

## Status gizi sebagai faktor prognosis penderita karsinoma endometrium

*Nutritional status as prognostic factors of endometrial carcinoma patients*

Heru Pradjatmo<sup>1</sup>, Deyna Primavita Pahlevi<sup>1</sup>

### ABSTRACT

**Background:** In Indonesia, endometrial cancer is the third gynaecologic cancer after cervical and ovarian cancers. Various factors affect the survival of the patients, however, which factors affect the survival of endometrial carcinoma patients in Dr. Sardjito Hospital remain unclear. A research is therefore needed in order to determine the survival and the prognostic factors. **Objective:** To investigate the prognostic factors that affect the survival of endometrial carcinoma patients who had been admitted to Dr. Sardjito Hospital. **Method:** The study design was retrospective cohort. The subjects were patients with endometrial carcinoma who were treated in Dr. Sardjito Hospital from 1<sup>st</sup> of January 2006 until 31<sup>st</sup> of December 2011. Kaplan-Meier analysis was performed to analyze several factors that influenced the survival of the patients. The differences of survival were analyzed with log rank test while the prognostic factors influencing the survival were analyzed using Cox regression. **Results:** 68 endometrial carcinoma patients were recruited as the subjects for the study. The median survival of endometrial carcinoma patients 52 months for those on early stage and 17 months on advanced stage ( $p \leq 0.01$ ). The prognostic factors affecting survival that has been found statistically and clinically significant was the stage of the disease ( $p = 0.002$ ; HR=6.175; 95% CI=1.1980 to 19.25). Meanwhile, the nutritional status of patients with low, normal, and high BMIs score showed increased survival rate as indicated by the HR values of 1; 0.768; and 0.311 respectively. **Conclusion:** The prognostic factor that was clinically and statistically significant influenced the survival was the stage of the disease, while the nutritional status of patients was found clinically significant as the prognostic survival of the patients.

**KEY WORDS:** endometrial carcinoma, nutritional status, survival rate, prognostic factors, stage of disease

### ABSTRAK

**Latar belakang:** Di Indonesia, kanker endometrium adalah kanker ginekologis ketiga setelah kanker serviks dan ovarium. Berbagai faktor mempengaruhi kemampuan hidup (*survival*) penderita tetapi faktor apa saja yang berpengaruh terhadap *survival* penderita karsinoma endometrium di RSUP Dr. Sardjito masih belum diketahui. Perlu penelitian untuk menentukan faktor prognostik yang mempengaruhi *survival* penderita. **Tujuan:** Mengetahui faktor-faktor prognostik yang mempengaruhi *survival* penderita karsinoma endometrium yang dirawat di RSUP Dr. Sardjito. **Metode:** Desain penelitian adalah kohort retrospektif. Subjek penelitian adalah pasien dengan karsinoma endometrium yang dirawat di RSUP Dr. Sardjito dari 1 Januari 2006 sampai dengan 31 Desember 2011. Analisis Kaplan-Meier untuk menganalisis faktor yang mempengaruhi *survival* penderita, perbedaan kelangsungan hidup dianalisis dengan uji *log rank* sedangkan faktor prognostik yang mempengaruhi *survival* dianalisis dengan menggunakan regresi Cox's. **Hasil:** Sebanyak 68 penderita karsinoma endometrium menjadi subjek penelitian ini. Median *survival* penderita karsinoma endometrium stadium awal sebesar 52 bulan dan stadium lanjut 17 bulan ( $p \leq 0,01$ ). Faktor prognostik yang secara statistik dan klinis bermakna mempengaruhi *survival* adalah stadium penyakit ( $p = 0,002$ ; HR=6,175; 95% CI=1,1980-19,25). Sementara itu, status gizi pasien dengan skor IMT rendah, normal, dan tinggi menunjukkan peningkatan *survival* yang ditunjukkan dengan penurunan *hazard ratio* (HR) berturut-turut sebesar 1; 0,768; dan 0,311. **Simpulan:** Faktor prognostik yang secara klinis dan statistik bermakna mempengaruhi kelangsungan hidup adalah stadium penyakit sedangkan status gizi pasien secara klinis bermakna sebagai faktor prognosis *survival* penderita.

**KATA KUNCI:** karsinoma endometrium, status gizi, *survival rate*, faktor prognostik, stadium penyakit

### PENDAHULUAN

Karsinoma endometrium merupakan kanker ginekologi yang paling sering ditemukan di Amerika Serikat dan di negara-negara maju lainnya. Kanker ini menurut *American Cancer Society* (1) menempati urutan keempat setelah kanker payudara, kolon, dan

paru. Prevalensi karsinoma endometrium adalah 46% dari keseluruhan kanker ginekologi dan 11% dari keseluruhan kanker pada wanita. Selama tahun 2011,

<sup>1</sup> **Korespondensi:** Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito, Jl. Kesehatan no 1, Sekip, Sleman, Daerah Istimewa Yogyakarta 55284, e-mail: pradjatmo@yahoo.com

terdapat sekitar 40.880 kasus baru di Amerika dan 7.100 kematian terjadi karena karsinoma endometrium. Jumlah penderita karsinoma endometrium di negara maju semakin meningkat sejak pertengahan abad ke-20. Kanker serviks dahulu menempati urutan teratas, tetapi sejak diperkenalkan skrining kanker serviks dengan pemeriksaan *Pap's smear* maka jumlah penderita kanker serviks menurun sehingga kanker endometrium makin bergeser ke atas. Faktor lain yang dianggap berpengaruh terhadap meningkatnya kejadian karsinoma endometrium antara lain meningkatnya angka harapan hidup wanita, pemakaian estrogen tanpa kombinasi progesteron untuk kontrasepsi, dan terapi sulih hormon serta konsumsi makanan tinggi kalori dan lemak atau penderita dengan obesitas (2).

