pasien berusia di atas 50 tahun. Hanya 5% atau kurang yang menderita kanker endometrium sebelum usia 40 tahun (Jernigan and Fader, 2015).

Sebagian besar faktor risiko kanker endometrium berhubungan dengan stimulasi *unopposed* estrogen pada endometrium. Wanita nulipara memiliki risiko 2-3 kali lipat dibandingkan wanita yang pernah melahirkan (Dowdy et al., 2020). Anovulasi kronik pada *polycystic ovary syndrome* (PCOS), juga meningkatkan risiko kanker endometrium. (Pokharna, 2017).

Menarke dini (11-12 tahun) dan menopause lanjut (lebih dari 50 tahun), keduanya dikaitkan dengan peningkatan risiko (Lucas, 2009). Menopause yang terjadi di atas usia 52 tahun meningkatkan risiko sebesar 2,4 kali lipat dibandingkan dengan wanita yang menopause di bawah usia 49 tahun (Dowdy et al., 2020).

Wanita obesitas memiliki risiko yang lebih tinggi untuk menderita kanker endometrium. Hampir 70% penderita kanker endometrium adalah obesitas. Risiko kanker endometrium meningkat 1,5 kali lipat pada wanita *overweight* dan lebih dari 2,5 kali lipat pada wanita obesitas (Jenabi and Poorolajal, 2015).

Diabetes melitus juga merupakan salah satu faktor risiko dari kanker endometrium. Ada hubungan yang kuat antara peningkatan resistensi insulin dengan kejadian kanker endometrium. Seorang wanita menopause yang obesitas dan menderita diabetes memiliki risiko 2-3 kali lebih besar terkena kanker endometrium (Jernigan and Fader, 2015; Lucas, 2009).

Hipertensi sering dikaitkan dengan obesitas dan karenanya juga disebut sebagai faktor risiko. Kehadiran tiga serangkai yaitu obesitas, diabetes dan hipertensi pada wanita meningkatkan risiko kanker endometrium dan biasanya disebut *corpus cancer syndrome* (Jernigan and Fader, 2015).

Tabel 1. Faktor risiko kanker endometrium (Pokharna, 2017)

Faktor Risiko	Ciri yang Menonjol
Umur	Puncaknya pada usia 55-70 tahun
Ras	Lebih sering pada ras kulit putih, jarang pada wanita Indian dan Asia Selatan
Obesitas	IMT > 30 kg/m ²
Diet	Tinggi lemak dan rendah serat
Diabetes melitus	Meningkatkan risiko 2-3 kali lipat
Paritas	Lebih sering pada nullipara dan wanita infertil
Hipertensi	Berhubungan dengan obesitas dan diabetes melitus
Riwayat menstruasi	Menarkhe dini, menopause terlambat
Keadaan hiperestrogenik	Terapi hormon estrogen tanpa progestin, PCOS, tumor yang memproduksi estrogen
<i>Lynch syndrome</i>	Penyakit dominan autosom yang diturunkan

Lanjutan tabel 1

Faktor Risiko	Ciri yang Menonjol
Penggunaan tamoxifen	Kecurigaan yang tinggi pada pengguna tamoxifen
Riwayat keluarga	Riwayat keluarga dengan kanker endometrium, ovarium, dan payudara
Alterasi molekuler	Mutasi pada gen PTEN dan p53 sering terjadi pada kanker endometrium

3. Manifestasi klinis

Sekitar 90% wanita dengan kanker endometrium akan datang dengan keluhan perdarahan pervaginam. Sebagian wanita akan merasakan tekanan dan rasa tidak nyaman pada daerah panggul yang mengindikasikan adanya pembesaran uterus atau penyebaran penyakit ke ekstrasuterin. Pada wanita dengan stenosis serviks, biasanya pada wanita yang lebih tua, dapat terjadi hematometra atau piometra, yang kemudian menyebabkan keluarnya *discharge* yang purulen. Keadaan ini biasanya berhubungan dengan prognosis yang buruk (Dowdy et al., 2020; Smith and McCartney, 1985).

4. Patologi

Secara garis besar, terdapat 2 tipe patogenetik kanker endometrium, yaitu tipe I dan tipe II. Tipe I (*estrogen dependent*) adalah tipe endometrioid dan variannya, merupakan 80-90% dari seluruh kasus, didahului oleh hiperplasia endometrium yang kemudian berkembang menjadi karsinoma. Jenis kanker endometrium ini cenderung memiliki diferensiasi dan prognosis yang lebih baik dibandingkan dengan kanker endometrium tipe II. Tipe II (*non-estrogen dependent*) adalah tipe *serous* dan *clear cell adenocarcinomas* yang merupakan 10-20% kasus. Tipe ini terjadi tanpa stimulasi estrogenik di endometrium, bukan didahului oleh hiperplasia endometrium melainkan oleh atrofi endometrium serta memiliki diferensiasi dan prognosis yang buruk (Dowdy et al., 2020; Miller, 2016).

