

Laporan Kasus: Gambaran Patologi Anatomi pada Adenokarsinoma Gaster Stadium Lanjut pada Usia Lanjut dengan Gejala *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD)

Fajar L. Gultom,^{1*} Wifanto S. Jeo²

¹Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia.

²Departemen Bedah Rumah Sakit Khusus Kanker Siloam MRCCC

Abstrak

Karsinoma gaster adalah neoplasma epitelial ganas terdiri atas grup tumor yang secara biologik dan genetik heterogen dengan etiologi multifaktorial, umumnya ditemukan pada laki-laki, dekade ke-5 hingga ke-7 dengan keluhan nyeri epigastrium, dispepsia, anemia dan penurunan berat badan. Seorang pasien laki-laki 65 tahun datang ke rumah sakit dengan keluhan dada dan tenggorokan terasa sakit hilang timbul sejak enam bulan yang lalu. Hasil biopsi menunjukkan adenokarsinoma intramukosa disertai metaplasia intestinal dan *Helicobacter pylori*. Reseksi gaster/distal gastrektomi dilakukan tiga minggu kemudian dengan hasil histopatologi karsinoma gaster tipe tubular/intestinal infiltratif hingga lapisan muskularis (pT2N0). Hasil histopatologi ini sesuai dengan kulminasi dari inflamasi – metaplasia – displasia – karsinoma dikenal dengan *correa cascade of multistep gastric carcinogenesis*.

Kata kunci: karsinoma gaster, histopatologi, stadium lanjut, karsinogenesis.

Case Report: Histopathological Features of Advanced Gastric Carcinoma of an Elderly with Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)

Abstract

Gastric carcinoma is a malignant epithelial neoplasm consists of both biological and genetic heterogenous group with multifactorial etiologies, men predominant (2:1) in fifth to seventh decade. Symptoms are epigastric pain, dyspepsia, anemia and weight loss. Male 65 years old complaining of chest pain and heartburn with suspected GERD. Gastroscopy and biopsy results showed intra mucosal adenocarcinoma. Intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori* both are positive. Partial distal gastrectomy was performed with histopathology reports showed tubular/intestinal adenocarcinoma that invades muscularis propria (pT2N0). These histopathologic findings are suitable with culmination of an inflammation – metaplasia – dysplasia – carcinoma sequence known as *correa cascade of multistep gastric carcinogenesis*.

Key words: gastric carcinoma, histopathologic, advanced stage, carcinogenesis.

*FLG: Penulis Koresponden; E-mail: fajar_lamhot@yahoo.com

Laporan kasus telah dipresentasikan pada presentasi poster acara CME A-Z Diabetes melitus FK UKI Cawang 4 Mei 2019

Pendahuluan

Karsinoma gaster adalah tumor epitelial ganas yang terdiri atas kelompok heterogen secara biologi dan genetik dengan etiologi multifaktor (lingkungan serta genetik).¹ Data GLOBOCAN pada tahun 2018 menunjukkan insidens karsinoma gaster menduduki urutan kelima (5,7%) tersering di antara semua kanker, dan merupakan penyebab kematian ketiga tersering akibat kanker di seluruh dunia setelah kanker paru dan kanker kolorektal.² Rasio laki-laki dibandingkan perempuan adalah 2:1 dan sering ditemukan pada dekade kelima hingga ketujuh kehidupan.^{1,3}

Etiologi karsinoma gaster bersifat multifaktor terdiri atas infeksi *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), merokok, pola diet, refluks empedu, polip gaster, gastritis autoimun dan anemia pernisiiosa.^{2,4,5} Patogenesis karsinoma gaster merupakan proses multifaktor terdiri atas faktor lingkungan dan faktor pejamu. Proses karsinogenesis merupakan rangkaian progresifitas gastritis kronik hingga atrofi dengan hipokloridia/akloridia, metaplasia intestinal, displasia, dan akhirnya karsinoma.⁶

Berdasarkan kedalaman invasi tumor, karsinoma gaster dibagi menjadi tahap dini (terbatas di mukosa dan submukosa) dan tahap lanjut (menginvasi lapisan muskularis).^{1,7} Gejala klinis karsinoma gaster adalah nyeri epigastrium, dispepsia, anemia dan penurunan berat badan.³ Reseksi mukosa perendoskopik merupakan tata laksana karsinoma gaster tahap dini sedangkan operasi paliatif dapat dipertimbangkan pada karsinoma gaster tahap lanjut karena hampir semua pasien mengalami metastasis ke kelenjar getah bening.¹

Gastroesophageal reflux disease (GERD) merupakan kondisi kronik disebabkan oleh refluks abnormal dan pajanan berkepanjangan distal esofagus oleh isi gastroduodenal ditandai oleh gejala

heartburn dan regurgitasi. Insidens GERD pada orang dewasa di Amerika Serikat 20% dan di China 4,8%.^{8,9}

Pada tulisan ini dilaporkan kasus karsinoma gaster tahap lanjut dengan gejala GERD pada laki-laki 65 tahun.