Umumnya faktor risiko secara langsung maupun tidak langsung dihubungkan dengan terjadinya lingkungan estrogen yang ekksesif. Obesitas adalah penyebab paling sering terjadinya produksi berlebihan dari estrogen. Jaringan lemak yang berlebihan meningkatkan aromatisasi perifer dari androstenedion menjadi estron. Pada wanita perimenopause, peningkatan kadar estron memicu umpan balik abnormal pada axis hipotalamus-pituitaria-ovarium yang secara klinis menghasilkan oligoovulasi atau unovulasi. Tidak adanya ovulasi maka endometrium terpapar terus menerus dengan estrogen tanpa diselingi efek progesteron dan tanpa perdarahan lucut haid. Obesitas diduga merupakan faktor risiko yang bertanggungjawab pada perkembangan karsinoma endometrium. Peningkatan risiko karsinoma endometrium terjadi melalui beberapa mekanisme yang menyebabkan perubahan hormonal dan konsekuensinya menimbulkan proliferasi sel endometrium, penghambatan apoptosis, dan peningkatan angiogenesis. Pada wanita pramenopause, obesitas menyebabkan insulin resisten, ekkses androgen ovarium, unovulasi, dan defisiensi progesteron kronis. Sementara itu, pada wanita pascamenopause konversi androgen menjadi estrogen meningkat di tempat penimbunan lemak (3).

Banyak studi yang menunjukkan bahwa wanita yang pernah menggunakan kontrasepsi oral kombinasi dapat menurunkan risiko sampai 50%, efek proteksi ini meningkat dengan semakin lama penggunaannya dan efek proteksi akan berlangsung sampai 10 – 20

tahun setelah menghentikan penggunaan pil kontrasepsi oral. Penggunaan alat kontrasepsi dalam rahim juga memberikan efek proteksi sedangkan kontrasepsi dengan hanya progestogen saja diperkirakan juga mempunyai efek protektif terhadap terjadinya kanker endometrium meskipun data yang mendukung belum cukup banyak (4). Menurut laporan di *University Women's Hospital*, Jerman menyebutkan bahwa penggunaan alat kontrasepsi hormonal dapat menurunkan risiko yang berbanding lurus dengan lama pemakaian (5). Akseptor *high dose progestin* dengan lama pemakaian lebih dari 10 tahun mempunyai efek proteksi hingga 80% (6).

Seperti umumnya faktor-faktor risiko penyakit, obesitas merupakan faktor risiko terjadinya kanker endometrium yaitu setelah terjadinya penyakit maka faktor risiko tersebut umumnya akan berlanjut menjadi faktor prognosis penyakit tersebut, baik menjadi faktor prognosis buruk maupun faktor prognosis baik. Beberapa studi epidemiologi telah menghubungkan obesitas dengan peningkatan angka kematian oleh semua sebab termasuk kanker (7). Pada penyakit kanker, status gizi yang baik akan berpengaruh positif terhadap penderita pada saat penderita mendapatkan terapi operasi, kemoterapi maupun radioterapi. Penurunan berat badan atau status gizi yang buruk menurunkan respon imunologi terhadap sel-sel tumor dan ketahanan terhadap infeksi, meningkatkan kerentanan terhadap komplikasi serta menurunkan respon terapi pascaoperasi, kemoterapi maupun radioterapi.

Karsinoma endometrium paling sering terdiagnosis pada usia pascamenopause, yaitu 75% kasus terjadi pada wanita usia pascamenopause. Meskipun demikian, sekitar 20% kasus terdiagnosis pada saat pramenopause. Penelitian di Amerika menyebutkan bahwa wanita kulit putih dengan obesitas dan pascamenopause memiliki kecenderungan untuk menderita karsinoma endometrium. Angka kejadian pada wanita kulit putih 31% lebih tinggi dibandingkan golongan kulit hitam (8-10).

Prognosis karsinoma endometrium stadium awal cukup baik. Kemampuan hidup lima tahun (*five years survival rate*) karsinoma endometrium yang terdiagnosis saat masih terlokalisir mencapai 96% sedangkan pada stadium lanjut menurun sampai 44% (11). Data jumlah kasus karsinoma endometrium di Indonesia belum

ada. Namun, di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta ditemukan 72 kasus baru dalam kurun waktu 1993-2004 dengan kecenderungan terjadi pada pasien usia lebih muda dan dijumpai 63,9% pada usia di atas 50 tahun (12). Apabila adanya gejala perdarahan pervaginam pada pascamenopause yang diketahui dengan melakukan pemeriksaan yang memadai, maka 77% karsinoma endometrium dapat terdiagnosis pada stadium dini. Cara skrining terdiri dari skrining non-invasif yaitu ultrasonografi (USG) dan teknik invasif berupa pemeriksaan dilatasi dan kuretase (D&C) serta biopsi endometrium yang merupakan cara untuk mengevaluasi jaringan endometrium dan menjadi standar baku dalam menilai status endometrium. Biopsi endometrium mempunyai sensitivitas yang tinggi dengan negatif palsu yang rendah. Penentuan stadium karsinoma endometrium yang akurat adalah melalui prosedur pembedahan (*post surgical staging*) sedangkan stadium klinis sudah tidak digunakan lagi (13).