Diferensiasi dari kanker yang dinyatakan berdasarkan derajatnya, ditentukan oleh pola pertumbuhan dan fitur nukleusnya. Berdasarkan sistem derajat diferensiasi yang diusulkan oleh *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) tahun 1989, tumor dikelompokkan ke dalam 3 derajat, yaitu: derajat 1, tumor menunjukkan $\leq 5\%$ bagian solid; derajat 2, tumor menunjukkan 6-50% bagian solid; dan derajat 3, tumor menunjukkan $>50\%$ bagian solid. Sistem FIGO ini dapat diaplikasikan pada seluruh kanker endometrium tipe endometrioid termasuk variannya sampai kanker endometrium tipe musinosum. Untuk tipe serosa papilaris dan sel jernih, penentuan derajat nuklear lebih diutamakan, sebagian besar peneliti

menyakini bahwa kedua tipe ini merupakan lesi derajat tinggi, sehingga penentuan derajat tidak dibutuhkan (Dowdy et al., 2020; Miller, 2016).

Tabel 2. Derajat diferensiasi kanker endometrium berdasarkan FIGO

Derajat Diferensiasi Histopatologis:
Derajat 1 \leq 5% bagian solid
Derajat 2 6-50% bagian solid
Derajat 3 $>$ 50% bagian solid

Catatan:

- Jika didapatkan gambaran nukleus yang atipik, maka derajat naik 1 tingkat
- Pada adenokarsinoma tipe serosa papilaris, sel jernih, dan skuamosa, penilaian derajat nukleus lebih diutamakan
- Adenokarsinoma dengan diferensiasi skuamosa dinilai berdasarkan derajat nukleus pada komponen glandular

5. Stadium

Tujuan penentuan stadium pada keganasan adalah untuk mengklasifikasikan tumor berdasarkan ukuran dan penyebaran penyakit, untuk menilai prognosisnya secara akurat. Stadium FIGO adalah prediktor tunggal terkuat dari *outcome* wanita dengan kanker endometrium (Abeler et al., 1992; Binder and Mutch, 2014)

Tabel 3. Stadium kanker endometrium menurut FIGO (Pecorelli, 2009)

Stadium FIGO	Deskripsi Stadium
Stadium I	Tumor terbatas pada korpus uteri, tidak mencapai lapisan serosa
IA	Tidak ada atau <50% invasi ke myometrium
IB	Invasi miometrium \geq 50%
Stadium II	Tumor menginvasi stroma serviks, namun tidak melewati uterus (bila hanya melibatkan kelenjar endoserviks, dikategorikan sebagai stadium I)
Stadium III	Tumor mengivasi lapisan serosa, adneksa, vagina atau limfe nodus retroperitoneal
IIIA	Keterlibatan lapisan serosa, adneksa, dan/atau hasil positif pada <i>peritoneal washing</i>
IIIB	Keterlibatan vagina
IIIC	Keterlibatan limfe nodus retroperitoneal
IIIC1	Keterlibatan limfe nodus pelvis
IIIC2	Keterlibatan limfe nodus paraaorta dengan/ tanpa keterlibatan limfe nodus pelvis
Stadium IV	Tumor mengivasi mukosa rektum atau buli-buli dan/atau organ jauh
IVA	Keterlibatan mukosa rektum atau buli-buli
IVB	Metastasioe jauh ke intra-abdomen atau extra-abdomen (termasuk limfe nodus inguinal)

B. Karsinogenesis Kanker Endometrium

Penanda molekuler saat ini sedang dievaluasi dalam upaya untuk mengidentifikasi pasien kanker endometrium stadium awal namun memiliki risiko rekurensi yang tinggi, karena pasien ini akan memperoleh manfaat dari *adjuvant therapy* dan *targeted therapy*. Angka kematian meningkat pada pasien dengan stadium lanjut, meskipun sudah ada kemajuan dalam upaya radioterapi, operasi dan kemoterapi. Dengan meningkatkan pemahaman tentang penyakit pada tingkat molekuler dan mengidentifikasi perubahan genetik yang menimbulkan heterogenitas dalam spektrum keganasan ini, maka akan meningkatkan kemampuan untuk mengembangkan *targeted therapy* untuk melengkapi strategi pengobatan saat ini (Amant et al., 2005; Binder and Mutch, 2014; Fleming, 2007).

1. Reseptor hormon

Reseptor estrogen dan progesterone yang positif adalah faktor prognostik independen yang secara signifikan meningkatkan *disease-free survival* (Creasman et al., 1985; Palmer et al., 1988). Terapi hormon termasuk progestin, *aromatase inhibitor* dan *selective estrogen receptor modulators* (SERM) adalah terapi lini pertama bagi pasien muda yang menginginkan pilihan *fertility sparing*. Beberapa kasus yang dipublikasikan melaporkan respons yang baik dalam merawat pasien muda dengan kanker endometrium tipe I stadium awal; Namun, *median progression free*

survival pada pasien dengan penyakit rekuren atau stadium lanjut adalah minimal (McMeekin et al., 2003; Rose et al., 2000; Thigpen et al., 1999). Status reseptor hormon masih merupakan faktor prognostik molekuler yang penting dan terapi hormonal harus selalu dipertimbangkan sebagai tambahan *targeted therapy* dan paliatif (Binder and Mutch, 2014).