Kasus

Seorang laki-laki 65 tahun datang ke rumah sakit dengan keluhan utama dada dan kerongkongan terasa terbakar (*heartburn*) sejak enam bulan yang lalu. Keluhan dirasakan hilang timbul dan berkurang jika minum obat dokter. Keluhan penurunan berat badan disangkal. Pasien dirawat untuk diagnosis lebih lanjut. Gastroskopi menunjukkan area ulkus besar dikelilingi lesi berbenjol di area antrum prepilorik. Pada hasil patologi anatomi biopsi gaster ditemukan mukosa atrofik, peradangan kronik, fokus-fokus area invasi pada lamina propria tersusun tubular dengan inti pleomorfik, hiperkromatik, nukleoli prominen, mitosis. Lapisan submukosa tidak ditemukan. (Gambar 1). Ditemukan metaplasia intestinal dan *H. pylori*. Staging klinis dilakukan dengan PET/CT scan dan didapatkan hasil lesi cukup fokal disertai aktivitas metabolik di dinding antrum gaster dan kecurigaan infiltrasi ke peritoneum viseral. Tidak tampak kecurigaan metastasis ke kelenjar getah bening maupun ke organ-organ lain. Kesimpulan adenokarsinoma intramukosa kemungkinan adanya area invasif belum dapat disingkirkan.

Tiga minggu kemudian dilakukan operasi reseksi gaster/distal gastrektomi dan kolesistektomi disertai pemeriksaan potong beku. Pada saat intraoperasi (*frozen section*) tidak ditemukan metastasis kelenjar getah bening dan batas-batas sayatan proksimal dan distal bebas tumor. Pada pemeriksaan makroskopik didapatkan jaringan reseksi gaster ukuran 16 x 10 x 3 cm. Tampak area ulkus luas 2 cm (tipe 3 klasifikasi Borrmann)

dengan tebal dinding 0,8 cm. Tidak ditemukan jaringan kelenjar getah bening. Pemeriksaan mikroskopik memperlihatkan jaringan gaster mengandung massa tumor ganas epitelial tersusun tubular, asinar sebagian solid infiltratif hingga lapisan muskularis. Sel tumor berinti pleomorfik, hiperkromatik, sebagian vesikular dengan nukleoli pominen, ditemukan mitosis dan sitoplasma eosinofilik. (Gambar 2). Kesimpulan hasil patologi anatomi adalah karsinoma gaster tipe tubular/intestinal infiltratif hingga lapisan muskularis (pT2N0), batas-batas sayatan proksimal dan distal bebas tumor.

Sepuluh hari setelah operasi kondisi pasien stabil dan diperbolehkan untuk rawat jalan.

Diskusi

Karsinoma gaster umumnya adalah adenokarsinoma gaster (95%) yang dibagi berdasarkan klasifikasi Laurén menjadi tipe intestinal, difus, campuran dan *indeterminate*.¹⁰ Infeksi persisten *H. pylori* akan menginduksi rangkaian perubahan fenotipik mulai dari gastritis kronik, atrofi mukosa, metaplasia intestinal dan displasia yang terjadi sebelum adenokarsinoma tipe intestinal.⁶

Gejala karsinoma gaster tahap lanjut adalah nyeri epigastrium, dispepsia, anemia dan penurunan berat badan.³ Pasien pada