Penilaian hasil terapi dengan menghitung *five years survival rate* dilaporkan bahwa *five years survival* pada stadium I adalah 75% sampai dengan 95%, untuk stadium II sebesar 50%, stadium III hanya sebesar 30%, dan stadium IV kurang dari 25% (8). Di Indonesia, belum ada laporan tentang prevalensi maupun kemampuan hidup (*survival*) penderita kanker endometrium. Padahal dapat dipastikan bahwa insiden kanker endometrium di Indonesia juga akan semakin bergeser menempati urutan atas kanker ginekologi jika insiden kanker serviks dapat diturunkan dengan adanya program skrining menggunakan *Pap's smear*, inspeksi visual dengan aplikasi asam asetat (IVA), dan vaksinasi *human papillomavirus* (HPV). Oleh karena itu, tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui faktor-faktor prognostik yang mempengaruhi *survival* penderita karsinoma endometrium yang dirawat di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Sardjito khususnya pengaruh status gizi berdasarkan indeks masa tubuh (IMT) penderita kanker endometrium.

## BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan menggunakan rancangan penelitian kohort

retrospektif (*historical cohort*). Subjek penelitian adalah penderita karsinoma endometrium yang dirawat di Divisi Onkologi Ginekologi RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta mulai Januari 2006 sampai dengan Desember 2011 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah penderita karsinoma endometrium yang didiagnosis dan dirawat serta diterapi di RSUP Dr. Sardjito. Sementara itu, kriteria eksklusinya adalah penderita karsinoma endometrium yang disertai atau didiagnosis adanya penyakit keganasan lain. Besar sampel diperoleh berdasarkan rumus perbedaan proporsi dengan *five years survival* penderita yang memiliki  $IMT \leq 25 \text{ kg/m}^2$  (P1) sebesar 76,3% dan *five years survival* penderita dengan  $IMT > 25 \text{ kg/m}^2$  (P2) sebesar 81,6% (5); *level of significance* ( $\alpha$ ) sebesar 0,05; dan kekuatan uji atau *power* ( $\beta$ ) sebesar 0,20 sehingga jumlah sampel minimal sebesar 925 kasus. Namun, jumlah sampel penelitian ini hanya sebanyak kasus yang diperoleh dan memenuhi kriteria pada periode di atas.

Variabel yang diteliti meliputi variabel bebas yaitu status gizi (IMT) dengan mengukur berat badan dan tinggi badan. Status gizi dibedakan menjadi tiga kelompok yaitu kurang ( $<18,5 \text{ kg/m}^2$ ), normal ( $18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$ ), dan lebih ( $>25 \text{ kg/m}^2$ ) (14). Variabel tergantung adalah status *survival* penderita yaitu apakah penderita meninggal atau masih hidup yang dihitung dari tanggal diagnosis histopatologi ditegakkan sampai batas *follow up* terakhir pada akhir Desember 2012. Sementara itu, variabel luar (*confounding variable*) terdiri dari umur penderita, paritas, kadar hemoglobin (Hb) pada saat masuk rumah sakit dengan *cut off point* 11 g/dL, pendidikan (SD, SMP, SMA, dan PT), status pekerjaan (ibu rumah tangga, PNS, dan swasta), status biaya pelayanan kesehatan (jamkesmas, askes PNS, umum), riwayat penggunaan metode kontrasepsi, jenis histopatologi kanker endometrium, derajat diferensiasi kanker, stadium penyakit, dan terapi yang diperoleh penderita.

Data yang diperlukan dalam penelitian ini diperoleh dari catatan medik dan kemudian dilengkapi saat melakukan komunikasi dengan surat menyurat atau telepon maupun kunjungan rumah untuk mengetahui status *survival* atau keadaan penderita apakah masih hidup atau sudah meninggal sampai akhir *follow-up*

pada bulan Desember 2012. Data dianalisis secara univariat untuk melihat distribusi penderita karsinoma endometrium untuk masing-masing kelompok variabel, kemudian dilakukan analisis bivariat dengan *log rank test* untuk melihat hubungan masing-masing variabel bebas dan variabel luar dengan variabel tergantung (*survival* penderita). Analisis multivariat dengan analisis regresi *Cox's (proportional hazard model)* untuk melihat hubungan variabel bebas dan variabel luar yang potensial secara bersama-sama terhadap *survival* penderita.