2. PTEN

PTEN adalah *tumor suppressor gene* yang mengkode enzim fosfatase yang mengatur penghentian siklus sel dalam fase G1 dan memungkinkan apoptosis melalui jalur pensinyalan (Zhu et al., 2001). Mutasi PTEN yang menyebabkan inaktivasi protein adalah cacat genetik yang paling umum terjadi pada karsinoma endometrium tipe I dan telah dilaporkan pada 57-83% kasus (Hayes et al., 2009; Mutter, 2000). Mutter et al memverifikasi adanya mutasi PTEN pada 55% lesi prakanker dan mutasi ini tidak terjadi pada endometrium normal. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa inaktivasi PTEN adalah salah satu perubahan paling awal dalam karsinogenesis endometrium dan oleh karena itu kehadirannya sangat penting dalam mendeteksi lesi prekursor risiko tinggi. Sementara nilai prognostik dari mutasi PTEN sendiri belum dievaluasi, kanker endometrium tipe I memiliki tingkat mutasi tujuh kali lipat lebih tinggi daripada kanker tipe II dan dikaitkan dengan histologi yang menguntungkan dan prognosis yang lebih baik (Mutter, 2000).

3. Jalur PI3K/AKT/mTOR

PTEN secara negatif mengatur jalur hilir pensinyalan yang dimediasi oleh AKT yang penting untuk pertumbuhan, proliferasi, dan kelangsungan hidup seluler (Hayes et al., 2009; Mutter, 2000; Vivanco and Sawyers, 2002; Zhu et al., 2001). Jalur PI3K/AKT/mTOR adalah jalur pensinyalan yang paling sering dideregulasi dan dipengaruhi oleh lebih dari 80% kanker endometrium tipe I (Cheung et al., 2011).

Selain hilangnya fungsi PTEN yang disebutkan sebelumnya, mutasi pada PIK3CA (gen yang mengkode subunit katalitik PI3K) menyebabkan upregulasi jalur PI3K/AKT/mTOR. Mutasi PIK3CA terjadi pada hingga 36% kasus kanker endometrium, lebih sering pada tumor yang juga memiliki mutasi PTEN (Oda et al., 2005). Untuk mengevaluasi status PIK3CA dalam lesi prekursor hiperplastik, Hayes et al. memeriksa 29 kasus hiperplasia atipikal kompleks dan 44 kasus kanker endometrium. Tingkat mutasi PIK3CA pada hiperplasia atipikal kompleks dan kasus kanker adalah 7 dan 39%, dan tingkat mutasi PTEN serupa pada kedua kelompok pada 48 dan 57% masing-masing. Meskipun mutasi PTEN dan PIK3CA memengaruhi jalur yang sama, PIK3CA dapat berfungsi sebagai penanda invasi mengingat mutasi lebih sering terjadi pada penyakit invasif. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan apakah temuan ini memiliki penggunaan klinis yang signifikan dalam memprediksi prognosis (Hayes et al., 2009).

Mendeteksi mutasi pada jalur ini memiliki signifikansi klinis karena strategi pengobatan baru yang menargetkan jalur ini sedang dikembangkan. Obat antitumor telah diklasifikasikan sebagai PI3K *inhibitor*, mTOR *inhibitor*, PI3K/mTOR *inhibitor* ganda dan AKT *inhibitor*. mTOR *inhibitor* telah terbukti bermanfaat pada keganasan lain termasuk karsinoma sel ginjal dan sarcoma (Albert et al., 2010; Slomovitz and Coleman, 2012).

4. p53

Tumor suppressor gene p53 diaktifkan sebagai respons terhadap berbagai sinyal stres dalam sel dan memicu beberapa jalur yang mengarah ke penghambatan pertumbuhan dan apoptosis (Bálint E and Vousden, 2001; Vousden and Lu, 2002). Pada kanker endometrium tipe II, mutasi yang paling umum diidentifikasi adalah pada gen p53, dengan mutasi pada 54% kanker nonendometrioid dan > 90% karsinoma serosa dan hanya 20% pada kanker endometrium tipe I (Weigelt and Banerjee, 2012). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa mutasi pada gen p53 mungkin merupakan kejadian awal dalam karsinogenesis kanker endometrium serosa karena mutasi ini ditemukan pada sekitar 75% lesi precursor (Jia et al., 2008; Tashiro et al., 1997).

Selain berhubungan dengan kanker endometrium tipe II, mutasi p53 juga dikaitkan dengan hasil klinis yang buruk. Dalam sebuah tinjauan retrospektif dari 131 pasien kanker endometrium, mutasi p53 terlihat pada 30% kasus dan dikaitkan dengan histologi tipe II, *high-grade tumor*, tidak

adanya reseptor progesteron dan *disease free survival rates* yang lebih rendah. Dalam analisis multivariat yang disesuaikan untuk *grading* histologis, stadium FIGO, dan metastasis kelenjar getah bening, ada peningkatan risiko kematian 11 kali lipat pada pasien dengan mutasi p53 dibandingkan dengan mereka yang tidak (Lee et al., 2010).

