



Sistem Klasifikasi Histopatologik Kanker Lambung

Cindy Gautama

Dokter Umum di Jakarta Pusat, Indonesia

ABSTRAK

Banyak sistem klasifikasi histopatologi kanker lambung yang telah digunakan untuk membuat keputusan diagnosis dan tatalaksana yang spesifik. Klasifikasi yang paling reliabel masih merupakan kontroversi, oleh karena itu pemilihan sistem dapat bervariasi. Klasifikasi yang digunakan secara luas adalah menurut Lauren dan WHO.

Kata kunci: Histopatologi, kanker lambung, klasifikasi.

ABSTRACT

Several histopathological classification systems are used for gastric cancer diagnosis and treatment. The most reliable classification system is still controversial, and the choice may vary in clinical routine. The Laurén classification and the World Health Organization classification are widely used. **Cindy Gautama. Histopathological Classification System for Gastric Cancer**

Keywords: Classification, gastric cancer, histopathology

PENDAHULUAN

Kanker lambung bertanggung jawab untuk sekitar 8,8% kematian terkait kanker di seluruh dunia; merupakan penyebab tersering ketiga kematian terkait kanker, dan kanker nomor lima yang paling sering terdiagnosis di seluruh dunia.¹ Meskipun kejadian kanker lambung turun bertahap selama setengah abad terakhir karena nutrisi, pencegahan dan penatalaksanaan yang lebih baik, prognosis kanker lambung stadium lanjut masih tetap buruk.² Karsinogenesis lambung merupakan proses bertahap dan multifaktorial. Kanker lambung tipe intestinal sering berhubungan dengan faktor lingkungan seperti infeksi *Helicobacter pylori*, diet, dan gaya hidup, sedangkan tipe difus lebih sering dikaitkan dengan abnormalitas genetik. Sistem klasifikasi histologis telah ditetapkan selain untuk klasifikasi penampakan sel tumor, juga untuk menentukan tatalaksana dan prognosis.³

GRADING

Grading adalah cara mengelompokkan sel kanker lambung berdasarkan penampakan dan perilaku di bawah mikroskop. Grading dibuat berdasarkan penampakan dan perilaku sel-sel kanker dibandingkan dengan sel normal (diferensiasi). Hal ini dapat memberikan

gambaran kecepatan perkembangan sel kanker.⁴

Tabel 1. Grade kanker lambung

Grade	Deskripsi
G1	Berdiferensiasi baik atau <i>low grade</i> – tumbuh lambat, cenderung tidak menyebar
G2	Berdiferensiasi sedang atau moderate grade
G3	Berdiferensiasi buruk atau high grade
G4	Tidak berdiferensiasi – cenderung tumbuh cepat dan menyebar

Grading berperan dalam perencanaan tatalaksana kanker lambung dan juga dapat digunakan untuk estimasi prognosis (*future outcome*).

KLASIFIKASI

Klasifikasi Lauren

Sejak tahun 1965, klasifikasi berdasarkan kriteria Lauren paling banyak digunakan dan dipelajari untuk adenokarsinoma lambung, yang merupakan tipe karsinoma lambung paling sering.^{4,5} Klasifikasi Lauren membagi kanker lambung menjadi 3 tipe, yaitu tipe intestinal, tipe difus, ditambah jenis *indeterminate* sebagai varian yang jarang. *Signet ring cell carcinoma* termasuk dalam tipe difus. Frekuensi relatif sekitar 54% untuk tipe intestinal, 32% untuk tipe difus, dan 15% untuk tipe *undeterminate*.² Terdapat bukti bahwa

tipe intestinal berkaitan dengan metaplasia usus dari mukosa lambung dan dengan kehadiran *Helicobacter pylori*. Dalam beberapa penelitian, insidens karsinoma lambung tipe difus lebih sering pada wanita muda, yang dapat menunjukkan jalur perkembangan tumor yang berbeda pada adenokarsinoma tipe intestinal dan difus.^{6,7}