## HASIL

Terkumpul sebanyak 68 penderita karsinoma endometrium yang ditegakkan diagnosisnya berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi oleh Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta dan memenuhi kriteria sebagai subjek penelitian. Seluruh subjek penelitian diamati status *survival*-nya sampai akhir tahun 2012 dan diperoleh 22 kasus (30,9%) telah meninggal dan 46 kasus (69,1%) masih hidup. **Tabel 1** menunjukkan bahwa penderita karsinoma endometrium yang berumur lebih dari 50 tahun sebanyak 52,9% dan penderita yang berumur kurang dari atau sama dengan 50 tahun sebanyak 47,1%. Sebagian besar subjek tergolong status gizi normal (61,8%) dan status pendidikan subjek yang terbanyak adalah SD dan SMP sebesar 53 kasus (77,9%). Sebagian besar kasus (51,5%) memiliki status paritas rendah yaitu kurang dari dua (0 dan 1) dan tidak memiliki riwayat kontrasepsi (52,9%). Subjek penelitian ini paling banyak (85,3%) adalah pengguna pelayanan jaminan kesehatan masyarakat (Jamkesmas), artinya status ekonomi subjek tergolong rendah. Hasil literatur *review* menyebutkan bahwa faktor risiko penting karsinoma endometrium adalah pascamenopause, konsumsi tinggi lemak, IMT lebih dari 25 kg/m<sup>2</sup>, nuliparitas, anovulasi, dan penggunaan estrogen eksogen tanpa diimbangi progesteron. Namun, dikatakan bahwa hanya separuh dari penderita karsinoma endometrium yang ditemukan memiliki faktor risiko dan separuhnya tidak ada faktor risiko (15).

Pada analisis bivariat dengan *log rank's test*, *survival* penderita karsinoma endometrium berdasarkan kelompok umur, status gizi, paritas, riwayat kontrasepsi,

**Tabel 1. Distribusi frekuensi karakteristik subjek penelitian**

Variabel	Jumlah (n, %)
Umur (tahun)	
≤ 50	32 (47,1)
> 50	36 (52,9)
Status gizi (IMT, kg/m <sup>2</sup> )	
Kurang (<18,5)	9 (13,2)
Normal (18,5-24,9)	42 (61,8)
Lebih (≥25)	17 (25,0)
Kadar Hb (g/dL)	
< 11	15 (22,1)
≥ 11	53 (77,9)
Pendidikan	
SD	24 (35,3)
SLTP	29 (42,6)
SLTA	12 (17,6)
Perguruan tinggi	3 (4,4)
Pekerjaan	
Ibu rumah tangga	58 (85,3)
PNS	7 (10,3)
Swasta	3 (4,4)
Program layanan	
Jamkesmas	58 (85,3)
Askes PNS	6 (8,8)
Umum	4 (5,9)
Paritas	
0	5 (7,4)
1	30 (44,1)
≥ 2	33 (48,5)
Riwayat kontrasepsi	
Tidak ada	36 (52,9)
Hormonal	25 (36,8)
IUD	7 (10,3)

Keterangan: IMT = indeks massa tubuh; Hb = hemoglobin;  
IUD = *intra uterine device*

jenis histopatologi, derajat diferensiasi, dan jenis terapi yang diberikan secara statistik tidak berbeda bermakna ( $p > 0,05$ ). Sebaliknya, stadium penyakit merupakan satu-satunya faktor yang berpengaruh bermakna terhadap *survival* penderita (**Tabel 2**). Namun, status gizi ( $p = 0,096$ ), paritas ( $p = 0,103$ ), dan jenis terapi ( $p = 0,063$ ) adalah variabel yang potensial untuk dimasukkan dalam analisis multivariat menurut kesepakatan metodologis yaitu jika pada analisis bivariat diperoleh nilai  $p$  kurang dari atau sama dengan 0,25 maka variabel tersebut layak untuk dimasukkan dalam analisis multivariat (16). Menurut bukti, penggunaan kontrasepsi hormonal dan IUD berpengaruh protektif terhadap terjadinya karsinoma endometrium maka variabel tersebut juga

**Tabel 2. Tabel analisis bivariat dengan *log rank test* penderita karsinoma endometrium berdasarkan faktor demografi dan faktor klinis**

Variabel	Penderita karsinoma endometrium		Median	<i>log rank p value</i>
	Meninggal (n=22, %)	Hidup (n=46, %)		
Umur (tahun)				
< 51	10 (31,2)	22 (68,8)	43	0,812
≥ 51	12 (33,3)	24 (66,7)	52	
Status gizi (IMT, kg/m <sup>2</sup> )				
Kurang (<18,5)	6 (66,7)	3 (33,3)	39	
Normal (18,5-24,9)	14 (58,3)	28 (41,7)	52	0,096
Lebih (≥25)	2 (11,8)	15 (88,2)	-	
Paritas				
0	4 (80,0)	1 (20,0)	29	0,103
1	6 (20,0)	24 (80,0)	-	
≥ 2	12 (36,4)	21 (63,6)	52	
Riwayat kontrasepsi				
Tidak ada	10 (27,8)	26 (72,2)	52	0,549
Hormonal	11 (44,0)	14 (56,0)	62	
IUD	1 (14,3)	6 (85,7)	-	
Jenis histopatologi				
<i>Adeno carcinoma</i>	17 (35,4)	31 (64,6)	52	0,670
<i>Adenosquamous ca.</i>	4 (14,3)	14 (85,7)	-	
<i>Clear cell carcinoma</i>	1 (50,0)	1 (50,0)	43	
Derajat diferensiasi				
Baik	14 (37,8)	23 (62,2)	52	0,486
Sedang	4 (44,4)	5 (55,6)	29	
Buruk	4 (18,2)	18 (81,8)	-	
Stadium				
Awal	7 (14,9)	40 (85,1)	52	0,000*
Lanjut	15 (71,4)	6 (28,6)	17	
Terapi				
TAH-BSO+kemo	11 (33,3)	22 (66,7)	52	0,063
TAH-BSO+kemoradiasi	8 (61,5)	5 (38,5)	42	
TAH-BSO	3 (13,6)	19 (86,4)	-	

Keterangan: \* = bermakna (p<0,05); IMT = indeks massa tubuh; IUD=intra uterine device; TAH-BSO = total abdominal histerektomy and bilateral salphingo oophorectomy

dimasukkan dalam analisis multivariat dengan analisis *Cox's regression* untuk melihat apakah variabel tersebut juga menjadi faktor prognosis penderita karsinoma endometrium (**Tabel 3**).