5. HER2/neu dan EGFR

Protein HER2 adalah glikoprotein transmembran dari keluarga tirosin kinase EGFR manusia. Amplifikasi HER2 menyebabkan ekspresi HER2 berlebih pada level mRNA dan protein yang pada akhirnya meningkatkan proliferasi, diferensiasi, migrasi, dan kelangsungan hidup sel. Amplifikasi gen HER2 dan overekspresi reseptornya didapatkan pada kanker endometrium, dengan tingkat overekspresi tertinggi terjadi pada kanker endometrium tipe serosa. Studi yang sama menunjukkan bahwa amplifikasi gen HER2 adalah faktor prognostik independen terkait dengan kelangsungan hidup secara keseluruhan yang buruk (Morrison et al., 2006; Rolitsky et al., 1999; Santin et al., 2002).

Overekspresi EGFR juga telah dilaporkan pada 40-46% kanker endometrium tipe I dan 34% kanker endometrium tipe II. Dalam sebuah studi tentang karsinoma serosa uterus, tidak ada mutasi EGFR yang diidentifikasi; namun, analisis imunohistokimia menunjukkan pewarnaan membran EGFR sedang sampai kuat pada 56% tumor. Meskipun overekspresi EGFR sering terjadi pada kanker endometrium, inhibitor

EGFR belum terbukti signifikan secara klinis dalam pengobatan penyakit lanjut (Hayes et al., 2009; Konecny et al., 2009).

6. *Micosatellite instability (MSI)*

Microsatellite instability (MSI) adalah kecenderungan untuk terjadinya perubahan dalam jumlah segmen pendek dari DNA berulang karena kesalahan DNA *repair* selama replikasi sel. MSI terjadi karena inaktivasi gen DNA *mismatch repair* (MLH1, MSH2 dan MSH6), yang merupakan patognomonik untuk sindrom Lynch. MSI juga dapat terjadi karena metilasi promotor gen MLH1 yang menyebabkan hilangnya fungsi protein *mismatch repair* (Binder and Mutch, 2014).

Studi dari sebuah institusi menunjukkan data yang bertentangan mengenai hubungan MSI dengan faktor prognostik lain, penanda molekuler dan kelangsungan hidup. Dalam sebuah penelitian prospektif pada 229 kasus kanker endometrium, MSI positif lebih sering didapatkan pada ras kulit putih, tetapi stadium lanjut dan histologi tipe II lebih jarang pada tumor dengan MSI positif. Meskipun ada hubungan yang signifikan antara tumor MSI positif dengan ras yang menguntungkan dan stadium penyakit, tidak ada perbedaan yang signifikan dalam rekurensi maupun *overall survival rate* (Basil et al., 2000).

7. Proliferasi mikrovaskuler

Pentingnya angiogenesis dalam pertumbuhan dan metastasis tumor solid telah dijelaskan lebih dari empat dekade lalu (Folkman, 1990, 1971). Haldorsen et al. mempelajari profil angiogenik kanker endometrium

dengan menghitung kerapatan pembuluh darah mikro, proliferasi mikrovaskular, dan indeks proliferasi vaskular berdasarkan penanda histomorfologis KI67 dan faktor VIII. Hasil dari penelitian tersebut, mereka memverifikasi bahwa proliferasi mikrovaskuler yang tinggi berkorelasi dengan volume tumor yang besar dan penurunan prognosis dan progression free survival (Haldorsen et al., 2014).

Ligan VEGF dan reseptornya adalah mediator utama angiogenesis, dan penghambat target ini telah menunjukkan manfaat terapeutik pada beberapa keganasan. VEGF juga merupakan mediator utama untuk proliferasi sel endotel pada karsinoma endometrium. Percobaan fase II dari agen tunggal bevacizumab, antibodi monoklonal IgG manusia rekombinan yang disetujui FDA AS untuk VEGF, menunjukkan hasil yang menggembirakan dalam pengobatan kanker endometrium rekuren atau persisten (Aghajanian et al., 2011; Jayson et al., 2012; Sivridis, 2001).

C. Cancer Stem Cells (CSC)

CSC adalah sel dengan sifat *stem-like*, yang memperoleh mutasi onkogenik dan memiliki kemampuan untuk memperbaharui diri dan berdiferensiasi, yang bertanggung jawab pada heterogenitas sel neoplastik, resistensi obat dan kemampuan invasi (Li et al., 2012). Bukti pertama yang mendukung teori CSC berasal dari studi Virchow dan Cohnheim. Data ini dikonfirmasi dari studi praklinis yang diterbitkan oleh

Bonnet et al pada tahun 1997 yang menunjukkan bahwa sel yang mampu menghasilkan *Acute Myeloid Leukemia* (AML) manusia dalam model xenograft memiliki kapasitas proliferasi dan kemampuan untuk berdiferensiasi dan memperbaharui diri yang menunjukkan bahwa *normal stem cells* adalah target untuk transformasi neoplastic (Sell, 2004). Sejak itu, keberadaan CSC telah dilaporkan pada beberapa jenis tumor termasuk kanker payudara, kolorektal, prostat, sistem saraf pusat, melanoma, dan sarkoma (Giannone et al., 2019).

