

CHALLENGES IN DISTINGUISHING CERVICAL CANCER FROM ENDOMETRIAL CANCER: AN ACADEMIC HOSPITAL CASE REPORT

Pocut Adilla¹, Munizar²

Universitas Syiah Kuala

Email : ulfamrlf@gmail.com¹, munizar.nb@gmail.com²

ABSTRAK

Latar belakang: Karsinoma serviks dan karsinoma endometrium seringkali memberikan temuan klinis dan morfologi yang tumpang tindih, sehingga penentuan asal primer tumor sering menghadapi tantangan diagnostik. Kesalahan klasifikasi dapat mempengaruhi staging, pilihan terapi, dan prognosis. Pemeriksaan imunohistokimia menjadi pilihan dalam menentukan diagnosis yang tepat. Kasus: Dilaporkan kasus seorang wanita berusia 47 tahun dengan riwayat perdarahan pervaginam persisten selama enam bulan yang memburuk dalam satu bulan terakhir. Pemeriksaan awal dan pencitraan menimbulkan kecurigaan karsinoma serviks, namun pemeriksaan ultrasonografi menunjukkan massa yang mengisi kavum uteri dengan invasi miometrium lebih dari lima puluh persen dan perluasan ke serviks. Pasien menjalani laparotomi eksplorasi dan debulking tumor; intraoperasi terdapat keterlibatan rektosigmoid sehingga dilakukan reseksi usus dan anastomosis. Pemeriksaan histopatologi menunjukkan pola asiner, tubular, solid, dan trabekular dengan komponen skuamosa sehingga sesuai dengan diagnosis karsinoma adenoskuamosa. Pemeriksaan imunohistokimia menunjukkan ekspresi vimentin positif dan p16 negatif, sehingga menetapkan asal primer tumor dari korpus uteri. Ovarium bilateral menunjukkan serous cystadenoma tanpa bukti metastasis. Diagnosis akhir adalah karsinoma endometrium tipe adenoskuamosa stadium IVA. Kondisi pascaoperasi stabil dan pasien direncanakan untuk evaluasi lebih lanjut serta perencanaan terapi adjuvan multidisipliner. Kesimpulan: Pendekatan multidisipliner yang mengintegrasikan temuan klinis, pencitraan, temuan intraoperatif, histopatologi, dan panel imunohistokimia untuk menentukan asal primer nekrosis uterovaginal. Pemeriksaan imunohistokimia khususnya kombinasi penanda vimentin dan p16 memberikan kontribusi diagnostik penting dalam membedakan karsinoma endometrium dari karsinoma serviks. Pemeriksaan molekuler tambahan dan stratifikasi risiko menurut FIGO direkomendasikan untuk menentukan modalitas adjuvan yang tepat.

Kata Kunci: Karsinoma Endometrium, Adenoskuamosa, Imunohistokimia, Vimentin, P16, FIGO.

PENDAHULUAN

Kanker serviks dan kanker endometrium masing-masing merupakan kanker keempat dan keenam yang paling sering didiagnosis pada wanita di seluruh dunia (Sung et al., 2021). Insidensi tumor dengan asal yang tidak pasti secara keseluruhan dilaporkan mencapai 3,3–5,6% dari seluruh kanker uterus (Gui et al., 2022). Sekitar 660.000 wanita menyumbang kasus baru dan sekitar 350.000 kematian pada tahun 2022 (WHO, 2024). Tingkat insiden dan mortalitas kanker serviks cukup tinggi, dengan sekitar 94% dari 350.000 kematian akibat kanker serviks terjadi di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah pada tahun 2022 (Singh et al., 2023; WHO, 2024). Diperkirakan lebih dari 66.000 kasus kanker endometrium baru pada tahun 2023 dan sekitar 417.367 kasus dilaporkan secara global pada 2020 (Baker-Rand & Kitson, 2024; Makker et al., 2021).

Jenis histologis yang paling sering ditemukan pada kanker serviks adalah tipe sel skuamosa (70–80%), sedangkan tipe glandular (adenokarsinoma serviks) dan tumor epitel lainnya (karsinoma adenoskuamosa, tumor neuroendokrin, serta karsinoma tidak terdiferensiasi) lebih jarang ditemukan, yaitu sekitar 20–25% (Bhatla et al., 2021; Sulistyawati et al., 2020). Adenokarsinoma endometrioid merupakan tipe histologis yang

paling umum pada kanker endometrium (sekitar 80–90%), dan secara historis dikenal sebagai tipe I (estrogen-dependent) (Dakssesh et al., 2025; Noer et al., 2018). Tipe II (non-estrogen-dependent) meliputi sub tipe non-endometrioid (karsinoma serosa, sel bening, karsinoma tidak berdiferensiasi, dan karsinosarkoma atau tumor campuran ganas Müllerian) yang menyumbang sekitar 10–20% dari seluruh kasus kanker endometrium yang terdiagnosis (Anca-Stanciu et al., 2025; León-Castillo, 2023).

Secara anatomi, kanker serviks dan kanker endometrium berdekatan sehingga penentuan asal primer neoplasma sering menjadi tantangan diagnostik, terutama jika tumor meluas ke segmen ismik atau serviko-uterin. Kedua jenis tumor ini dapat menunjukkan manifestasi klinis yang serupa, terutama perdarahan pervaginam abnormal, perdarahan pascakoitus, dan nyeri pelvis, yang berpotensi menimbulkan tantangan dalam penegakan diagnosis awal. Perbedaan histopatologis antara kanker endometrium dan kanker serviks dapat sangat sulit diidentifikasi karena keduanya dapat memiliki sub tipe histologis yang sama (adenokarsinoma) (Bahall et al., 2024).

Hasil biopsi seringkali tidak dapat memberikan kesimpulan pasti. Meskipun demikian, karakteristik mucinous lebih sering ditemukan pada adenokarsinoma serviks, sedangkan morfologi endometrioid lebih khas pada adenokarsinoma endometrium (Gui et al., 2022). Pemeriksaan histopatologi konvensional sering tidak cukup untuk menentukan asal primer tumor, sehingga pemeriksaan IHK menjadi penting dalam membedakan keduanya (Bahall et al., 2024; Chong et al., 2025). Akurasi diagnostik panel imunohistokimia dilaporkan berkisar antara 65% hingga 80%. Adenokarsinoma serviks primer umumnya menunjukkan ekspresi carcino-embryonic antigen (CEA) dan pewarnaan difus terhadap p16 yang merupakan penanda pengganti untuk keberadaan infeksi human papillomavirus (HPV). Adenokarsinoma endometrium primer biasanya menunjukkan hasil positif terhadap vimentin, estrogen receptor (ER), dan progesterone receptor (PR), dan pewarnaan p16 yang bersifat tidak merata (Murali et al., 2019; Soovares et al., 2022).

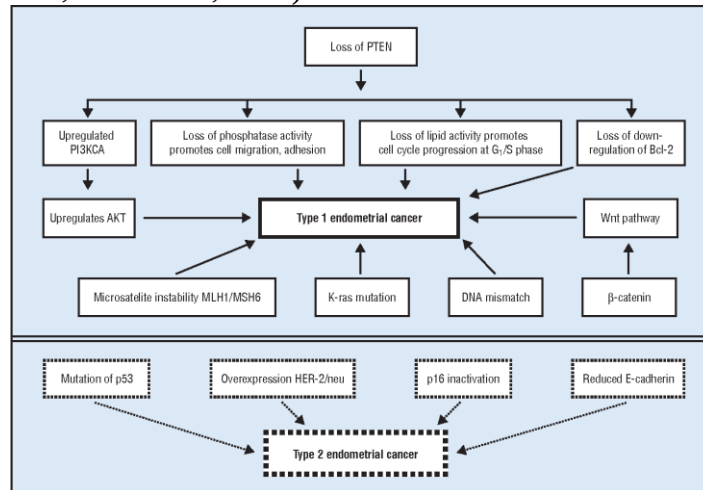
Kombinasi pemeriksaan profil IHK tersebut dapat meningkatkan akurasi diagnosis pada kasus dengan morfologi yang tumpang tindih. Kesalahan dalam menentukan asal primer tumor dapat berdampak besar terhadap pilihan terapi dan prognosis. Oleh karena itu, identifikasi asal tumor yang tepat melalui integrasi hasil histopatologi, IHK, dan data klinis sangat penting untuk menentukan strategi terapi, memperkirakan prognosis, dan penentuan stadium FIGO secara akurat. Laporan kasus ini menjelaskan pendekatan multidisipliner dan pemeriksaan IHK untuk mencapai diagnosis yang akurat.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karsinoma Endometrium

Karsinoma endometrium merupakan keganasan yang berasal dari sel epitel kelenjar endometrium dan merupakan kanker ginekologik tersering di negara maju serta menempati urutan keenam dari seluruh kanker pada perempuan di dunia (Baker-Rand & Kitson, 2024). Insidens penyakit ini menunjukkan peningkatan yang signifikan, dengan kenaikan sekitar 59% sejak tahun 1990-an, terutama pada sub tipe adenokarsinoma endometrioid, yang mencakup hampir 80% dari seluruh kasus kanker endometrium. Angka kejadian meningkat tajam setelah usia 45 tahun dan mencapai puncaknya pada kelompok usia 75–79 tahun. Sekitar 75% kasus didiagnosis pada wanita pascamenopause, dengan angka kelangsungan hidup sepuluh tahun pascadiagnosis mencapai sekitar 72%, mencerminkan bahwa sebagian besar kasus ditemukan pada stadium awal (Jones et al., 2021; Makker et al., 2021).