Hasil analisis multivariat dengan *Cox's regression (proportion hazard model)* dari faktor-faktor prognosis yang potensial berpengaruh terhadap *survival* penderita karsinoma endometrium menunjukkan bahwa hanya stadium penyakit yang berpengaruh bermakna terhadap *survival* penderita (p=0,002) (**Tabel 3**). Selain itu, jika status gizi penderita semakin baik maka kemampuan

hidup akan meningkat yaitu penderita dengan status gizi normal dan status gizi lebih dibandingkan dengan penderita dengan status gizi kurang terdapat penurunan *hazard ratio* (HR) berturut-turut sebesar 0,768 dan 0,311 yang secara klinis tampaknya bermakna tetapi secara statistik tidak bermakna (p>0,05). Faktor paritas, jenis terapi, dan riwayat penggunaan kontrasepsi tidak berpengaruh bermakna terhadap *survival* penderita karsinoma endometrium (p>0,05).

**Gambar 1** menunjukkan kurva *survival* seluruh penderita karsinoma endometrium pada penelitian ini

**Tabel 3. Uji Cox's regresi pengaruh BMI, paritas, stadium klinis, jenis terapi, dan riwayat kontrasepsi terhadap survival penderita karsinoma endometrium**

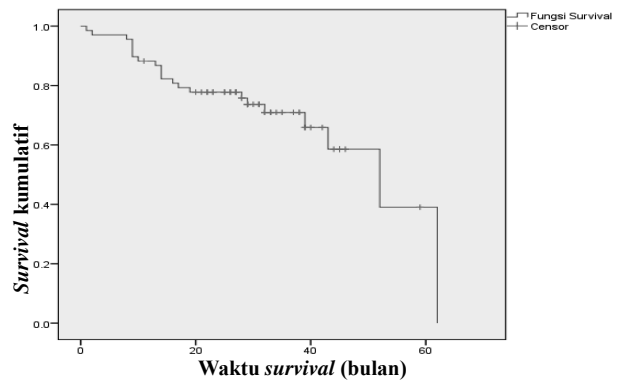
Variabel	p	HR	95% CI	
Status gizi (IMT, kg/m <sup>2</sup> )				
Kurang (<18,5)	0,434			
Normal (18,5-24,9)	0,650	0,768	0,245	2,405
Lebih (≥25)	0,198	0,311	0,052	1,841
Paritas				
0	0,836			
1	0,562	1,751	0,264	11,616
≥ 2	0,765	1,355	0,185	9,925
Stadium				
Awal				
Lanjut	0,002*	6,175	1,980	19,255
Terapi				
TAH-BSO+kemo	0,687			
TAH-BSO+kemoradiasi	0,563	1,597	0,327	7,807
TAH-BSO	0,952	1,059	0,166	6,757
Riwayat kontrasepsi				
Tidak ada	0,992			
Hormonal	0,971	0,953	0,069	13,122
IUD	0,961	1,056	0,122	9,159

Keterangan: \* = bermakna (p<0,05);  
 IMT = indeks massa tubuh; IUD = intra uterine device;  
 TAH-BSO = total abdominal histerektomy and bilateral salphingo oophorectomy

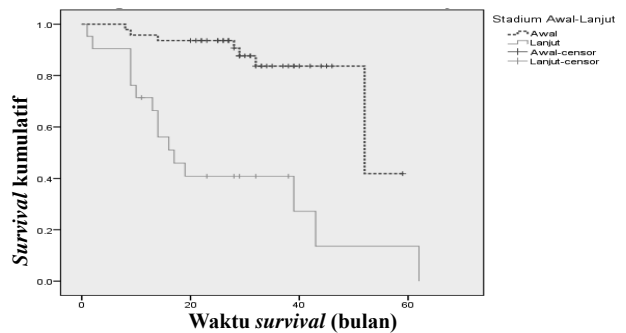
dan didapatkan median survival 56 bulan. **Gambar 2** menunjukkan kurva survival penderita karsinoma endometrium berdasarkan kelompok stadium dengan median survival 52 bulan pada stadium awal dan median survival 17 bulan pada stadium lanjut yang secara statistik berbeda sangat bermakna (p<0,001) (**Tabel 2**). Lebih lanjut, kurva survival penderita karsinoma endometrium berdasarkan status gizi (**Gambar 3**) menunjukkan bahwa median survival penderita dengan status gizi kurang sebesar 39 bulan dan status gizi normal sebesar 52 bulan sedangkan penderita dengan status gizi lebih pada penelitian ini selama follow up sampai 40 bulan, lebih dari 90% penderita masih hidup (p=0,096) (**Tabel 2**).