1. Peran CSC pada kanker endometrium

Hubbard et al. memberikan bukti pertama CSC pada kanker endometrium. Populasi kecil sel yang diperoleh dari sampel kanker endometrium menghasilkan tumor pada tikus yang *immunocompromised* (Hubbard et al., 2009). Kapasitas pembaruan diri, dediferensiasi dan kemampuan untuk bermigrasi dari massa primer ke pembuluh darah dan organ lain adalah fitur khas dari CSC. Kapasitas pembaruan diri adalah sifat CSC untuk beregenerasi, yang mengarah ke kelompok sel yang secara tidak normal berdiferensiasi dan bertahan meskipun terdapat sinyal umpan balik negatif untuk apoptosis (Carvalho et al., 2015). Di sisi lain kemampuan untuk bermigrasi, menginduksi angiogenesis dan menghasilkan matriks ekstraseluler memainkan peran kunci dalam metastasis kanker endometrium. *Cancer stem cells* secara intrinsik juga

memiliki sifat *chemoresistant* karena plastisitasnya (Hubbard and Gargett, 2010; Tang, 2012)

Sampai saat ini, teori telah dikemukakan mengenai asal-usul CSC endometrium. Hipotesis pertama mengasumsikan bahwa CSC muncul dari sel induk normal/dewasa. Akuisisi progresif dari mutasi genetik dan perubahan epigenetik dapat menyebabkan transformasi CSC (Visvader and Lindeman, 2008). Hipotesis kedua adalah bahwa CSC juga dapat berasal dari sel-sel tumor yang berdiferensiasi: ekspresi dan pelepasan molekul "stemness" tampaknya menginduksi program de-diferensiasi (Allegra et al., 2014). Akhirnya, sel-sel endometrium somatik dan yang terdiferensiasi dapat mewakili asal mula CSC dengan akuisisi sifat pembaharuan diri dan plastisitas (Tang, 2012).

2. Penanda CSC endometrium

Penanda CSC secara bertahap ditemukan dan termasuk dalam kelompok molekul protein yang dikenal sebagai *cluster destination antigens* (CD). Sejumlah kecil termasuk kategori lain seperti: ALDH1, integrin ($\alpha 2\beta$, $\alpha 6$), Nanog, ABCGT, NCAM1, dan POU5F1. Fungsi CSC ini di dalam sel normal dan kanker berbeda (Hubbard et al., 2009). Tabel menunjukkan klasifikasi terbaru dari penanda CSC sesuai dengan peran fungsinya dalam jaringan normal dan kanker.

Tabel 4. Penanda CSC dan perannya pada sel normal dan sel kanker endometrium (Bach et al., 2013; Jin et al., 2006; Senbanjo and Chellaiah, 2017; Visus et al., 2011; Zhang et al., 2014)

CSC	Peran pada sel normal	Peran pada sel kanker
CD44	Glikoprotein permukaan sel yang terlibat dalam interaksi antar sel, adhesi sel, dan migrasi	Berikatan dengan asam hialuronat memainkan peran penting dalam migrasi sel, pertumbuhan, dan perkembangan tumor
ALDH1	Mengkatalisasi oksidasi aldehida	Ekspresi yang lebih tinggi menghasilkan tingkat proliferasi sel yang lebih tinggi, pembentukan mikrosfer, dan migrasi
CD117	Reseptor transmembran tipe 3 untuk faktor pertumbuhan sel mast dan memainkan peran penting dalam pengaturan kelangsungan hidup dan proliferasi sel	Proto-onkogen, yang berarti bahwa ekspresi berlebih atau mutasi protein ini dapat menyebabkan kanker
CD55	Penghambat komplemen permukaan sel intrinsik	Pembaharuan diri yang teregulasi dan resistensi cisplatin

Lanjutan tabel 4

CSC	Peran pada sel normal	Peran pada sel kanker
CD133	Mempertahankan sifat sel induk dengan menekan diferensiasi, mengikat kolesterol dalam mikrodoman membran plasma yang mengandung kolesterol	Inisiasi pertumbuhan tumor, menghasilkan tumor dengan kemampuan pembaharuan dan diferensiasi diri yang berkelanjutan dan tanpa perubahan fenotipik setelah transplantasi serial

3. Hubungan penanda CSC CD44 dengan kanker endometrium

CD44 adalah glikoprotein transmembran yang juga disebut sebagai P-glikoprotein 1. Disandikan oleh gen tunggal pada lokus kromosom 11p13 (Iczkowski, 2010; Isacke and Yarwood, 2002). Sebagai reseptor multifungsi, ia dapat mengontrol fungsi biologis yang terlibat dalam penyebaran dan metastasis sel kanker. CD44 dapat dibelah secara berurutan oleh *membrane type 1 matrix metalloprotease* (MT1-MMP) dan kemudian oleh *presenilin-1* γ *secretase* yang diinduksi oleh ikatan ligan (osteopontin atau asam hialuronat). CD44 dapat bertranslokasi ke dalam nukleus untuk mengaktifkan transkripsi gen yang penting dalam metastasis dan kelangsungan hidup sel (Senbanjo and Chellaiah, 2017) .

Studi yang dilakukan oleh Torres et al menunjukkan bahwa konsentrasi CD44 meningkat secara signifikan pada kanker endometrium dibandingkan dengan kelompok kontrol (Torres et al., 2019). Juga

ditemukan bahwa konsentrasi dari dua penanda CSC, CD44 dan TGM2 secara signifikan berkorelasi dalam sampel kanker endometrium. Hasil ini sesuai dengan hasil peningkatan ekspresi CD44 di jaringan kanker endometrium (Elbasateeny et al., 2016; Wojciechowski et al., 2015).