Sebagian besar karsinoma endometrium berasal dari proliferasi endometrium yang terus-menerus distimulasi oleh estrogen endogen atau eksogen tanpa pengaruh progesteron (*unopposed estrogen exposure*). Kondisi ini menyebabkan terjadinya hiperplasia endometrium yang dapat berkembang dari bentuk sederhana hingga kompleks dan selanjutnya mengalami transformasi menjadi lesi prekursor *endometrial intraepithelial neoplasia* (EIN). Lesi EIN ditandai oleh perubahan arsitektur kelenjar dan atypia sitologis yang dapat berkembang menjadi adenokarsinoma endometrioid invasif dengan karakteristik mutasi PTEN, KRAS2, dan sering kali disertai *microsatellite instability* akibat defisiensi sistem perbaikan pasangan basa DNA (MMRd) yang ditemukan pada sindrom Lynch (Dakssesh et al., 2025; Noer et al., 2018).



Gambar 1. Dasar molekuler kanker endometrium tipe 1 dan tipe 2.

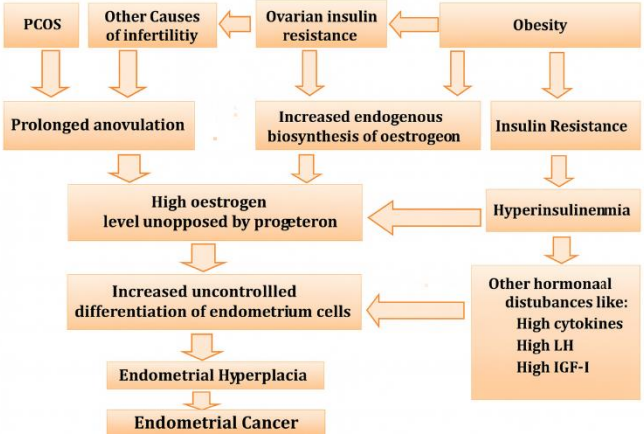
Secara biologis, EEC tipe 1 (hormon-responsif) cenderung mengekspresikan *reseptor estrogen* (ER) dan *reseptor progesteron* (PR), mencerminkan keterkaitannya dengan jalur hormonal. Karsinoma non-endometrioid (tipe 2) seperti karsinoma serosa, sel jernih, dan karsinosarkoma, umumnya tidak bergantung pada pengaruh hormonal, melainkan berhubungan dengan mutasi somatik dan kelainan genetik, termasuk mutasi pada TP53 dan PIK3CA. Invasi ke miometrium, serosa, stroma serviks, serta penyebaran ke kelenjar getah bening pelvis dan paraaorta menandai progresivitas penyakit (Anca-Stanciu et al., 2025; León-Castillo, 2023). Keberadaan *lymphovascular space invasion* (LVSI) secara konsisten terbukti sebagai faktor prognostik independen yang buruk, dan dalam pembaruan sistem staging FIGO 2023, derajat LVSI menjadi salah satu parameter penting dalam penentuan stadium penyakit (Berek et al., 2023).

Faktor risiko utama karsinoma endometrium dibedakan berdasarkan tipe histologis dan etiologi hormonalnya. Pada tipe 1 (endometrioid), faktor yang meningkatkan paparan estrogen tanpa antagonisme progesteron merupakan determinan utama yang meliputi:

- Terapi estrogen tanpa progestin, atau penggunaan obat seperti tamoksifen;
- Obesitas dan indeks massa tubuh (BMI) tinggi, meningkatkan konversi androgen perifer menjadi estrogen melalui aktivitas aromatase pada jaringan adiposa;
- Anovulasi kronis dan sindrom ovarium polikistik (SOPK);
- Menarke dini dan menopause terlambat, yang meningkatkan paparan estrogen seumur hidup;
- Tumor penghasil estrogen seperti tumor granulosa sel ovarium;
- Diabetes melitus tipe II dan resistensi insulin, yang menurunkan kadar globulin pengikat hormon seks (SHBG) sehingga meningkatkan kadar estrogen bebas.

Faktor risiko pada tipe 2 (non-endometrioid) tidak berkaitan dengan estrogen. Kelompok ini lebih sering ditemukan pada wanita dengan BMI rendah, usia lanjut (>55 tahun), riwayat kanker payudara, status paritas rendah, dan ras kulit hitam, dengan karakteristik biologis yang lebih agresif.

Predisposisi genetik juga berperan penting dalam peningkatan faktor risiko kanker endometrium selain faktor hormonal. Sekitar 3% kasus karsinoma endometrium bersifat herediter terutama dikaitkan dengan sindrom Lynch, yaitu kelainan autosom dominan akibat mutasi germline pada gen perbaikan DNA (MMR genes: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, atau EPCAM). Penderita memiliki risiko seumur hidup 40–60% untuk mengalami kanker endometrium, serta risiko 10–12% untuk kanker ovarium. Mutasi PTEN pada sindrom Cowden juga meningkatkan risiko kanker endometrium, payudara, dan tiroid (Ali, 2014; American Cancer Society, 24 C.E.; Holland, 2024).



Gambar 2. Mekanisme utama yang diusulkan pada kanker endometrium (Ali, 2014).

Stadium Karsinoma Endometrium

Sistem stratifikasi FIGO untuk kanker endometrium mengalami revisi signifikan pada tahun 2023 dengan memasukkan unsur-unsur histologis yang lebih rinci serta klasifikasi molekuler sebagai bagian dari penentuan stadium dan stratifikasi risiko. Perubahan ini didorong oleh kemajuan dalam pemahaman genetik dan molekuler kanker endometrium, termasuk hasil dari *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) serta kebutuhan untuk membedakan perilaku klinis tumor dengan lebih presisi (Addante et al., 2024; Berek et al., 2023; Menendez-Santos et al., 2024).

Tabel 1. Sistem stadium FIGO 2023 untuk karsinoma endometrium, termasuk stadium yang ditentukan secara molekuler (dicetak miring biru) (Berek et al., 2023).

2023 Figo Stage	Defining Criteria
IA1	non-aggressive histological type limited to the endometrium or an endometrial polyp
IA2	non-aggressive histological type involving <50% myometrium, with no/focal LVSI
IA3	low-grade EEC limited to the uterus and ovary
IA ₁ ^{POLEmut}	<i>POLEmut EC, confined to the uterine corpus or with cervical extension, regardless of LVSI or histological type</i>
IB	non-aggressive histological type involving ≥50% myometrium, and with no/focal LVSI
IC	aggressive histological type limited to the endometrium or an endometrial polyp
IIA	non-aggressive histological type with invasion of the cervical stroma
IIB	non-aggressive histological type with substantial LVSI
IIC	aggressive histological type with any myometrial infiltration
IIC _{p53abn}	<i>p53abn EC, confined to the uterine corpus with any myometrial infiltration, with or without cervical invasion, and regardless of LVSI or histological type</i>
IIIA1	spread to ovary or fallopian tube (except if it meets the Stage IA3 criteria)
IIIA2	involvement of uterine subserosa/serosa
IIIB1	metastasis or direct spread to the vagina and/or the parametria
IIIB2	metastasis to the pelvic peritoneum
IIIC1	metastasis to the pelvic lymph nodes (micrometastasis = IIIC1i/macrometastasis = IIIC1ii)
IIIC2	metastasis to para-aortic lymph nodes up to the renal vessels, with or without metastasis to the pelvic lymph nodes (micrometastasis = IIIC2i/macrometastasis = IIIC2ii)
IVA	invasion of the bladder mucosa and/or the intestinal mucosa
IVB	abdominal peritoneal metastasis beyond the pelvis
IVC	distant metastasis, including metastasis to any extra- or intra-abdominal lymph nodes above the renal vessels, lungs, liver, brain or bone

Stadium FIGO Kanker Endometrium (FIGO Staging of Endometrial Cancer)

a. Stadium I

Sistem klasifikasi FIGO tahun 2023 mencakup perubahan besar pada kategori Stadium I. Stadium I mencakup tumor yang terbatas pada korpus uteri, dengan karakteristik berupa tipe histologis non-agresif seperti low-grade endometrioid endometrial carcinoma atau EEC derajat rendah, tidak terdapat invasi limfovaskular substansial (LVSI), atau tipe histologis agresif tanpa invasi miometrium.

- Stadium IA1 mencakup tumor yang terbatas pada polip endometrium atau hanya pada lapisan endometrium dengan tipe histologis non-agresif (EEC derajat rendah).
- Stadium IA2 meliputi tumor dengan tipe histologis non-agresif yang menginvasi hingga 50% ketebalan miometrium, tanpa LVSI atau hanya dengan LVSI fokal.
- Stadium IA3 mencakup karsinoma endometrioid derajat rendah yang terbatas pada uterus dengan keterlibatan ovarium derajat rendah secara simultan, apabila memenuhi seluruh kriteria berikut: (1) invasi miometrium superfisial (<50%), (2) tidak terdapat LVSI substansial, (3) tidak ada metastasis tambahan, dan (4) keterlibatan ovarium unilateral tanpa invasi atau ruptur kapsul (setara dengan pT1a).
- Stadium IB mewakili tumor tipe histologis non-agresif dengan invasi ≥50% miometrium dan tidak terdapat atau hanya terdapat LVSI fokal.
- Stadium IC meliputi tumor dengan tipe histologis agresif yang terbatas pada polip atau endometrium tanpa invasi miometrium.