**BAHASAN**

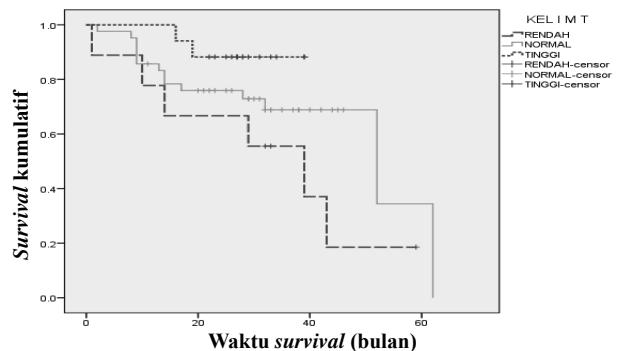
Pada penelitian ini, sebagian besar penderita karsinoma endometrium berumur lebih dari 50 tahun (52,9%). Menurut data dari RSCM Jakarta, ditemukan 72 kasus baru dalam kurun waktu 1993-2004 dengan



**Gambar 1. Kurva overall survival penderita karsinoma endometrium dengan median survival 52 bulan**



**Gambar 2. Kurva survival penderita karsinoma endometrium berdasarkan stadium awal dan stadium lanjut, log rank p < 0,01**



**Gambar 3. Kurva survival penderita karsinoma endometrium berdasarkan status gizi (IMT)**

kecenderungan terjadi pada pasien usia lebih muda dan 63,9% penderita berusia di atas 50 tahun (12). Menurut kepustakaan, 75% karsinoma endometrium terjadi pada wanita pascamenopause dan puncaknya pada usia 71 tahun, 20% pada saat sebelum menopause, dan hanya 5% sebelum usia 40 tahun (8). Penelitian di Nepal diperoleh penderita kanker endometrium di atas umur 50 tahun sebanyak 66,6%

(17) sedangkan di Amerika penderita kanker endometrium umur 50 tahun ke atas sebanyak 96,6% (18). Berbeda dengan data di RSUP Dr. Sardjito yang menunjukkan bahwa usia penderita karsinoma endometrium banyak ditemukan pada usia yang lebih muda dibandingkan laporan dari literatur. Hal ini kemungkinan terjadi karena data umur penderita yang kurang akurat. Seperti kita ketahui bahwa banyak penderita memberikan data umur yang tidak sesuai karena tidak mempunyai surat kelahiran dan tidak mengetahui tahun kelahirannya. Terlebih lagi didukung dengan status pasien yang tidak mampu yaitu 85% pasien termasuk dalam layanan jamkesmas, yang umumnya status ekonomi dan pendidikannya rendah.

Faktor prognosis yang berpengaruh secara bermakna terhadap *survival* penderita karsinoma endometrium adalah stadium penyakit ( $p < 0,05$ ). Demikian juga pada penyakit-penyakit kanker yang lain bahwa stadium penyakit saat didiagnosis adalah faktor yang sangat berpengaruh bermakna terhadap keberhasilan terapi dan prognosis penderita. Karsinoma endometrium stadium awal yaitu jika pada saat terdiagnosis masih terlokalisir dalam uterus, memiliki *five years survival rate* mencapai 96% sedangkan jika terdiagnosis pada stadium lanjut, *five years survival rate* menurun sampai 44%. Dikatakan bahwa angka mortalitas karsinoma endometrium 3,4 per 100.000 wanita (11).

Pada penelitian ini, faktor-faktor lain yang diidentifikasi berpengaruh secara klinis tetapi secara statistik tidak bermakna adalah faktor jenis terapi ( $p = 0,063$ ), status gizi berdasarkan IMT ( $p = 0,096$ ), dan paritas ( $p = 0,103$ ). Dilaporkan bahwa terdapat penurunan risiko kematian pada semua kelompok umur sesuai dengan banyaknya jumlah anak, angka penurunan mortalitas adalah 9,2% (95% CI: 5,2-13,0) untuk setiap penambahan satu anak. Wanita dengan 8-11 anak memiliki risiko relatif sebesar 0,35 (95% CI: 0,14-0,85) dibandingkan dengan wanita nulipara (19). Pada kehamilan, plasenta memproduksi progesterin secara intens sehingga grande multipara merupakan faktor protektif melawan karsinoma endometrium sedangkan nuliparitas merupakan risiko karsinoma endometrium terutama jika berkaitan dengan adanya masalah infertilitas. Sementara itu, pada kontrasepsi oral sudah diketahui bahwa penambahan progesteron pada estrogen akan

menurunkan efek samping estrogen pada endometrium dan risiko karsinoma endometrium (20). Riwayat penggunaan kontrasepsi pada penelitian ini menunjukkan tidak ada pengaruh yang bermakna ( $p = 0,549$ ) dan nilai HR mendekati 1. Meskipun penggunaan oral kontrasepsi dan alat kontrasepsi dalam rahim menurunkan risiko terjadinya kanker endometrium (4,5), tetapi riwayat penggunaan kontrasepsi tidak berpengaruh terhadap prognosis penderita karsinoma endometrium.