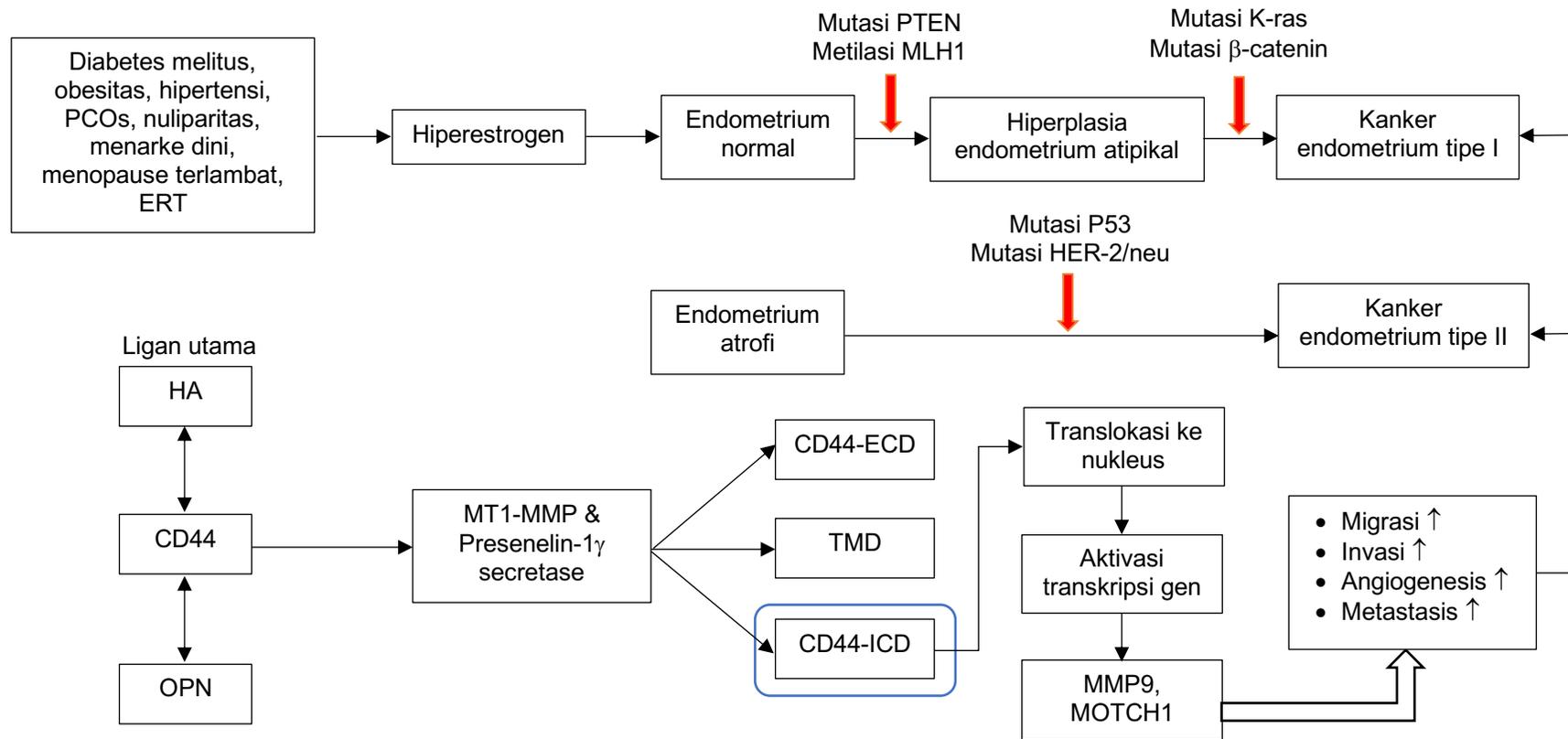
Elbasateeny et al. melaporkan bahwa CD44 bersama dengan CD133 mungkin berpartisipasi dalam karsinogenesis kanker endometrium tahap awal, dan overekspresi mereka dapat memfasilitasi diagnosis dini kanker endometrium (Elbasateeny et al., 2016).

Angiogenesis diperlukan agar sel tumor menyebar dan bermigrasi ke organ yang jauh. Ekspresi CD44 memiliki dampak pada sel endotel dan mengontrol pembentukan pembuluh darah. Terjadinya metastasis juga terkait dengan ekspresi CD44 vaskuler (Cao et al., 2006; Savani et al., 2001; TRoCHoN et al., 1996).