Karsinoma endometrium yang terbatas pada polip endometrium atau hanya pada endometrium (tanpa memperhatikan sub tipe histologi) umumnya memiliki prognosis yang baik. Tindakan operasi penentuan stadium tetap diperlukan, karena hingga 40% tumor derajat tinggi (terutama karsinoma serosa) yang tampak terbatas pada polip atau endometrium ternyata memiliki keterlibatan limfonodus atau peritoneum tersembunyi, sehingga secara aktual termasuk Stadium III. EEC derajat rendah yang terbatas pada korpus uteri tanpa LVSI atau hanya dengan LVSI fokal juga memiliki prognosis yang baik. Sebagian kecil pasien dengan karsinoma endometrioid derajat rendah yang melibatkan endometrium dan ovarium menunjukkan prognosis menguntungkan, dan sebelumnya

dianggap sebagai tumor ganda sinkron independen, namun analisis molekuler menunjukkan asal klonal yang sama. FIGO mengadopsi kriteria WHO dan ESGO–ESTRO–ESP untuk mengklasifikasikan kelompok ini sebagai Stadium IA3. Berdasarkan pedoman WHO, LVSI diklasifikasikan menjadi tiga kategori:

1. LVSI negatif (tidak ada pembuluh terlibat),
2. LVSI fokal (<5 pembuluh),
3. LVSI substansial/ekstensif (≥ 5 pembuluh).

b. Stadium II

Perubahan besar juga diterapkan pada Stadium II, dengan peningkatan jumlah kasus yang termasuk kategori ini dalam sistem baru.

- Stadium IIA mencakup tipe histologis non-agresif dengan invasi ke stroma serviks.
- Stadium IIB mencakup tipe histologis non-agresif dengan LVSI substansial, terlepas dari luas penyebaran lokal tumor.
- Stadium IIC mewakili tipe histologis agresif dengan invasi miometrium pada tingkat apa pun, sedangkan tipe agresif tanpa invasi miometrium dikategorikan sebagai Stadium IC.

c. Stadium III

Stadium 3 menunjukkan tumor telah menyebar secara lokal atau regional. Subkategori baru dirancang untuk mencerminkan perilaku klinis dan prognosis dengan lebih baik, serta untuk membantu keputusan terapi yang lebih tepat.

- Stadium IIIA dibagi menjadi IIIA1 (keterlibatan adneksa) dan IIIA2 (invasi serosa uteri).
- Stadium IIIB kini terbagi menjadi dua substadium:
 - IIIB1 melibatkan vagina dan/atau parametrium.
 - IIIB2 mencakup keterlibatan peritoneum pelvis (sebelumnya termasuk Stadium IV), yang dibedakan karena perbedaan strategi terapi antara penyakit pelvis terbatas dan karsinomatosis peritoneal luas.
- Stadium IIIC dibagi menjadi:
 - IIIC1i/IIIC2i (mikrometastasis ke kelenjar getah bening),
 - IIIC1ii/IIIC2ii (makrometastasis).

d. Stadium IV

Perubahan utama pada Stadium IV adalah penambahan subkategori baru untuk metastasis peritoneal ekstra-pelvis, yang kini diklasifikasikan sebagai Stadium IVB, dibedakan dari keterlibatan peritoneum pelvis (Stadium IIIB2).

- Stadium IVA: invasi mukosa kandung kemih dan/atau mukosa usus/bowel.
- Stadium IVB: metastasis peritoneal abdomen di luar pelvis.
- Stadium IVC: metastasis jauh, termasuk ke kelenjar getah bening intra-abdomen di atas pembuluh renal, paru, hati, otak, atau tulang.

Stadium FIGO Kanker Endometrium berdasarkan Molekuler

Penambahan subtype molekuler dalam sistem staging FIGO dapat meningkatkan akurasi prediksi prognosis. Pemeriksaan molekuler lengkap (POLEmut, MMRd, NSMP, p53abn) dianjurkan untuk semua kasus karsinoma endometrium yang bertujuan mendukung stratifikasi risiko dan perencanaan terapi adjuvan.

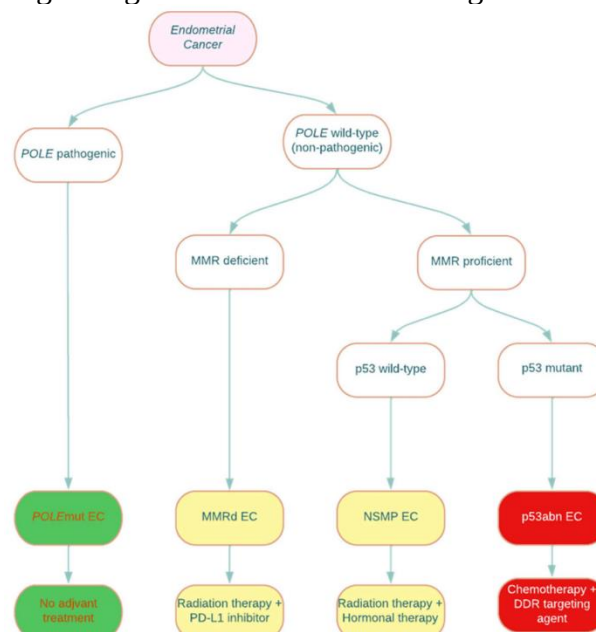
- a. POLEmut : prognosis sangat baik.
- b. MMRd dan NSMP : prognosis menengah.
- c. p53abn : prognosis buruk.

Pada stadium awal (I–II):

- Tumor dengan mutasi POLE diklasifikasikan sebagai Stage IAm POLEmut
- Tumor dengan abnormalitas p53 diklasifikasikan sebagai Stage IICm p53abn.
- Bila terdapat kombinasi POLEmut/p53abn atau MMRd/p53abn, klasifikasi ditetapkan sesuai mutasi primer (POLEmut atau MMRd).

Program internasional RAINBO sedang mengevaluasi pendekatan terapi adjuvan berbasis klasifikasi molekuler pada kanker endometrium. Pada stadium lanjut (III–IV), klasifikasi molekuler tidak mengubah penentuan stadium anatomi, namun penting dicatat untuk keperluan data dan prognosis:

- Stadium III atau IV dengan p53abn: dicatat sebagai Stage IIIIm p53abn atau Stage IVm p53abn.
- Stadium III atau IV dengan MMRd: dicatat sebagai Stage IIIIm MMRd atau Stage IVm MMRd.
- Stadium lanjut dengan POLEmut jarang, namun tampak memiliki prognosis baik dan dikategorikan sebagai Stage IIIIm POLEmut atau Stage IVm POLEmut.



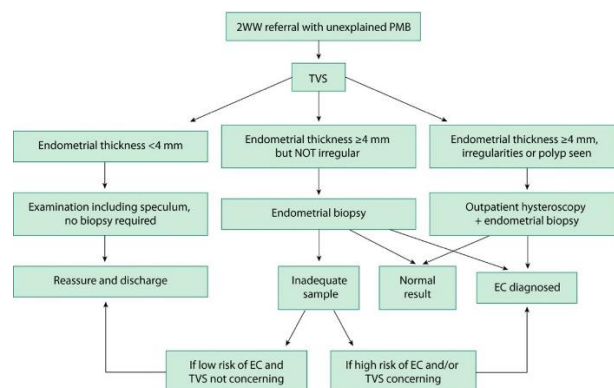
Gambar 3. Klasifikasi molekuler kanker endometrium dengan rekomendasi penatalaksanaan (Menendez-Santos et al., 2024)

Kompleksitas Diagnostik Kanker Endometrium

Penentuan asal primer neoplasma pada lesi yang melibatkan segmen ismik atau serviko-uterin menjadi salah satu tantangan diagnostik dalam onkologi ginekologi karena tumpang tindih lokasi anatomi, pola invasi, dan heterogenitas morfologi tumor (Stewart et al., 2019). Lesi yang awalnya berasal dari korpus uteri dan bermetastasis ke serviks maupun sebaliknya dapat menghasilkan gambaran klinis dan makroskopis yang serupa, sehingga tumor dominan pada spesimen histerektomi atau sampel kuretase tidak selalu menggambarkan lesi primer. Hal ini berdampak pada penentuan asal lesi berdasarkan gambaran gross saja berisiko memberikan hasil *false-positive* dan dapat mempengaruhi penentuan stadium serta pilihan terapi definitif. Studi pedoman dan review terbaru menekankan bahwa korelasi antara temuan klinis, radiologis, makroskopis, serta evaluasi histopatologis dan molekuler harus menjadi bagian integral proses diagnostik untuk mengurangi *mis-classification* (Turashvili & Hanley, 2024).

Gambaran Klinis dan Penilaian Awal

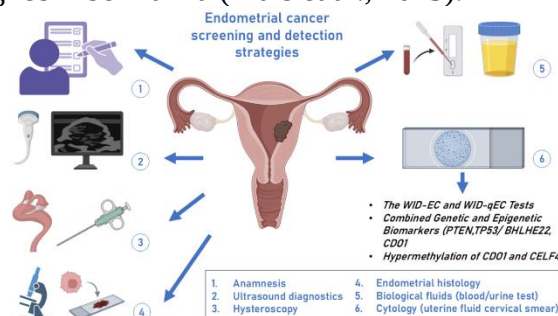
Kanker endometrium merupakan keganasan ginekologik tersering pada wanita pascamenopause dengan spektrum gejala yang luas serta tumpang tindih dengan kondisi jinak lainnya. Manifestasi klinis utama yang paling sering adalah perdarahan pascamenopause yang dilaporkan sebagai alasan kunjungan pada sekitar dua pertiga pasien ginekologi di kelompok usia tersebut. Studi meta-analisis menunjukkan bahwa perdarahan pascamenopause ditemukan pada hampir 90% pasien dengan kanker endometrium, meskipun hanya sekitar 9% kasus yang berujung pada diagnosis keganasan. Terdapat gejala lain dapat seperti keputihan patologis, nyeri pelvis, distensi abdomen, konstipasi, diare, atau bahkan tanda-tanda penyebaran metastatik pada stadium lanjut (Jones et al., 2021; Oaknin et al., 2022).



Gambar 4. Alur diagnostik untuk wanita yang mengalami perdarahan pascamenopause yang dicurigai keganasan endometrium (Jones et al., 2021).