Tipe Intestinal

- Karakter sel tumor berdiferensiasi baik, tumbuh lambat, dan cenderung membentuk kelenjar
- Lebih banyak ditemukan pada laki-laki
- Lebih sering terjadi pada orang tua

Tipe Difus

- Karakter sel tumor berdiferensiasi buruk, agresif, dan cenderung menyebar ke seluruh bagian lambung daripada membentuk kelenjar.
- Bermetastasis lebih cepat daripada tipe intestinal
- Lebih sering terjadi pada wanita
- Cenderung lebih sering terjadi pada orang muda

Relevansi prognostik klasifikasi Lauren ini masih diperdebatkan. Ada studi yang tidak menemukan korelasi antara klasifikasi



tersebut dengan *outcome* pasien. Di sisi lain, terdapat studi yang menunjukkan signifikansi prognostik klasifikasi ini, bahkan ada yang mendemonstrasikan kegunaannya sebagai faktor prognostik independen, di mana adenokarsinoma difus berkorelasi dengan *outcome* lebih buruk.

Klasifikasi WHO

Klasifikasi WHO tahun 2010 tampaknya paling rinci di antara semua sistem klasifikasi histopatologik. Klasifikasi WHO tidak hanya mencakup adenokarsinoma, tetapi juga semua tumor lambung jenis lain yang frekuensinya lebih jarang (Tabel 1).³ Klasifikasi ini didasarkan pada pola histologis dominan karsinoma yang sering muncul.

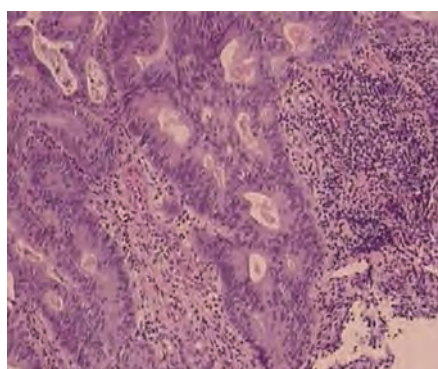
Jenis adenokarsinoma dibagi menjadi beberapa subkelompok, yaitu papiler, tubuler, musinus, dan karsinoma campuran, yang dapat dibandingkan dengan tipe *undeterminate* dari klasifikasi Lauren. *Signet ring cell carcinoma* termasuk tipe karsinoma kohesif buruk.^{2,3} Dalam klasifikasi WHO, kanker lambung yang paling sering adalah adenokarsinoma tubuler, diikuti tipe papiler dan musinus. Sepuluh persen dari kanker lambung merupakan *signet ring cell carcinoma*, ditandai dengan adanya *signet ring cell* di lebih dari 50% bagian tumor. *Signet ring cell carcinoma* cenderung berinvasi ke limfovaskuler dan metastasis ke kelenjar getah bening sekitar.² *Signet ring cell* dan karsinoma kohesif buruk lainnya di wilayah *antropyloric* cenderung menyerang duodenum melalui rute submukosa dan subserosa termasuk subserosa dan submukosa ruang limfatik, sehingga perlu perhatian khusus pada rute tersebut untuk potongan beku *margin* distal saat reseksi bedah.² *Signet ring cell carcinoma* sering dihubungkan dengan prognosis buruk, selain karena kecenderungan invasif, mungkin juga karena *uptake* ireguler terhadap *F-fluorodeoxyglucose* saat *PET (positron emission tomography) scan*, sehingga sulit mendeteksi metastasis.³

Klasifikasi WHO digunakan secara luas untuk studi karsinoma lambung yang tipenya lebih jarang, misalnya karsinoma adenoskuamosa yang memiliki prognosis buruk. Indikasi pentingnya klasifikasi WHO dapat dilihat pada klasifikasi Jepang yang sama sistemnya. Meskipun klasifikasi Jepang membagi tipe umum karsinoma lambung ke beberapa