Penelitian mengenai ekspresi CD44 dan nilai prognosisnya pada kanker endometrium masih terbatas dan tidak konsisten. Beberapa studi menunjukkan bahwa kanker endometrium dengan prognosis yang buruk akan kehilangan ekspresi CD44 (Ayhan et al., 2001; Elbasateeny et al., 2016; Fujita et al., 1994). El-Shorbagy et al juga menunjukkan bahwa ekspresi CD44 lebih tinggi pada kanker endometrium tipe endometrioid dibandingkan pada tipe *serous*, dengan demikian maka ekspresi CD44 yang tinggi merupakan prognosis yang baik bagi kanker endometrium (El-Shorbagy et al., 2016). Penelitian yang dilakukan oleh Wojciechowski et al juga menunjukkan bahwa CD44 diekspresikan lebih tinggi pada tipe

endometrioid dibandingkan dengan tipe *papillary-serous*, namun tidak didapatkan korelasi yang signifikan antara ekspresi CD44 dengan metastasis limfonodi, metastasis jauh, infiltrasi serviks, keterlibatan adneksa dan serosa, LVSI atau pun stadium FIGO (Wojciechowski et al., 2015). Di sisi lain, ada pula penelitian yang melaporkan bahwa ekspresi CD44 yang tinggi berhubungan dengan LVSI dan kedalaman invasi miometrium lebih dari 50% (Leblanc et al., 2001). Penelitian lain, yaitu oleh A.M. Afify et al disimpulkan bahwa CD44 dan ligannya yaitu HA terlibat dalam perkembangan dan progresivitas kanker endometrium, dibuktikan dengan tingginya ekspresi CD44 dan HA pada hiperplasia endometrium atipik dan adenokarsinoma endometrium (Afify et al., 2005).

D. Kerangka Teori

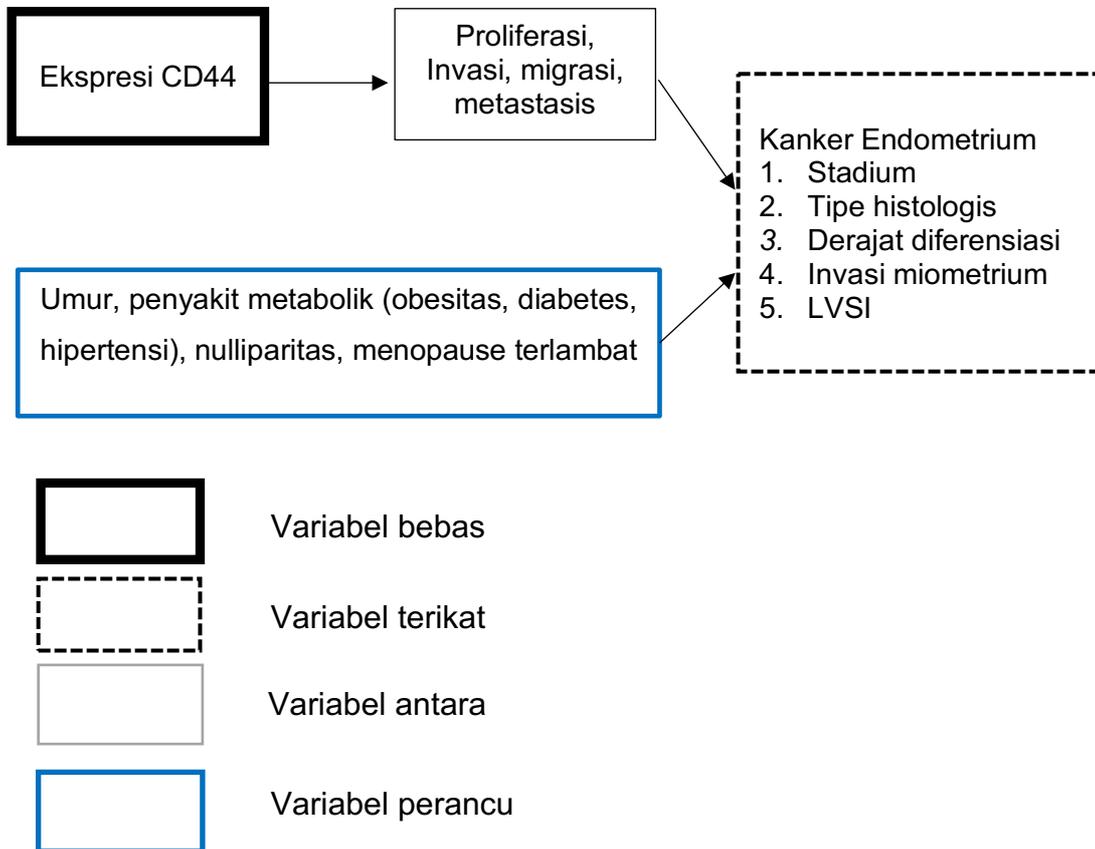


Keterangan:

HA, *hyaluronic acid*; OPN, *osteoontin*; MT1-MMP, *membrane type 1 matrix metalloprotease*; ECD, *extracellular domain*; TMD, *transmembrane domain*; ICD, *intracellular domain*

Gambar 1. Kerangka teori

E. Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka konsep

F. Hipotesis

1. Ekspresi CD44 lebih tinggi pada kanker endometrium stadium lanjut
2. Ekspresi CD44 lebih tinggi pada kanker endometrium tipe non endometrioid
3. Ekspresi CD44 lebih tinggi pada kanker endometrium dengan derajat diferensiasi yang buruk

4. Ekspresi CD44 lebih tinggi pada kanker endometrium dengan invasi miometrium $\geq 50\%$
5. Ekspresi CD44 lebih tinggi pada kanker endometrium dengan LVSI positif