Pemeriksaan Penunjang

Setiap wanita dengan perdarahan pascamenopause khususnya berusia ≥ 45 tahun wajib menjalani evaluasi diagnostik endometrium. Pemeriksaan awal yang direkomendasikan meliputi ultrasonografi transvaginal (USG-TV) untuk menilai ketebalan endometrium dan biopsi endometrium untuk analisis histopatologis. Pemeriksaan dilakukan pada bidang sagital di area endometrium yang paling tebal, dimana ketebalan $\leq 4-5$ mm pada wanita pascamenopause memiliki nilai prediksi negatif lebih dari 99% terhadap kanker endometrium. Jika hasil USG menunjukkan ketebalan >5 mm atau gambaran abnormal seperti penebalan fokal, heterogenitas, atau adanya cairan kavum, biopsi endometrium diperlukan untuk konfirmasi histologis. Pemeriksaan USG tidak cukup spesifik pada wanita premenopause karena variasi fisiologis endometrium, sehingga evaluasi histologis menjadi metode diagnostik yang lebih bermakna (Tlais et al., 2025).



Gambar 5. Pendekatan terkini untuk deteksi dan skrining kanker endometrium (dibuat dengan platform Biorender) (Asaturova et al., 2024).

Pedoman *British Gynaecological Cancer Society* (BGCS) saat ini menggunakan batas ketebalan endometrium ≥ 4 mm sebagai titik potong untuk indikasi biopsi. Nilai ini memiliki sensitivitas 94,8% dan spesifisitas 46,7%. Sementara tinjauan sistematik terbaru menunjukkan bahwa cut-off ≥ 5 mm memberikan sensitivitas 96,2% dan spesifisitas 51,1%, sehingga peningkatan ambang batas ini dapat mengurangi prosedur invasif hingga 17% tanpa menurunkan sensitivitas deteksi (Morrison et al., 2022). Karakteristik morfologi endometrium pada USG juga dinilai penting selain ketebalan endometrium, dimana endometrium heterogen dengan perubahan kistik menunjukkan kecurigaan kuat terhadap keganasan (Morrison et al., 2022; Sakna et al., 2023).

Gold standar diagnostik kanker endometrium ditegakkan melalui pemeriksaan histopatologi jaringan endometrium. Teknik pengambilan sampel dapat berupa aspirasi endometrium menggunakan pipelle, dilatasi dan kuretase (D&C), atau histeroskopi dengan biopsi terarah (Oaknin et al., 2022; Sakna et al., 2023). Histeroskopi memiliki akurasi diagnostik tertinggi dibandingkan D&C dan direkomendasikan jika hasil aspirasi tidak memadai atau terdapat perdarahan yang menetap. Pemeriksaan laboratorium berupa darah lengkap dan sitologi serviks dilakukan untuk menyingkirkan kemungkinan diagnosis banding, sedangkan biomarker serum seperti CA-125 dan HE4 saat ini belum direkomendasikan untuk deteksi awal karena nilai prediksi klinisnya yang terbatas (Jones et al., 2021).

Pemeriksaan imaging berperan penting dalam staging praoperatif, khususnya untuk menilai kedalaman invasi miometrium, keterlibatan serviks, dan metastasis kelenjar getah bening (Oaknin et al., 2022). *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) merupakan modalitas pencitraan yang paling akurat karena resolusi kontras jaringan lunak yang tinggi. Teknik *T2-weighted imaging* (T2WI) dan *Dynamic Contrast-Enhanced MRI* (DCE-MRI) efektif dalam mendeteksi invasi stroma serviks, sedangkan *Diffusion-Weighted Imaging* (DWI) dapat digunakan jika pemberian kontras gadolinium dikontraindikasikan. *Computed Tomography* (CT) memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih rendah untuk diagnosis awal, namun berguna dalam menilai penyebaran ekstrauterin. *Positron Emission Tomography* (PET-CT) juga tidak direkomendasikan untuk skrining primer karena keterbatasan resolusi spasial, tetapi dapat digunakan pada stadium lanjut untuk menilai metastasis pelvis dan paraaorta (Sakna et al., 2023).

Klasifikasi Histopatologis dan Molekuler

Kanker endometrium dibagi menjadi Tipe I dengan temuan endometrioid, derajat rendah, ER/PR positif, prognosis baik, dan Tipe II dengan temuan non-endometrioid, derajat tinggi, TP53 mutasi, ER/PR negatif, prognosis buruk. Akan tetapi, pendekatan dikotomis ini terbukti kurang akurat dalam stratifikasi risiko dan pemilihan terapi. Hal ini disebabkan karena pemeriksaan dalam menilai tipe histologi yang bersifat subjektif. Pendekatan modern saat ini mengintegrasikan klasifikasi molekuler, seperti yang diperkenalkan oleh *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) dan disederhanakan melalui sistem *Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer* (ProMisE). Berdasarkan profil genomik, terdapat empat sub tipe utama yaitu *POLE ultramutated*, *Mismatch Repair Deficient* (MMRd), *p53 abnormal* (p53abn), dan *No Specific Molecular Profile* (NSMP). Implementasi pemeriksaan imunohistokimia terhadap p53 dan protein MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) saat ini direkomendasikan sebagai bagian dari evaluasi rutin karena hasilnya berimplikasi terhadap terapi adjuvan dan prognosis (Anca-Stanciu et al., 2025; Asaturova et al., 2024; Murali et al., 2019).

Pemeriksaan Imunohistokimia dalam Membedakan Adenokarsinoma Endometrium dan Serviks

Adenokarsinoma endometrium dan serviks merupakan dua jenis keganasan ginekologik yang sering menimbulkan kesulitan diagnostik, terutama pada kasus dengan keterlibatan serviko-uterin. Gambaran histopatologi kedua jenis tumor ini dapat tampak serupa, sehingga pemeriksaan morfologi saja sering tidak cukup untuk menentukan asal tumor secara akurat. Pemeriksaan imunohistokimia menjadi alat diagnostik yang sangat penting untuk membedakan keduanya. Beberapa penanda telah banyak diteliti, di antaranya p16, ProExC, HPV *in situ hybridization* (ISH), dan vimentin, yang terbukti memiliki nilai diagnostik tinggi dalam menentukan asal adenokarsinoma (Gui et al., 2022; Liao et al., 2009). Penanda hormon seperti *estrogen receptor* (ER) dan *progesterone receptor* (PR) juga sering digunakan untuk mendukung interpretasi diagnostik, sedangkan penanda seperti mCEA dilaporkan memiliki nilai yang terbatas.

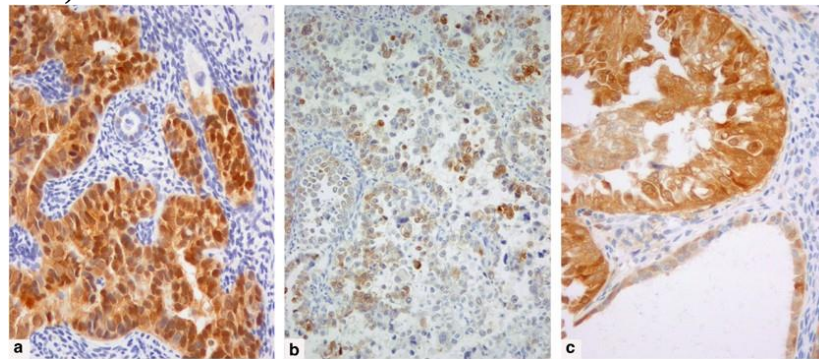
Pendekatan diagnostik terkini menunjukkan bahwa panel tiga penanda imunohistokimia memberikan hasil paling optimal dalam menentukan lokasi asal adenokarsinoma ginekologik. Kombinasi vimentin, penanda HPV (p16, ProExC, atau HPV ISH), serta penanda hormon (ER atau PR) dinilai mampu mencapai akurasi diagnostik hingga 90%. Reaktivitas yang kuat dan menyeluruh terhadap p16 atau ProExC umumnya menunjukkan asal adenokarsinoma serviks, sedangkan reaktivitas yang lemah atau fokal lebih sering ditemukan pada adenokarsinoma endometrium (Farzanehpour et al., 2020; Liao et al., 2009). Meskipun demikian, interpretasi hasil imunohistokimia tidak dapat berdiri sendiri dan harus selalu dikorelasikan dengan temuan klinis, radiologis, serta morfologi jaringan. Hal ini terutama penting pada kasus dengan hasil imunohistokimia yang tidak konklusif atau menunjukkan pola ekspresi yang tumpang tindih (El Sokkary & Sheta, 2023; Varun et al., 2024).

Beberapa varian khusus seperti karsinoma serosa dan *clear cell uterus* menunjukkan karakteristik imunohistokimia yang berbeda, di mana ekspresi p16 dan ProExC dapat meningkat tanpa keterlibatan HPV, serta hilangnya ekspresi vimentin dan reseptor hormon. Subtipe yang jarang ditemukan seperti *minimal deviation adenocarcinoma* dan karsinoma mesonefrik sering kali tidak berhubungan dengan HPV risiko tinggi (Gui et al., 2022; Rahmawati et al., 2014).