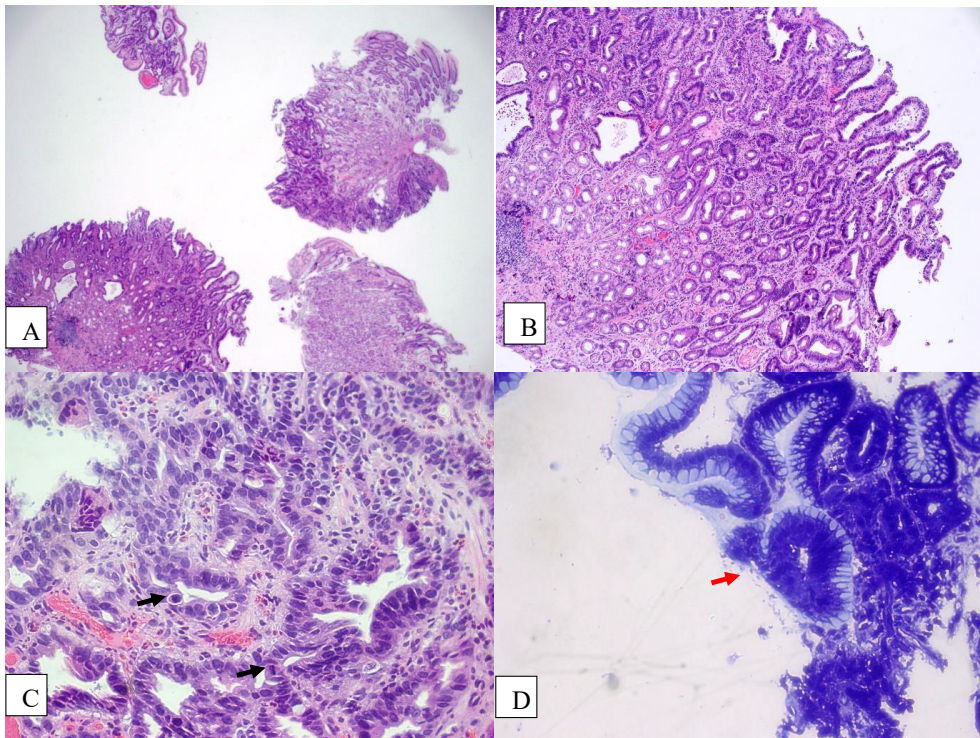
kasus ini mengeluhkan rasa terbakar di dada dan kerongkongan (*heartburn*) menyerupai gejala GERD tanpa penurunan berat badan. Kombinasi antara faktor lingkungan (infeksi *H. pylori*), pejamu, kelainan genetik dan epigenetik merupakan penyebab terjadinya kanker gaster. Strain *H. pylori cytotoxin-associated gene A (CagA)* yang paling sering dikaitkan dengan penyebab kanker gaster karena dapat memproduksi interleukin-8 lebih tinggi sehingga inflamasi yang terjadi lebih berat.^{1,11}

Reseksi komplisit dengan diseksi kelenjar getah bening merupakan tata laksana karsinoma gaster tahap lanjut. Gastrektomi distal merupakan gastrektomi kuratif pada tumor di lokasi distal gaster dengan angka kesintasan 5 tahun 60-80%.¹²

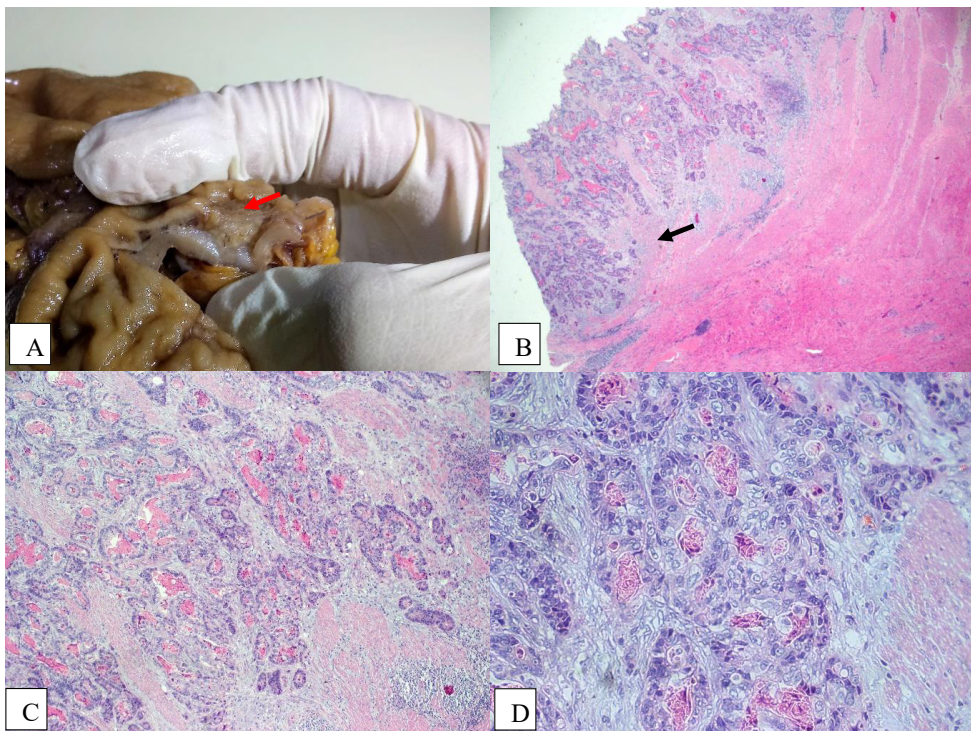
Pada pasien ini, hasil histopatologik biopsi dan reseksi menunjukkan gambaran gastritis kronik, atrofi mukosa, metaplasia intestinal, *H. pylori*, displasia hingga sel-sel tumor yang menginvasi hingga lapisan muskularis. Hasil ini sesuai dengan *correa cascade of multistep gastric carcinogenesis*.⁶