Lebih lanjut, penelitian ini menunjukkan hasil bahwa pengaruh jenis terapi terhadap *survival* tidak seperti yang diharapkan karena jenis terapi kombinasi operasi (TAH-BSO) + kemoterapi + radioterapi ternyata tidak lebih baik dibandingkan operasi saja atau operasi + kemoterapi (HR=1,587). Memang peran ajuvan radioterapi pada karsinoma endometrium masih kontroversial. Kanker endometrium stadium awal dengan gambaran patologi *low risk* dapat diobati hanya dengan operasi saja. Beberapa penelitian *Gynecology Oncology Group* (GOG-99) pada pasien dengan *intermediate risk* stadium I menunjukkan bahwa eksternal radioterapi menghasilkan lokal kontrol tetapi tidak meningkatkan *survival* pasien karsinoma endometrium yang masih terbatas di uterus (21,22). Dengan demikian, radioterapi pascaoperasi seharusnya digunakan terbatas pada pasien risiko tinggi residif lokal. Seperti diketahui faktor risiko lokal residif adalah umur lebih dari 60 tahun, derajat diferensiasi *grade 2-3*, kedalaman invasi miometrium lebih dari sepertiga tebal miometrium, keterlibatan serviks, dan limfonodi panggul.

Kurva *survival* penderita karsinoma endometrium yang dirawat di RSUP Dr. Sardjito menunjukkan bahwa median *survival* 52 bulan dan kemampuan hidup lima tahun pada penelitian ini adalah 69,1%. Hasil ini tidak berbeda jauh dengan penelitian di Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia yang menunjukkan angka harapan hidup lima tahun sebesar 71,9% (23). Sebuah *review* yang dilakukan dengan membandingkan kemampuan hidup lima tahun antara ras Kaukasia dengan Afrika Amerika antara tahun 1992-1997 didapatkan median *survival* ras Afrika Amerika 16,7 bulan dan ras Kaukasia 32,3 bulan (11).

Selain itu, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kurva *survival* antara stadium awal dan stadium lanjut tampak sangat berbeda bermakna (*log rank*  $p < 0,001$ ).

Apabila penyakit terdiagnosis pada stadium awal, maka median *survival*-nya sebesar 52 bulan yang jauh berbeda bermakna jika dibandingkan stadium lanjut dengan median *survival* hanya 17 bulan. Demikian juga pada hasil analisis multivariat, stadium karsinoma endometrium juga sangat berpengaruh bermakna pada *survival* penderita ( $p=0,002$ ). Hasil ini sejalan dengan studi retrospektif di Amerika Serikat pada 41 wanita dengan karsinoma endometrium stadium klinis III dan IV, diperoleh bahwa perluasan penyakit atau stadium dan besarnya tumor mempunyai nilai prognostik lebih besar daripada tipe histopatologi, derajat diferensiasi, atau kedalaman invasi myometrium (24).

Sementara itu, status gizi penderita saat terdiagnosis secara klinis berpengaruh terhadap kemampuan hidupnya yaitu penderita dengan status gizi normal dan status gizi lebih, kemampuan hidupnya lebih baik dibandingkan penderita dengan status gizi kurang dengan nilai HR berturut-turut sebesar 0,768 dan 0,311. Namun, secara statistik tidak bermakna, hal ini terjadi karena *power* penelitian ini kurang dengan jumlah sampel yang hanya 68 kasus. Meskipun demikian, dapat dilihat pada kurva *survival* penderita karsinoma endometrium berdasarkan status gizi, tampak berturut-turut kurva penderita dengan status gizi lebih berada di paling atas, kemudian status gizi normal di tengah, dan status gizi kurang berada di bawah.

Penelitian di Norwegia menunjukkan bahwa IMT yang tinggi berhubungan bermakna dengan stadium awal kanker endometrium, derajat diferensiasi baik atau sedang, dan ekspresi yang tinggi dari reseptor progesteron. Jadi, IMT yang tinggi ( $>25 \text{ kg/m}^2$ ) berhubungan bermakna dengan *marker* penyakit yang non agresif dan status reseptor progesteron positif pada populasi dari karsinoma endometrium. Wanita dengan IMT yang tinggi mempunyai prognosis yang lebih baik dibandingkan penderita dengan IMT normal atau rendah. Bahkan, hasil penelitian sebelumnya menyatakan *five years survival rate* sebesar 82% pada penderita dengan IMT lebih dari atau sama dengan  $25 \text{ kg/m}^2$  dan 76% pada penderita dengan IMT kurang dari  $25 \text{ kg/m}^2$  ( $p=0,035$ ) (5). Perbedaan hasil penelitian ini dengan penelitian tersebut mungkin disebabkan oleh perbedaan jumlah sampel, pemilihan *cut off point* untuk IMT, variabel luaran

yang digunakan, dan macam serta jumlah faktor klinikopatologi yang dimasukkan dalam analisis multivariat. Namun, beberapa studi menunjukkan kecenderungan ke arah *survival* yang lebih baik pada penderita yang berat badannya lebih dibandingkan penderita yang berat badannya kurang (25,26). Sebaliknya, hasil penelitian di Korea mendapatkan tidak ada pengaruh status gizi dengan *survival* penderita (27), bahkan *survival* yang lebih buruk pada penderita dengan IMT lebih tinggi (28).

## SIMPULAN DAN SARAN

Median *survival* untuk penderita karsinoma endometrium stadium awal yang dirawat di RSUP Dr. Sardjito adalah 52 bulan dan penderita dengan stadium lanjut adalah 17 bulan. Faktor prognosis yang berpengaruh bermakna terhadap kemampuan hidup penderita karsinoma endometrium adalah stadium penyakit. Status gizi merupakan faktor prognosis yang secara klinis berpengaruh yaitu jika IMT semakin meningkat maka kemampuan hidup juga semakin meningkat. Perlu penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih banyak untuk membuktikan pengaruh gizi terhadap kemampuan hidup penderita karsinoma endometrium karena hasil penelitian ini secara klinis diperoleh adanya pengaruh status gizi terhadap prognosis *survival* penderita tetapi secara statistik tidak bermakna.