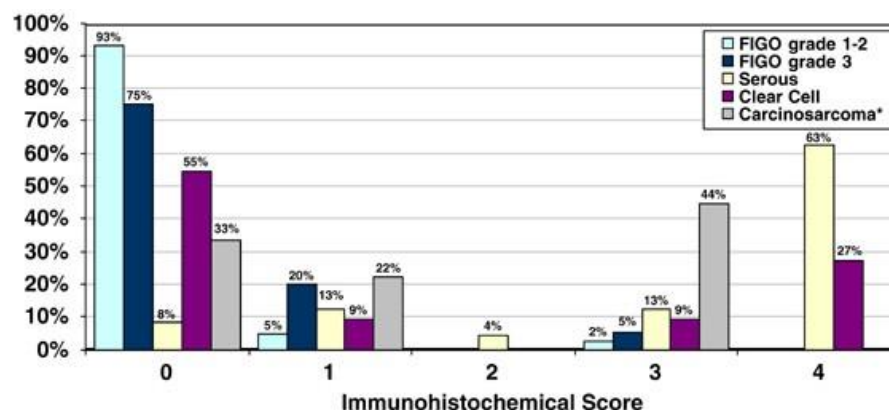
Ekspresi p16 memiliki nilai diagnostik yang signifikan sebagai biomarker surrogate infeksi HPV risiko tinggi, khususnya dalam patogenesis kanker serviks. Onkoprotein HPV E7 berikatan dengan dan menginaktivasi protein retinoblastoma (pRb) yang berperan sebagai pengatur utama siklus sel melalui pengendalian faktor transkripsi E2F. Inaktivasi pRb menyebabkan aktivasi E2F yang tidak terkontrol, memicu kompensasi biologis berupa overekspresi p16 (El Sokkary & Sheta, 2023). Akumulasi protein ini dapat dideteksi melalui pewarnaan imunohistokimia, sehingga mencerminkan gangguan pada jalur pengaturan pRb dan menandakan adanya aktivitas onkogenik HPV. Ekspresi difus dan kuat p16 pada inti dan sitoplasma sel epitel serviks telah terbukti berkorelasi erat dengan lesi intraepitel derajat tinggi (CIN2/3) dan karsinoma serviks invasif, sehingga menjadikannya indikator diagnostik yang kuat untuk proses transformasi neoplastik akibat HPV risiko tinggi (Clarke et al., 2024; Garg et al., 2024).

Penanda p16 digunakan secara luas sebagai bagian dari panel imunohistokimia bersama penanda lain seperti Ki-67, ProExC, dan HPV *in situ hybridization* (HPV ISH) untuk meningkatkan akurasi diagnosis. Penerapan kombinasi p16 dan Ki-67 terbukti meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas dalam membedakan lesi intraepitel serviks pra-

maligna dari perubahan reaktif non-neoplastik (Ana Acosta Bedon et al., 2024; Khamseh et al., 2025). Pedoman internasional seperti *Lower Anogenital Squamous Terminology* (LAST) yang dikeluarkan oleh *College of American Pathologists* (CAP) dan *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* (ASCCP) merekomendasikan penggunaan p16 sebagai uji konfirmasi standar untuk lesi yang mencurigakan terhadap neoplasia terkait HPV (Teresa M. Darragh, 2015).

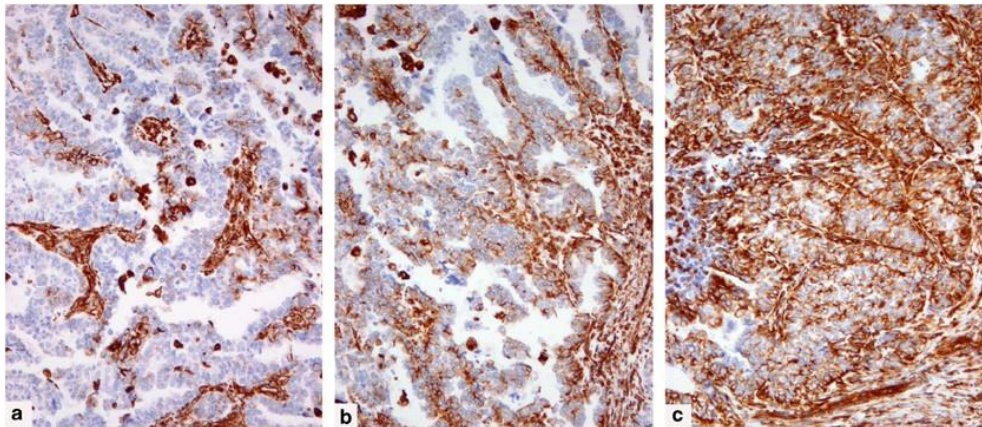


Gambar 6. Ekspresi p16 pada kanker endometrium. (a) Pelabelan difus, kuat, nukleus, dan sitoplasma karsinoma serosa. Perhatikan endometrium atrofi p16-negatif (kanan atas), sebagian terkolonisasi oleh karsinoma serosa. (b) Karsinoma sel jernih dengan ekspresi p16 yang tidak merata. (c) Karsinoma serosa lain (kiri atas) yang berdampingan dengan kelenjar yang dilapisi sel metaplastik tuba yang mengekspresikan p16 secara fokal (Reid-Nicholson et al., 2006).

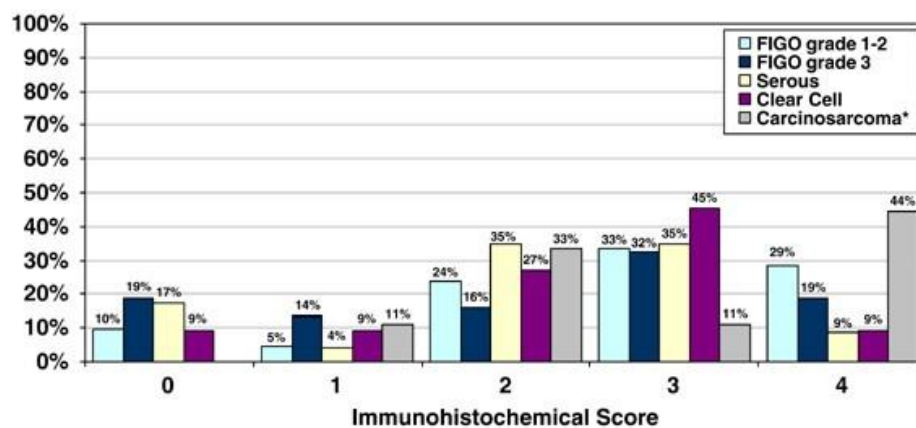


Gambar 7. Ekspresi p16 pada kanker endometrium (Reid-Nicholson et al., 2006).

Salah satu biomarker diagnostik dalam keganasan lainnya adalah vimentin, protein filamen intermediat tipe III yang berperan dalam *epithelial-mesenchymal transition* (EMT). Vimentin umumnya diekspresikan kuat pada adenokarsinoma endometrioid primer korpus uteri, namun negatif pada adenokarsinoma endoserviks dan ovarium sehingga menjadi indikator penting dalam menentukan asal anatomis tumor ginekologik dalam kanker endometrium. Studi sebelumnya melaporkan bahwa 82% kanker endometrium primer positif terhadap vimentin, sedangkan 97% kanker ovarium endometrioid menunjukkan hasil negatif, dengan sensitivitas dan spesifisitas tinggi dalam membedakan kedua asal tumor (Hjelmeland et al., 2024).



Gambar 8. Ekspresi vimentin pada kanker endometrium. Kanker endometrium langka negatif terhadap vimentin (a. karsinoma serosa), tetapi sebagian besar mengekspresikan vimentin baik secara fokal (b. karsinoma serosa) maupun difus (c. adenokarsinoma endometrioid) (Reid-Nicholson et al., 2006).



Gambar 9. Ekspresi vimentin pada kanker endometrium (Reid-Nicholson et al., 2006).

Berbagai penelitian terbaru menunjukkan bahwa vimentin memiliki potensi penting sebagai penanda imunohistokimia prognostik dan biologis pada kanker endometrium. Studi multisentra Eropa berskala besar pada 1.483 pasien kanker endometrium menilai ekspresi vimentin melalui pemeriksaan imunohistokimia pada spesimen biopsi praoperatif. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa hilangnya ekspresi vimentin secara signifikan berhubungan dengan karakteristik penyakit yang lebih agresif, termasuk metastasis kelenjar getah bening, serta penurunan angka kelangsungan hidup spesifik penyakit (HR 1,68) (Rahman et al., 2025). Temuan ini tetap konsisten bahkan pada subkelompok histologi endometrioid dan stadium awal (FIGO I), sehingga vimentin diusulkan sebagai penanda prognostik independen yang dapat membantu memperkirakan risiko kekambuhan pada pasien kanker endometrium, bahkan ketika penyakit masih terbatas pada uterus.

Studi retrospektif dan analisis data *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) juga menemukan bahwa negativitas atau rendahnya ekspresi vimentin berkorelasi dengan invasi miometrium yang dalam, lymphovascular space invasion (LVSI), peningkatan stadium FIGO III/IV, serta angka mortalitas yang lebih tinggi. Pada ekspresi tinggi vimentin berhubungan dengan penurunan potensi metastasis tumor dan kelangsungan hidup keseluruhan yang lebih baik, sehingga menguatkan peran vimentin sebagai prediktor biologis terhadap perilaku tumor dan luaran klinis pasien (Zhang et al., 2022). Ekspresi

vimentin yang tinggi juga lebih sering ditemukan pada grade 1 dibandingkan dengan grade 3, menandakan bahwa ekspresi vimentin cenderung menurun seiring peningkatan derajat keganasan (Desouki et al., 2014).

Overlapping Temuan Klinis dan Radiologis Karsinoma Endometrium dan Karsinoma Serviks

Karsinoma endometrium dan karsinoma serviks sering menunjukkan gejala klinis dan gambaran radiologis yang tumpang tindih. Secara klinis, kedua tumor dapat sama-sama menimbulkan perdarahan pervaginam abnormal berupa perdarahan pascamenopause, intermenstrual, maupun pascakoitus, serta keluhan keputihan patologis atau nyeri pelvis pada stadium lanjut. Meskipun perdarahan pascamenopause lebih sering mengindikasikan asal endometrium, sebagian kasus karsinoma serviks juga dapat menimbulkan gejala serupa akibat perluasan lesi ke segmen ismik dan kavum uteri (Fischerova et al., 2024; García-Vicente et al., 2025; Gui et al., 2022).