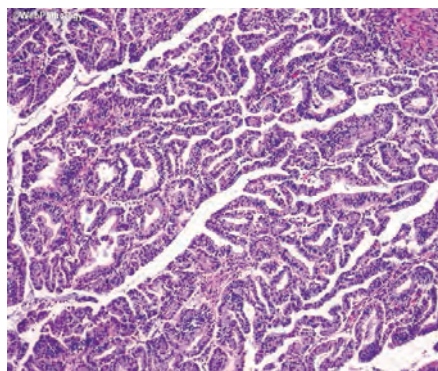
subtipe tambahan (misalnya tipe tubuler dibagi menjadi adenokarsinoma berdiferensiasi baik dan berdiferensiasi sedang), hal tersebut masih sangat mirip dengan klasifikasi WHO. Pembagian adenokarsinoma tubuler didasarkan pada perbedaan tingkat invasi submukosa, metastasis kelenjar getah bening, dan ukuran lesi.⁸

Tabel 2. Klasifikasi Lauren dan WHO³

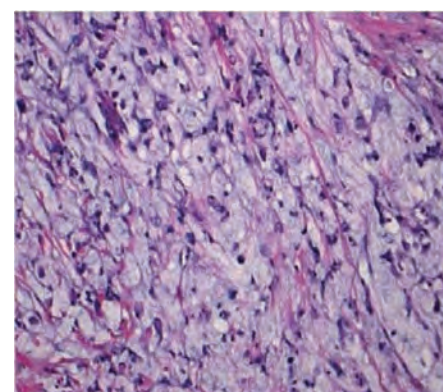
Klasifikasi Laurén	Klasifikasi World Health Organization
<i>Intestinal type</i>	<i>Papillary adenocarcinoma Tubular adenocarcinoma Mucinous adenocarcinoma</i>
<i>Diffuse type</i>	<i>Signet-ring cell carcinoma and other poorly cohesive carcinomas</i>
<i>Indeterminate type</i>	<i>Mixed carcinoma Adenosquamous carcinoma Squamous cell carcinoma Hepatoid adenocarcinoma Carcinoma with lymphoid stroma Choriocarcinoma Carcinosarcoma Parietal cell carcinoma Malignant rhabdoid tumor Mucoepidermoid carcinoma Paneth cell carcinoma Undifferentiated carcinoma Mixed adeno-neuroendocrine carcinoma Endodermal sinus tumor Embryonal carcinoma Pure gastric yolk sac tumor Oncocytic adenocarcinoma</i>



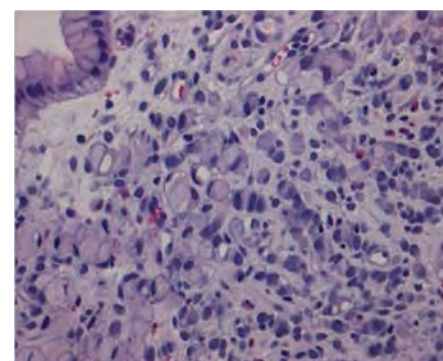
Gambar 1. Adenokarsinoma tipe tubuler. Bentuk ireguler dan kelenjar neoplastik yang bergabung menjadi satu dengan mukus intralumen dan debris.



Gambar 2. Adenokarsinoma tipe papiler. Ditandai dengan proyeksi epitel dengan penyangga inti fibrovaskuler.



Gambar 3. Adenokarsinoma tipe musinus. Sel tumor yang tersebar dan membentuk kluster mengambang di hamparan musin.



Gambar 4. *Signet ring cell carcinoma*. Sel-sel *signet ring* mendominasi di lamina propria superfisial.