## RUJUKAN

1. American Cancer Society. Endometrial cancer statistics. [series online] 2012 [cited Maret 2013]. Available from: URL: <http://www.cancer.org>
2. Farquar CM, Lethaby A, Shower M, Verry J, Baranyai J. An evaluation of risk factor for endometrial hyperplasia in premenopausal woman with abnormal menstrual bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(3):525-9.
3. Masciullo V, Amadio G, Russo DL, Raimondo I, Giordano A, Scambia G. Controversies in the management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol Int* 2010; 2010: 638165.
4. Mueck AO, Seeger H, Rabe T. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Endocr Relat Cancer* 2010;17(4):R263-71.
5. Mauland KK, Trovik J, Wik E, Raeder MB, Njølstad TS, Stefansson IM, Oyan AM, Kalland KH, Bjørge T, Akslen LA, Salvesen HB. High BMI is significantly



- associated with positive progesterone receptor status and clinico-pathological markers for non-aggressive disease in endometrial cancer. *Br J Cancer* 2011;104(6):921-6.
6. Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, Lukka H, Eisenhauer E, Bacon M, Tu D, Parmar MK, Amos C, Murray C, Qian W. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 2009;373(9658):137-46.
  7. Fader AN, Frasure HE, Gil KM, Berger NA, von Gruenigen VE. Quality of life in endometrial cancer survivors: what does obesity have to do with it? *Obstet Gynecol Int* 2011; 2011: 308609.
  8. Hacker NF. Uterine cancer. In: Berek JS, Hacker NF. *Practical gynecologic oncology*. Fourth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
  9. Maggi R, Lissoni A, Spina F, Melpiagnano M, Zola P, Favalli G, Colombo A, Fossati R. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: result of a randomized trial. *Br J Cancer* 2006;95(3):266-71.
  10. Disaia PJ, Creasman WT. *Endometrial carcinoma in clinical gynecology oncology*. Seventh ed. Toronto: Mosby year book inc; 2007.
  11. Madison T, Schottenfeld D, James SA, Schwartz AG, Gruber SB. Endometrial cancer: socioeconomic status and racial/ethnic differences in stage at diagnosis, treatment, and survival. *Am J Public Health* 2004;94(12):2104-11.
  12. Sofyan A. *Kanker endometrium*. Prawirohardjo S. *Buku acuan nasional onkologi ginekologi*. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka; 2006.
  13. Studzinski Z, Branicka D. Initial estimation effect of body mass on survival of patient with endometrial carcinoma. *Gynecol Pol* 1999;70(2):81-7.
  14. Badan Penelitian Pengembangan Kesehatan. *Laporan hasil riset kesehatan dasar (Riskesdas) Indonesia – tahun 2007*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2008.
  15. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet* 2005;366(9484):491-505.
  16. Sopiudin D. *Langkah-langkah membuat proposal penelitian bidang kedokteran dan kesehatan*. Jakarta: Sagung Seto; 2009.
  17. Bajracharya SR, Juan FY. Prognostic factors in endometrial cancer. *J Institute of Medicine* 2013;35(1):9-17.
  18. Duong LM, Wilson RJ, Rhit CTR, Ajani UA, Singh SD, Ehemann CR. Trends in endometrial cancer incidence rate in United State, 1999-2006. *J Womens Health* 2011;20(8):1157-63.
  19. Lochen M, Lund E. Childbearing and mortality from cancer of the corpus uteri. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76(4):373-7.
  20. Klip H, Burger CW, Kenemans P, van Leeuwen FE. Cancer risk associated with subfertility and ovulation induction: a review. *Cancer Causes Control* 2000;11(4):319-44.
  21. Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD. Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2004;22(19):3902-08.
  22. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VI. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2004;92(3):744-51.
  23. Aziz MF. Gynecological cancer in Indonesia. *J Gynecol Oncol* 2009;20(1):8-10.
  24. Chi DS, Welshinger M, Venkatraman ES, Barakat RR. The role of surgical cytoreduction in stage IV endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1997;67(1):56-60.
  25. Temkin SM, Pezzullo JC, Hellmann M, Lee YC, Abulafia O. Is body mass index an independent risk factor of survival among patients with endometrial cancer? *Am J Clin Oncol* 2007;30(1):8-14.
  26. Munstedt K, Wagner M, Kullmer U, Hackethal A, Franke FE. Influence of body mass index on prognosis in gynecological malignancies. *Cancer Causes Control* 2008;19(9):909-16.
  27. Jeong NH, Lee JM, Lee JK, Ki JW, Cho CH, Kim SM, Seo SS, Park CY, Kim KT, Lee J. Role of body mass index as a risk and prognostic factor of endometrioid uterine cancer in Korean women. *Gynecol Oncol* 2010;118(1):24-8.
  28. Von Gruenigen VE, Tian C, Frasure H, Waggoner S, Keys H, Barakat RR. Treatment effects, disease recurrence, and survival in obese women with early endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Cancer* 2006;107(12):27860-91.