Berdasarkan anatomi dan morfologi, karsinoma endometrium umumnya berasal dari epitel kelenjar endometrium di korpus uteri dan tumbuh secara eksofitik ke arah kavum, sedangkan karsinoma serviks berawal dari epitel kelenjar endoserviks di zona transformasi dan berkembang endofitik di kanal serviks. Hasil pencitraan menunjukkan tumor endometrium cenderung memperlihatkan massa yang mengisi kavum uteri dengan invasi miometrium bervariasi, sementara karsinoma serviks tampak sebagai massa padat di kanal serviks yang dapat menyebabkan obstruksi dan hidrometra sekunder (García-Vicente et al., 2025). Pola penyebaran karsinoma endometrium biasanya menurun ke segmen serviks, sedangkan karsinoma serviks menyebar ke arah superior menuju segmen ismik dan korpus. Temuan lainnya yang sering dijumpai pada karsinoma serviks adalah hilangnya cincin hipointens stroma serviks pada *T2-weighted imaging* (T2WI), suatu tanda khas invasi stroma yang jarang ditemukan pada tumor endometrium (Gui et al., 2022).

Modalitas *magnetic resonance imaging* (MRI) berperan penting dalam membedakan kedua lesi tersebut, dimana kombinasi sekuens T2WI, *dynamic contrast-enhanced* MRI (DCE-MRI), dan *diffusion-weighted imaging* (DWI) memberikan akurasi diagnostik tertinggi untuk menentukan asal tumor uterus. Karsinoma endometrium umumnya menunjukkan pola hipovaskular pada fase awal kontras dan peningkatan lambat, sedangkan karsinoma serviks cenderung hipervaskular dengan enhancement cepat dan intens (Fischerova et al., 2024; Maheshwari et al., 2022). Perbedaan nilai *apparent diffusion coefficient* (ADC) juga bermakna, di mana karsinoma serviks memiliki nilai ADC yang lebih tinggi dibandingkan karsinoma endometrium akibat densitas seluler yang lebih rendah dan stroma yang lebih edematous. Tingkat akurasi MRI dalam mengidentifikasi asal primer dilaporkan mencapai 85–88%, dengan sensitivitas 88,4% dan spesifisitas 39,5%, menjadikannya modalitas terbaik dalam membedakan kedua entitas ini bila dikombinasikan dengan analisis morfologi dan vaskularisasi (Gui et al., 2022).

Tabel 2. Perbedaan temuan radiologis berdasarkan pemeriksaan MRI multiparametrik (T2WI, DCE-MRI, DWI) (Gui et al., 2022).

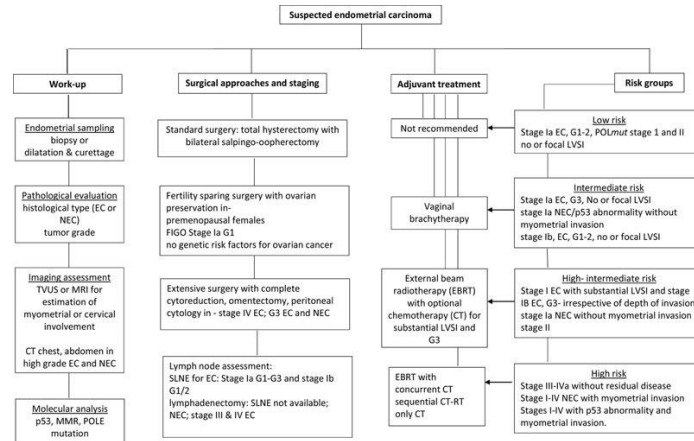
Temuan Radiologis	Karsinoma Endometrium	Karsinoma Serviks
Lokasi utama tumor	Kavum endometrium, fundus atau korpus uteri	Kanal serviks, zona transformasi serviks
Batas anatomi	Lesi sering jelas terpisah dari serviks pada T2WI	Lesi menebal di kanal serviks dengan infiltrasi stroma serviks

Pola pertumbuhan	Eksofitik, menonjol ke dalam kavum uteri	Endofitik, melingkar atau menyumbat kanal serviks
Invasi miometrium	Umum terjadi, kedalaman invasi berhubungan dengan stadium FIGO	Invasi miometrium jarang, namun dapat melibatkan segmen bawah uterus
Invasi stroma serviks	Dapat terjadi pada stadium lanjut	Ciri khas CAC, tampak hilangnya cincin hipointens stroma pada T2WI
Vaskularisasi (DCE-MRI)	Hipovaskular pada fase awal, peningkatan lambat	Hipervaskular dan cepat enhancement pada fase awal kontras
Difusi (DWI/ADC value)	ADC relatif rendah (lebih padat sel)	ADC lebih tinggi (lebih heterogen dan edematous)
Lesi penyerta	Dapat disertai hidrometra, penebalan endometrium	Sering disertai hidrometra akibat obstruksi kanal serviks

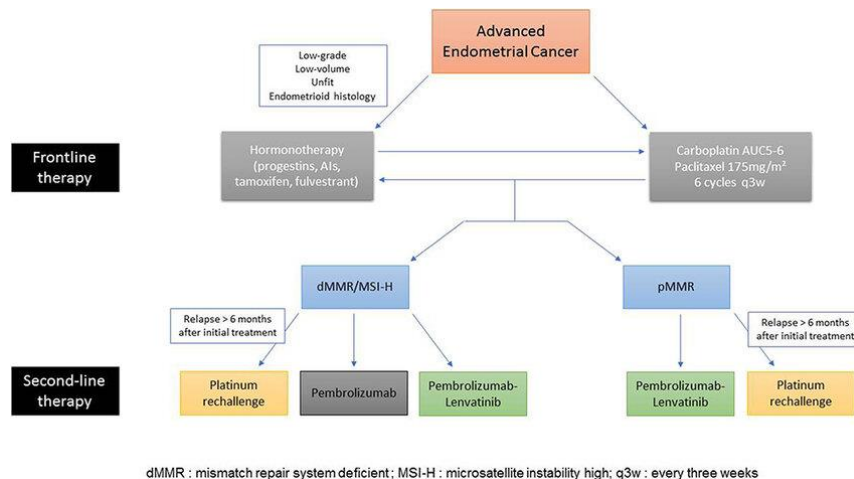
Manajemen Penatalaksanaan Karsinoma Endometrium

Penatalaksanaan kanker endometrium didasarkan pada karakteristik spesifik pasien dan neoplasma endometrium, meliputi stadium kanker, sub tipe histologis, usia pasien, komorbiditas, serta keinginan pasien untuk mempertahankan fertilitas di masa mendatang. Karakteristik klinikopatologis tersebut berperan penting dalam menentukan tingkat risiko penyakit pasien, yang selanjutnya menjadi dasar dalam penentuan strategi tata laksana. *Gynecologic Oncology Group* (GOG) mengklasifikasikan risiko penyakit sebagai berikut (Chandramohan et al., 2024; Heba Mahdy et al., 2025; Kuhn et al., 2023).

- a. Risiko rendah: Tumor stadium IA dengan tipe molekuler MMRd atau NSMP tanpa invasi limfovaskular, atau hanya invasi fokal, termasuk juga kasus POLEmut stadium II atau lebih rendah.
- b. Risiko menengah: Terdapat invasi miometrium, MMRd atau NSMP stadium II atau lebih rendah, atau derajat histologis 2–3.
- c. Risiko menengah-tinggi: Kriteria berbeda digunakan oleh GOG dan kelompok *Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Cancer* (PORTEC).
 - PORTEC menggolongkan pasien dengan dua dari faktor berikut ke dalam kelompok ini: usia ≥ 60 tahun, derajat 3, atau invasi miometrium $\geq 50\%$.
 - GOG membagi pasien berdasarkan usia dan faktor risiko: usia ≥ 70 tahun dengan ≥ 1 faktor risiko; usia ≥ 50 tahun dengan ≥ 2 faktor risiko; atau usia < 50 tahun dengan seluruh tiga faktor risiko (derajat 2–3, MMRd/NSMP, invasi limfovaskular, dan invasi sepertiga luar miometrium).
- d. Risiko tinggi: Penyakit stadium III, tumor karsinoma sel jernih atau serosa pada stadium berapa pun, serta sebagian ahli juga memasukkan karsinoma endometrioid stadium I dengan derajat tinggi dan sifat invasif ke dalam kategori ini.



Gambar 10. Diagram alir tatalaksana pasien kanker endometrium (Chandramohan et al., 2024).



dMMR : mismatch repair system deficient; MSI-H : microsatellite instability high; q3w : every three weeks

Gambar 11. Strategi pengobatan sistemik untuk kanker endometrium stadium lanjut/metastatik (El-Ghazzi et al., 2023).

Terapi Bedah

Pasien dengan *endometrial intraepithelial neoplasia* (EIN) harus dirujuk kepada ahli onkologi ginekologi, dan pada sebagian besar kasus direkomendasikan menjalani histerektomi karena tingginya insidensi kanker endometrium yang belum terdiagnosis. Terapi utama untuk kanker endometrium yang masih terlokalisasi di uterus adalah pembedahan berupa histerektomi total ekstrasfasial dengan *salpingo-ooforektomi* bilateral (TLH/BSO) yang umumnya dilakukan dengan pendekatan minimal invasif. Tahap *surgical staging* dilakukan untuk menentukan perlunya terapi adjuvan (Kuhn et al., 2023).