G. Definisi Operasional

Tabel 5. Definisi operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Usia	Lama hidup sampel penelitian berdasarkan tanggal lahir dari sejak lahir hingga terdiagnosis kanker endometrium, yang tertera dalam rekam medis	Rekam medis	Membuka data rekam medis	Keseluruhan usia sampel ditentukan nilai minimum, maksimum, rerata, dan mediannya. Usia juga dikelompokkan menjadi: <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 50 tahun • > 50 tahun 	Numerik dan Kategorik
Usia menopause	Usia sampel 2 tahun setelah haid terakhir, yang tertera dalam rekam medis	Rekam medis	Membuka data rekam medis	Keseluruhan usia menopause ditentukan nilai minimum, maksimum, rerata, dan mediannya	Numerik
Paritas	Jumlah persalinan dengan usia kehamilan > 20 minggu yang tertera dalam rekam medis	Rekam medis	Membuka data rekam medis	<ul style="list-style-type: none"> • Nullipara • 1-2 • ≥ 3 	Kategorik
Pendidikan	Lamanya pendidikan yang tertera dalam rekam medis	Rekam medis	Membuka data rekam medis	<ul style="list-style-type: none"> • Pendidikan rendah: ≤ 9 tahun • Pendidikan tinggi: > 9 tahun 	Kategorik

Lanjutan tabel 5

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Pekerjaan	Pekerjaan yang tertera dalam rekam medis	Rekam medis	Membuka data rekam medis	<ul style="list-style-type: none"> Bekerja Tidak bekerja 	Kategorik
Hipertensi	Diagnosis hipertensi pada rekam medis	Rekam medis	Membuka data rekam medis	<ul style="list-style-type: none"> Ya Tidak 	Kategorik
Diabetes melitus	Diagnosis diabetes melitus pada rekam medis	Rekam medis	Membuka data rekam medis	<ul style="list-style-type: none"> Ya Tidak 	Kategorik
Indeks massa tubuh (IMT)	Dimensi tubuh yang ditentukan dengan melihat data tinggi badan dan berat badan yang tertera dalam rekam medis	Rekam medis	Data tinggi badan dan berat badan diperoleh dari data rekam medis, kemudian penentuan IMT dihitung dengan rumus berat badan dalam satuan kilogram dibagi dengan tinggi badan kuadrat dalam satuan meter.	<p>Keseluruhan IMT ditentukan nilai minimum, maksimum, rerata, dan mediannya IMT juga dikelompokkan menjadi:</p> <ul style="list-style-type: none"> Berat badan kurang: $IMT < 18,5$ Normal: $IMT 18,5 - 24,9$ Berat badan lebih: $IMT 25-29,9$ Obesitas: $IMT \geq 30$ 	Numerik dan Kategorik
Tipe histologis kanker endometrium	Tipe histologis kanker endometrium yang tertera dalam rekam medis	Rekam medis	Membuka data rekam medis	<ul style="list-style-type: none"> Tipe endometrioid Tipe non endometrioid 	Kategorik

Lanjutan tabel 5

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Derajat diferensiasi kanker endometrium	Tingkat diferensiasi kanker endometrium yang tertera dalam rekam medis	Rekam medis	Membuka data rekam medis	<ul style="list-style-type: none"> • Derajat 1-2 • Derajat 3 	Kategorik
Stadium kanker endometrium	Suatu tingkat penyebaran kanker, berdasarkan stadium FIGO, yang ditentukan oleh konsultan ginekologi onkologi	Data rekam medis yang meliputi hasil: <ul style="list-style-type: none"> • USG • Histopatologi dan Sitologi • Rontgen thorax • CT-Scan 	Penentuan stadium dilakukan dengan mengumpulkan data klinis dan pemeriksaan penunjang yang ada pada rekam medis, kemudian oleh konsultan ginekologi onkologi ditentukan stadiumnya berdasarkan FIGO	<ul style="list-style-type: none"> • Stadium I-II • Stadium III-IV 	Kategorik
Invasi miometrium	Kedalaman invasi kanker endometrium ke dalam myometrium yang tertera dalam rekam medis	Rekam medis	Membuka data rekam medis	<ul style="list-style-type: none"> • < 50% • ≥ 50% 	Kategorik
LVSI	Ada tidaknya kanker di ruang limfatik dan/atau vaskular yang tertera dalam rekam medis	Rekam medis	Membuka data rekam medis	<ul style="list-style-type: none"> • LVSI positif • LVSI negatif 	Kategorik

Lanjutan tabel 5

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Ekspresi CD44	Ekspressi CD44 yang ditentukan oleh ahli patologi anatomi	IHK	Ekspresi CD44 dihitung secara semikuantitatif (skor histologis [skor-H]) dengan mengalikan intensitas perwarnaan (tidak terwarnai: 0, terlihat pada pembesaran 400 kali: +1, terlihat pada pembesaran 100 kali: +2, terlihat pada pembesaran 40 kali: +3) dengan ekstensitas (persentase luas area yang terwarnai).	Nilai median dari skor-H dijadikan sebagai nilai batas untuk mengklasifikasikan sampel tersebut menjadi: <ul style="list-style-type: none"> • Ekspresi tinggi (\geq median) • Ekspresi rendah ($<$ median) 	Kategorik