Klasifikasi Jepang

Klasifikasi ini digunakan untuk deskripsi karsinoma lambung tahap awal, yaitu tumor yang masih terbatas di mukosa atau submukosa dinding lambung. Tumor dideskripsikan saat terlihat pada endoskopi saluran pencernaan atas (makroskopis).

Klasifikasi Jepang membagi kanker lambung menjadi tiga tipe (dengan 3 subgrup pada tipe II):⁴

- Tipe I – *protruded* : tumor tumbuh keluar dari dinding lambung.
- Tipe IIa – *elevated* : tumor tumbuh sedikit saja di atas mukosa.
 - Tipe IIb – *flat* : tumor tumbuh rata sepanjang mukosa.
 - Tipe IIc – *depressed* : tumor tumbuh ke dalam mukosa.
- Tipe III – *excavated* : tumor tumbuh ke dalam mukosa dan ke dalam submukosa.

Klasifikasi ini juga membagi tipe karsinoma lambung secara mikroskopis atau secara histopatologi yang mirip dengan klasifikasi WHO.⁹



Tabel 3. Klasifikasi histologis Jepang

Benign epithelial tumor
Adenoma
Malignant epithelial tumor
Common type
Papillary adenocarcinoma
Tubular adenocarcinoma
Well-differentiated
Moderately differentiated
Poorly differentiated adenocarcinoma (por)
Solid type
Non-solid type
Signet-ring cell carcinoma
Mucinous adenocarcinoma
Special type
Carcinoid tumor
Endocrine carcinoma
Carcinoma with lymphoid stroma
Hepatoid adenocarcinoma
Adenosquamous carcinoma
Squamous cell carcinoma
Undifferentiated carcinoma
Miscellaneous carcinoma
Non-epithelial tumor
Gastrointestinal stromal tumor (GIST)
Smooth muscle tumor
Neurogenic tumor
Miscellaneous non-epithelial tumors
Lymphoma
B-cell lymphoma
MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) lymphoma
Follicular lymphoma
Mantle cell lymphoma
Diffuse large B-cell lymphoma
Other B-cell lymphomas
T-cell lymphoma
Other lymphomas
Metastatic tumor
Tumor-like lesion
Hyperplastic polyp
Fundic gland polyp
Heterotopic submucosal gland
Heterotopic pancreas
Inflammatory fibroid polyp (IFP)
Gastrointestinal polyposis
Familial polyposis coli, Peutz-Jeghers syndrome, juvenile polyposis, Cowden's disease
Others

Klasifikasi Goseki

Pada tahun 1992, Goseki, *et al*, membuat klasifikasi histopatologi baru yang membagi kanker lambung menjadi empat kelompok (Tabel 4). Pada 200 kasus otopsi didapatkan korelasi sub tipe dengan pola metastasis dan pertumbuhan lokal. Dalam studi ditemukan bahwa adanya lendir sangat berhubungan dengan prognosis.³

Klasifikasi Ming

Klasifikasi Ming didasarkan pada pola pertumbuhan lesi. Didapatkan dua pola pertumbuhan utama, yaitu: pola pertumbuhan meluas dan pola pertumbuhan infiltrasi yang lebih jarang. Ming menyatakan bahwa pola meluas berasal dari metaplasia usus, sedangkan pola infiltrasi berasal dari sel-sel individual. Klasifikasi Ming sangat sederhana dan dapat berguna, namun beberapa studi lanjutan tidak dapat mengidentifikasi klasifikasi ini sebagai faktor prognostik independen.³

Tabel 4. Klasifikasi Goseki dan Ming³

Goseki classification	
Group I	Tubular differentiation-well
	Mucus in cytoplasm-poor
Group II	Tubular differentiation-well
	Mucus in cytoplasm-poor
Group III	Tubular differentiation-poor
	Mucus in cytoplasm-poor
Group IV	Tubular differentiation-poor
	Mucus in cytoplasm-rich
Ming classification	Expanding type
	Infiltrating type