Uterus diperiksa secara makroskopis dan melalui pemeriksaan *frozen section* selama tindakan operasi. Evaluasi kelenjar getah bening dilakukan untuk mendeteksi kemungkinan metastasis nodal. FIGO merekomendasikan semua pasien sebaiknya menjalani biopsi *sentinel lymph node* (SLN) untuk menilai keterlibatan nodal. Limfadenektomi atau biopsi SLN sebagai bagian dari surgical staging dapat dilakukan pada pasien dengan risiko menengah hingga tinggi. Diseksi kelenjar getah bening biasanya dilakukan jika ukuran tumor >2 cm, memiliki histologi derajat 3 atau subtype serosa/sel jernih, atau terdapat invasi miometrium >50% (Heba Mahdy et al., 2025; Kuhn et al., 2023).

Peritoneal washings untuk sitologi dapat dilakukan, meskipun tidak lagi menjadi bagian dari sistem staging FIGO. Konsensus Eropa merekomendasikan omentektomi pada penatalaksanaan pembedahan karsinoma endometrium serosa stadium I, karena seringnya ditemukan penyebaran peritoneal dan metastasis omentum. Studi lanjutan terhadap 218 kasus karsinoma non-endometrioid menemukan 15% kasus dengan metastasis omentum, di mana 44% di antaranya merupakan metastasis tersembunyi. Hal ini menunjukkan bahwa omentektomi bersama dengan limfadenektomi penting untuk memastikan staging yang akurat dan meningkatkan kelangsungan hidup pasien (El-Ghazzi et al., 2023; Heba Mahdy et al., 2025).

Histerektomi saja sudah memberikan tingkat keberhasilan tinggi (sekitar 95% bebas kekambuhan dalam 5 tahun) pada pasien dengan kanker endometrium stadium I berisiko rendah, namun terapi adjuvan pasca operasi tetap diperlukan pada kasus dengan faktor risiko tinggi seperti derajat tinggi, invasi mendalam, atau keterlibatan limfovaskular (Heba Mahdy et al., 2025).

Terapi Adjuvan

Terapi adjuvan mencakup radioterapi dan kemoterapi setelah pembedahan. Pasien dengan risiko rendah tidak memerlukan terapi adjuvan.

1. Radioterapi, dapat berupa *external beam radiation therapy* (EBRT) atau *brachytherapy* (radiasi internal), terutama direkomendasikan pada kasus stadium awal dengan risiko kekambuhan tinggi.
2. Kemoterapi, direkomendasikan untuk kanker endometrium stadium lanjut atau berisiko tinggi, termasuk kasus dengan metastasis atau histologi derajat tinggi. Regimen kombinasi karboplatin dan paklitaksel merupakan pilihan paling umum, baik diberikan bersamaan maupun setelah radioterapi (Heba Mahdy et al., 2025).

Terapi Hormonal

Terapi hormonal seperti progesteron dosis tinggi dapat dipertimbangkan untuk wanita dengan kanker endometrium stadium awal dan derajat rendah yang ingin mempertahankan kesuburan atau tidak layak menjalani pembedahan. Studi menunjukkan terapi hormonal memberikan tingkat kekambuhan cukup tinggi, sehingga pada pasien dengan keinginan mempertahankan fertilitas, terapi hormonal umumnya bersifat sementara hingga kehamilan tercapai. Terapi endokrin lain seperti progestin, aromatase inhibitor, dan tamoxifen juga digunakan pada pasien dengan penyakit metastatik yang positif reseptor estrogen, meskipun bukti efektivitasnya masih terbatas. Efek samping progesteron oral meliputi penambahan berat badan, edema, tromboflebitis, depresi, dan hipertensi, dengan risiko sedikit meningkat untuk tromboemboli vena (El-Ghazzi et al., 2023; Heba Mahdy et al., 2025).

Targeted Therapy

Targeted therapy meliputi *checkpoint inhibitors*, *DNA repair inhibitors*, serta *Anti-HER2 therapy*, baik sebagai monoterapi maupun kombinasi untuk kanker endometrium lanjut atau rekuren dengan kelainan molekuler tertentu. *Checkpoint inhibitors* seperti pembrolizumab dan atezolizumab efektif pada tumor dengan defisiensi *mismatch repair* (MMRd). *DNA repair inhibitors* (PARP inhibitors) seperti olaparib dan rucaparib sedang dievaluasi untuk kanker dengan BRCA1/2 atau PTEN-deficient. *Anti-HER2 therapy* digunakan pada karsinoma serosa dengan overekspresi HER2, ditambahkan pada kemoterapi standar untuk meningkatkan kelangsungan hidup. Pembrolizumab disetujui oleh FDA untuk terapi kanker endometrium MMRd, dan pada tahun 2021 dostarlimab juga memperoleh persetujuan. Uji klinis menunjukkan peningkatan respon dan perpanjangan

progression-free survival terutama pada pasien dengan *microsatellite instability-high* (MSI-H) (Heba Mahdy et al., 2025).

KESIMPULAN

Dilaporkan satu kasus neoplasma uterovaginal pada wanita berusia 47 tahun dengan perdarahan pervaginam persisten dan temuan pencitraan awal mengarah pada karsinoma serviks. Evaluasi intraoperatif dan analisis histopatologi komprehensif menunjukkan diagnosis akhir sebagai karsinoma endometrium tipe adenosquamous stadium IVA. Pemeriksaan imunohistokimia berperan sentral dalam penetapan asal primer tumor, di mana ekspresi vimentin positif dan p16 negatif mendukung asal korpus uteri dibandingkan epitel serviks. Tindakan pembedahan meliputi laparotomi eksplorasi, debulking tumor, serta reseksi dan anastomosis usus akibat keterlibatan rektosigmoid, dengan hasil pascaoperasi menunjukkan kondisi hemodinamik stabil tanpa komplikasi akut. Terdapat tantangan diagnostik yang kompleks pada keganasan dengan keterlibatan segmen ismik atau serviko-uterin yang membuat klinis tumpang tindih. Evaluasi morfologi konvensional terbukti tidak selalu memadai dalam menentukan asal primer, sehingga diperlukan pendekatan diagnostik yang mengintegrasikan data klinis, radiologis, intraoperatif, serta imunohistokimia untuk memperoleh diagnosis yang akurat. Penggunaan panel imunohistokimia terpilih khususnya kombinasi p16 dan vimentin terbukti memiliki nilai diagnostik tinggi dalam membedakan karsinoma endometrium dan karsinoma serviks, serta berimplikasi langsung terhadap penentuan terapi dan stratifikasi prognostik. Stratifikasi risiko berbasis klasifikasi FIGO terkini yang mengintegrasikan parameter molekuler seperti POLE, MMR, dan p53, penting dilakukan sebagai dasar dalam menentukan indikasi terapi adjuvan.

DAFTAR PUSTAKA

- Ana Acosta Bedon, Dayanara Delgado-López, Cristina Ochoa-Avilés, Roque Rivas-Párraga, Bernardo Vega Crespo, Veronique Verhoeven, & Vivian Alejandra Neira. (2024). p16/Ki-67 dual staining as a predictive value for cervical cancer compared to other conventional triage tools: a descriptive literature review. *European Journal of Gynaecological Oncology*, 45(4), 1. <https://doi.org/10.22514/ejgo.2024.062>
- Anca-Stanciu, M. B., Manu, A., Olinca, M. V., Coroleucă, C., Comandașu, D. E., Coroleuca, C. A., Maier, C., & Bratila, E. (2025). Comprehensive Review of Endometrial Cancer: New Molecular and FIGO Classification and Recent Treatment Changes. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 14, Issue 4). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/jcm14041385>
- Asaturova, A., Zaretsky, A., Rogozhina, A., Tregubova, A., & Badlaeva, A. (2024). Advancements in Minimally Invasive Techniques and Biomarkers for the Early Detection of Endometrial Cancer: A Comprehensive Review of Novel Diagnostic Approaches and Clinical Implications. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 13, Issue 24). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/jcm13247538>
- Bahall, V., De Barry, L., Charles, R., & Baldeo, S. (2024). Synchronous primary endometrial adenocarcinoma and primary squamous cell carcinoma of the cervix: A case report and literature review. *Case Reports in Women's Health*, 43. <https://doi.org/10.1016/j.crwh.2024.e00642>
- Baker-Rand, H., & Kitson, S. J. (2024). Recent Advances in Endometrial Cancer Prevention, Early Diagnosis and Treatment. In *Cancers* (Vol. 16, Issue 5). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/cancers16051028>
- Bhatla, N., Aoki, D., Sharma, D. N., & Sankaranarayanan, R. (2021). Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 155(S1), 28–44.