Penutup

Dilaporkan kasus adenokarsinoma gaster tahap lanjut dengan gejala klinis menyerupai penyakit GERD. Hasil histopatologik biopsi pada gastroskopi dan reseksi gaster sesuai dengan *correa cascade of multistep gastric carcinogenesis*.



Gambar 1. Hasil histopatologik biopsi gaster. A. Keping-keping jaringan mukosa gaster dilapisi epitel torak selapis (HE, 40X). B. Tampak epitel pelapis mengalami metaplasia intestinal dengan displasia (HE 100X). C. Fokus-fokus area invasif pada lamina propria dengan gambaran mitosis (→) (HE 400X). D. bakteri *H. pylori* ditemukan (→) (Giemsa, 400X).



Gambar 2. Hasil histopatologik reseksi distal gastrektomi. A. Makroskopik jaringan reseksi tampak area ulkus dan massa tumor (→). B. Massa tumor epitelial ganas infiltratif hingga lapisan muskularis (→) (HE, 40X). C. Massa tumor tersusun tubular, asiner dengan stroma desmoplastik diantara jaringan otot (HE, 100X). D. Sel tumor berinti pleomorfik, hiperkromatik, sebagian vesikular dengan nukleoli prominem, mitosis ditemukan, sitoplasma eosinofilik (HE, 400X).

Daftar Pustaka

1. Lauwers GY, Carneiro F, Graham DY, Curado MP, Franceschi S, Montgomery E, et al. Gastric carcinoma. Dalam: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, penyunting. World Health Organization Classification of tumours of the digestive system. edisi ke-4. Lyon: IARC Press; 2010.h.45-58.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394-424.
3. Lauwers GY. Epithelial neoplasms of the stomach. Dalam: Odze RD, Goldblum JR, editors. *Odze and Goldblum surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas*. edisi ke-3. Philadelphia: Saunders Elseviers; 2015.h.707-13.
4. Bouvard V, Baan R, Straif K, Groose Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens-Part B: biological agents. *Lancet Oncol*. 2009;10:321-2.
5. Brenner H, Arndt V, Bode G, Stegmaier C, Ziegler H, Stummer T. Risk of gastric cancer among smokers infected with *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer*. 2002;98:446-9.
6. Correa P. Human model of gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer Res*. 1992;52:6735-40.
7. Lewin KJ, Appelman HD. Carcinoma of the stomach. Dalam: Lewin KJ, Appelman HD, penyunting. *Atlas of Tumor Pathology: Tumors of the esophagus and stomach*. edisi ke-3. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology;1996:h.245-330.
8. Jo Kim J. Upper gastrointestinal cancer and reflux disease. *J Gastric Cancer*. 2013;13:79-85.
9. Kandulski A, Malfertheiner P. Gastroesophageal reflux disease-from reflux episodes to mucosal inflammation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9:15-22.
10. Laurén P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965;64:31-49.
11. Gologan A, Graham DY, Sepulveda AR. Molecular markers in *Helicobacter pylori* associated gastric carcinogenesis. *Clin Lab Med*. 2005;25:197-22.
12. Ishigami S, Natsugoe S, Miyazono F, Hata Y, Uenosono Y, Sumikura S, et al. Clinical merit of subdividing gastric cancer according to invasion of muscularis propria. *Hepatogastroenterology*.2004;51:869-71.