Klasifikasi Borrmann

Klasifikasi Borrmann digunakan oleh ahli patologi untuk menggambarkan penampakan dan pola pertumbuhan kanker lambung yang sudah lanjut, karena dapat dilihat dengan mata telanjang (penampakan makroskopik).⁴

Klasifikasi Borrmann menjelaskan 5 pola

pertumbuhan yang berbeda:

- Tipe I – *polypoid* : tumor tumbuh keluar dari dinding lambung dan menempel pada dinding lambung. Tumor tidak memiliki ulkus atau daerah erosi.
- Tipe II – *fungating*: tumor tumbuh keluar dari dinding lambung dengan pola ireguler. Tumor memiliki ulkus atau daerah erosi.
- Tipe III – *ulcerated* : tumor memiliki ulkus dengan tepi ireguler, keras dan kaku dengan peninggian jaringan. Ada area jaringan mati (nekrosis) di dalam ulkus.
- Tipe IV – *infiltrated* : tumor menyebar sepanjang mukosa atau submukosa dinding lambung, menghasilkan tumor yang rata. Tumor ini bisa menyebabkan dinding lambung menjadi keras dan kaku.
- Tipe V – *unclassifiable*: tumor yang tidak termasuk dalam empat kategori tersebut.

SIMPULAN

Banyak usaha pengklasifikasian karsinoma lambung berdasarkan karakteristik histopatologinya. Klasifikasi terdahulu oleh Lauren masih termasuk yang paling banyak digunakan dan dipelajari. Belum ada studi penggunaan klasifikasi untuk menentukan prognosis. Satu-satunya klasifikasi dengan signifikansi sebanding adalah klasifikasi WHO, yang merupakan satu-satunya sistem yang mengklasifikasikan semua keganasan lesi primer di lambung terlepas dari asal-usul seluler. Klasifikasi WHO ini banyak digunakan untuk diagnosis dan deskripsi neoplasma lambung yang jarang dan banyak disebut dalam studi-studi karakteristik histopatologi kanker lambung. Studi terbaru merekomendasikan kanker lambung tidak lagi diklasifikasikan menurut histologi saja, tetapi dengan bantuan penanda molekuler atau karakteristik berbasis DNA dan RNA.^{2,3} Selama belum ada klasifikasi dengan independensi prognostik yang diterima secara luas, sistem klasifikasi Lauren dan WHO terus digunakan sehingga data studi dapat dibandingkan, agar dapat membantu dalam penentuan tatalaksana dan prognosis.

DAFTAR PUSTAKA :

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:359-86.
2. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol.* 2012; 3(3): 251-61.
3. Berlth F, Bollschweiler E, Drebber U, Hoelscher AH, Moenig S. Pathohistological classification systems in gastric cancer: Diagnostic relevance and prognostic value. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(19): 5679-84.

ANALISIS



4. Canadian Cancer Society. Grading and classification of stomach cancer [Internet]. 2015 [cited 2015 Nov 19]. Available from: <http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/stomach/grading/?region=on>.
5. Shibata A, Longacre TA, Puligandla B, Parsonnet J, Habel LA. Histological classification of gastric adenocarcinoma for epidemiological research: Concordance between pathologists. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2001 Jan [cited 2015 Nov 19]; 10:75-8. Available from: <http://cebp.aacrjournals.org/content/10/1/75.full>.
6. Lauren 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.
7. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, Yokota J, Wiesner GL, Powel SM, et al. Familial gastric cancer: Overview and guidelines for management. *J Med Genet*. 1999;36:873-80.
8. Fujii T, Yoshida S, Abe K, Saito D, Yamaguchi H, Oguro Y, et al. "Very well differentiated tubular adenocarcinoma" of the stomach: Its endoscopic and histopathological characteristics. *Jpn J Clin Oncol*. 1994; 24:128-34.
9. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011;14:101-12.



Up date event Anda

www.kalbemed.com/Events.aspx