- <https://doi.org/10.1002/ijgo.13865>
- Chong, L., Zou, Z., Xia, L., Wang, X., Dong, Z., Zhao, Y., & Hou, Y. (2025). p16 expression and its correlation with the clinical pathological characteristics of patients with cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 15(9). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2025-102602>
- Clarke, M. A., Wentzensen, N., Perkins, R. B., Garcia, F., Arrindell, D., Chelmow, D., Cheung, L. C., Darragh, T. M., Egemen, D., Guido, R., Huh, W., Locke, A., Lorey, T. S., Nayar, R., Risley, C., Saslow, D., Smith, R. A., Unger, E. R., & Massad, L. S. (2024). Recommendations for Use of p16/Ki67 Dual Stain for Management of Individuals Testing Positive for Human Papillomavirus. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 28(2), 124–130. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000802>
- Dakssesh, H., Nagarajan, P., Fatima, F., Pirzada, L., Fatima, T., Javed, M. A., Nazir, M. H., Irshad, T., Usman, M., Kamaraj, B., Singh, J., Gnanasambandan, S., & Mamallan, C. (2025). Clinicopathological features and risk factors of type 1 and type 2 endometrial cancer: A retrospective single-centre analysis. *Gynecologic Cancer*.
- Desouki, M. M., Kallas, S. J., Khabele, D., Crispens, M. A., Hameed, O., & Fadare, O. (2014). Differential vimentin expression in ovarian and uterine corpus endometrioid adenocarcinomas: Diagnostic utility in distinguishing double primaries from metastatic tumors. *International Journal of Gynecological Pathology*, 33(3), 274–281. <https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e31829040b5>
- El Sokkary, H. H., & Sheta, E. (2023). Prevalence of P16 Immunohistochemistry Positive Staining and Its Correlation to Clinical and Radiological Staging of Squamous Cell Carcinoma of the Cervix. *Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 73, 142–149. <https://doi.org/10.1007/s13224-023-01772-w>
- Farzanehpour, M., Muhammadnejad, A., Akhavan, S., Nader, A., Razavi, E., Jalilvand, S., Salimi, V., Faghihloo, E., Kakavandi, E., Farahmand, M., Shayestehpour, M., Babakhani, F., & Mokhtari Azad, T. (2020). P16INK4A Immunohistochemistry as a Gold Standard for Cervical Cancer and Precursor Lesions Screening. In *Iran J Public Health* (Vol. 49, Issue 2). <http://ijph.tums.ac.ir>
- Garg, P., Krishna, M., Subbalakshmi, A. R., Ramisetty, S., Mohanty, A., Kulkarni, P., Horne, D., Salgia, R., & Singhal, S. S. (2024). Emerging Biomarkers and Molecular Targets for Precision Medicine in Cervical Cancer. Elsevier.
- Gui, B., Lupinelli, M., Russo, L., Miccò, M., Avesani, G., Panico, C., Di Paola, V., Rodolfo, E., Autorino, R., Ferrandina, G., Fanfani, F., Scambia, G., & Manfredi, R. (2022). MRI in uterine cancers with uncertain origin: Endometrial or cervical? Radiological point of view with review of the literature. In *European Journal of Radiology* (Vol. 153). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2022.110357>
- Hjelmeland, M. E., Lien, H. E., Berg, H. F., Woie, K., Werner, H. M. J., Amant, F., Haldorsen, I. S., Trovik, J., & Krakstad, C. (2024). Loss of vimentin expression in preoperative biopsies independently predicts poor prognosis, lymph node metastasis and recurrence in endometrial cancer. *BJC Reports*, 2(1). <https://doi.org/10.1038/s44276-024-00105-2>
- Jones, E. R., O'Flynn, H., Njoku, K., & Crosbie, E. J. (2021). Detecting endometrial cancer. *The Obstetrician & Gynaecologist*, 23(2), 103–112. <https://doi.org/10.1111/tog.12722>
- Khamseh, A., Farhadi, A., Jalilvand, S., Yarandi, F., Izadi-Mood, N., Ghorbani, S., Saadati, H., Shirali, E., Jazayeri, S. M., & Sarvari, J. (2025). Analysis of HPV-16 viral load, integration status, and p16 expression in relation to EBV co-infection and cervical lesion severity. *Scientific Reports*, 15(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-025-93358-x>
- Léon-Castillo, A. (2023). Update in the molecular classification of endometrial carcinoma. In *International Journal of Gynecological Cancer* (Vol. 33, Issue 3, pp. 333–342). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2022-003772>
- Liao, C. L., Lee, M. Y., Tyan, Y. S., Kok, L. F., Wu, T. S., Koo, C. L., Wang, P. H., Chao, K. C., & Han, C. P. (2009). Progesterone receptor does not improve the performance and test

- effectiveness of the conventional 3-marker panel, consisting of estrogen receptor, vimentin and carcinoembryonic antigen in distinguishing between primary endocervical and endometrial adenocarcinomas in a tissue microarray extension study. *Journal of Translational Medicine*, 7. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-7-37>
- Makker, V., MacKay, H., Ray-Coquard, I., Levine, D. A., Westin, S. N., Aoki, D., & Oaknin, A. (2021). Endometrial cancer. In *Nature Reviews Disease Primers* (Vol. 7, Issue 1). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00324-8>
- Morrison, J., Balega, J., Buckley, L., Clamp, A., Crosbie, E., Drew, Y., Durrant, L., Forrest, J., Fotopoulou, C., Gajjar, K., Ganesan, R., Gupta, J., Hughes, J., Miles, T., Moss, E., Nanthakumar, M., Newton, C., Ryan, N., Walther, A., & Taylor, A. (2022). British Gynaecological Cancer Society (BGCS) uterine cancer guidelines: Recommendations for practice. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 270, 50–89. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.11.423>
- Murali, R., Davidson, B., Fadare, O., Carlson, J. A., Crum, C. P., Blake Gilks, C., Irving, J. A., Malpica, A., Matias-Guiu, X., Glenn McCluggage, W., Mittal, K., Oliva, E., Parkash, V., Rutgers, J. K. L., Staats, P. N., Stewart, C. J. R., Tornos, C., & Soslow, R. A. (2019). High-grade Endometrial Carcinomas: Morphologic and Immunohistochemical Features, Diagnostic Challenges and Recommendations. *International Journal of Gynecological Pathology*, 38(1), S40–S63. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000491>
- Noer, M. C., Antonsen, S. L., Ottesen, B., Christensen, I. J., & Høgdall, C. (2018). Type I Versus Type II Endometrial Cancer: Differential Impact of Comorbidity. *International Journal of Gynecological Cancer*, 28(3), 586–593. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001184>
- Oakin, A., Bosse, T. J., Creutzberg, C. L., Giordelli, G., Harter, P., Joly, F., Lorusso, D., Marth, C., Makker, V., Mirza, M. R., Ledermann, J. A., & Colombo, N. (2022). Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up ☆. *Annals of Oncology*, 33(9), 860–877. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.009>
- Rahman, S., Ahmed, E., Rahman, A. M. A., Amirunnaheer, A., & Proteek, M. F. (2025). Expression of vimentin in endometrial carcinoma: Association with histological subtypes, tumor grade, and T stage. *Annals of International Medical and Dental Research* •, 11. <https://doi.org/10.53339/aimdr.2025.11.4.13>
- Rahmawati, A., Rosita, C. S., & Lumintang, H. (2014). Korelasi Ekspresi p16 pada Lesi Kondilomata Akuminata dengan Berbagai Derajat Displasia Serviks ink4a (Correlation of Expression p16 on Genital Wart Lesions with Various Degrees of Cervical Dysplasia). *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit Dan Kelamin*, 26(3).
- Reid-Nicholson, M., Iyengar, P., Hummer, A. J., Linkov, I., Asher, M., & Soslow, R. A. (2006). Immunophenotypic diversity of endometrial adenocarcinomas: Implications for differential diagnosis. *Modern Pathology*, 19(8), 1091–1100. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800620>
- Sakna, N. A., Elgendi, M., Salama, M. H., Zeinhom, A., Labib, S., & Nabhan, A. F. (2023). Diagnostic accuracy of endometrial sampling tests for detecting endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 13(6). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-072124>
- Singh, D., Vignat, J., Lorenzoni, V., Eslahi, M., Ginsburg, O., Lauby-Secretan, B., Arbyn, M., Basu, P., Bray, F., & Vaccarella, S. (2023). Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *The Lancet Global Health*, 11(2), e197–e206. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00501-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00501-0)
- Soovares, P., Pasanen, A., Similä-Maarala, J., Bützow, R., & Lassus, H. (2022). Clinical factors and biomarker profiles associated with patient outcome in endometrioid ovarian carcinoma - Emphasis on tumor grade. *Gynecologic Oncology*, 164(1), 187–194. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.10.078>
- Stewart, C. J. R., Crum, C. P., Glenn McCluggage, W., Park, K. J., Rutgers, J. K., Oliva, E., Malpica, A., Parkash, V., Matias-Guiu, X., & Ronnett, B. M. (2019). Guidelines to Aid in the

- Distinction of Endometrial and Endocervical Carcinomas, and the Distinction of Independent Primary Carcinomas of the Endometrium and Adnexa from Metastatic Spread between These and Other Sites. *International Journal of Gynecological Pathology*, 38(1), S75–S92. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000553>
- Sulistyawati, D., Faizah, Z., & Kurniawati, E. M. (2020). An Association Study of Cervical Cancer Correlated with The Age of Coitarche in Dr. Soetomo Hospital Surabaya. *Indonesian Journal of Cancer*, 14(1), 3. <https://doi.org/10.33371/ijoc.v14i1.639>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Teresa M. Darragh. (2015). The Lower Anogenital Squamous Terminology standardization Project for HPV-associated Lesions: Background and Consensus Recommendations.
- Tlais, M., Hamze, H., Hteit, A., Haddad, K., El Fassih, I., Zalzali, I., Mahmoud, S., Karaki, S., & Jabbour, D. (2025). Advances in ultrasound-based imaging for diagnosis of endometrial cancer. *World Journal of Radiology*, 17(9). <https://doi.org/10.4329/wjr.v17.i9.111493>
- Turashvili, G., & Hanley, K. (2024). Practical Updates and Diagnostic Challenges in Endometrial Carcinoma. In *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* (Vol. 148, Issue 1, pp. 78–98). College of American Pathologists. <https://doi.org/10.5858/arpa.2022-0280-RA>
- Varun, K., Danda, M., Gude, A., Aryasomayajula, S., & Epari, K. (2024). Unravelling the Role of P16 in Cervical lesions in a Tertiary Care Centre-A Retrospective Study. *European Journal of Cardiovascular Medicine*, 14. <https://www.healthcare-bulletin.co.uk/>
- WHO. (2024). Cervical Cancer. World Health Organization. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer?utm_source=chatgpt.com
- Zhang, X., Cao, G., Diao, X., Bai, W., Zhang, Y., & Wang, S. (2022). Vimentin Protein In Situ Expression Predicts Less Tumor Metastasis and Overall Better Survival of Endometrial Carcinoma. *Disease Markers*, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/5240046>