

Angka Kejadian Karsinoma Urothelial di Bagian Patologi Anatomi RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode Tahun 2009-2013

Aini Nur Syafa'ah¹, Henny Maulani², Tri Suciati³

1. Program Studi Pendidikan Dokter, Universitas Sriwijaya, Jl. dr. Moh. Ali Komplek RSMH Palembang
2. Departemen Patologi Anatomi, RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang, 30126
3. Departemen Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Jl. dr. Moh. Ali Komplek RSMH Palembang

email : aininur_s@yahoo.com

Abstrak

Kanker kandung kemih merupakan kanker yang paling umum ke-4 terjadi pada pria dan ke-12 pada wanita. Karsinoma urothelial merupakan salah satu jenis kanker kandung kemih yang sering ditemukan di negara berkembang. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui angka kejadian karsinoma urothelial di Bagian Patologi Anatomi RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang periode tahun 2009-2013. Jenis penelitian yang digunakan adalah metode deskriptif dengan pendekatan serial kasus. Data diambil dari rekam medik Bagian Patologi Anatomi RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang. Terdapat 66 kasus karsinoma urothelial dari 29.175 kasus yang diperiksa secara histopatologi di Bagian Patologi Anatomi RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang. Angka kejadian karsinoma urothelial di Bagian Patologi Anatomi RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang adalah 0,23%. Pria lebih banyak daripada wanita yaitu sebanyak 80,3% dengan rasio pria:wanita sebesar 4:1. Karsinoma urothelial paling banyak terdiagnosis pada usia 61-70 tahun. Diagnosis mikroskopik terbanyak adalah *invasive high grade urothelial carcinoma* yaitu sebesar 66,7%. Angka kejadian karsinoma urothelial di Bagian Patologi Anatomi RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang pada tahun 2009-2013 adalah 0,23% dan diagnosis mikroskopik terbanyak adalah *invasive high grade urothelial carcinoma*.

Kata kunci: angka kejadian, karsinoma urothelial, invasif, non-invasif, *grading*

Abstract

*Bladder cancer is the 4th most common cancer on men and 12nd on women. Urothelial carcinoma is the most common type of bladder cancer in developed countries. This study is aimed to determine prevalence of urothelial carcinoma at Anatomical Pathology Department of RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang in period 2009-2013. This study used a descriptive method with case series approach. The data was collected from medical records at Anatomical Pathology Department of RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang. There were 66 cases of urothelial carcinoma at RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang from 29.175 cases which examined histopathologically. The prevalence of urothelial carcinoma was 0,23%. Males have the highest incidence than females with total percentage was 80,3% and male-to-female ratio was 4:1. Most patients were in 6th decade when diagnosed with urothelial carcinoma. The highest number of microscopic diagnosis was *invasive high grade urothelial carcinoma* with total percentage was 66,7%. The prevalence of urothelial carcinoma at Anatomical Pathology Department of RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang in period 2009-2013 was 0,23%. During observation period, *invasive high grade urothelial carcinoma* was the highest percentage of all microscopic and grading type.*

Keywords: prevalence, urothelial carcinoma, invasive, non-invasive, *grading*

Pendahuluan

Kanker merupakan pertumbuhan sel abnormal yang menunjukkan sifat invasif serta dapat bermetastasis. Berdasarkan laporan dari *American Cancer Society*

(2011), kanker kandung kemih merupakan kanker yang paling umum ke-4 terjadi pada pria dan ke-12 pada wanita. Kanker ini juga menduduki peringkat ke-13 penyebab kematian akibat kanker di seluruh dunia dengan jumlah kematian sebesar 150.200 selama tahun

2008¹. Kanker kandung kemih merupakan tumor ganas yang berasal dari sel epitel transisional yang melapisi lapisan mukosa kandung kemih. Kanker kandung kemih yang sering ditemui di negara berkembang adalah tipe karsinoma urothelial, yaitu sebanyak 90%-95%². Sedangkan tipe lain yang dijumpai selain karsinoma urothelial adalah karsinoma sel skuamosa (1,5%), adenokarsinoma (1,2%), dan karsinoma sel kecil (<1%)³.

Pertumbuhan abnormal pada sel epitel transisional dipengaruhi oleh banyak faktor resiko seperti merokok, paparan bahan kimia, infeksi kronik, dan terapi radiasi⁴. Selain itu, usia dan jenis kelamin juga menjadi faktor resiko pada kanker ini. Kanker kandung kemih terjadi sekitar 70% pada pria dan 75% pada wanita yang berusia di atas 65 tahun. Di Amerika Serikat, insidensi kanker kandung kemih adalah 32 per 100.000 pada pria dan 8 per 100.000 pada wanita. Perbandingan penderita kanker kandung kemih antara pria dan wanita adalah 3:1⁵. Faktor resiko tersebut diyakini dapat mengakibatkan gangguan dalam regulasi siklus sel, terutama pada gen tumor supresor p53 dan RB1 yang mengatur aktivasi apoptosis dalam siklus sel. Inaktivasi dari kedua gen tersebut akan mengakibatkan pertumbuhan sel yang tidak terkontrol⁶.

Kanker kandung kemih dapat diperiksa dengan *cystoscopy* yang merupakan pemeriksaan *gold standard*⁴. Pada pemeriksaan ini dapat pula diambil biopsi untuk diperiksa secara histopatologi. WHO mengklasifikasikan karsinoma urothelial berdasarkan gambaran struktur histologi dan morfologi selnya yaitu, *low grade urothelial carcinoma* (LGUC) dan *high grade urothelial carcinoma* (HGUC). WHO juga mengklasifikasikan karsinoma urothelial berdasarkan diferensiasi varian histologi yang dibedakan menjadi *carcinoma with squamous differentiation*, *carcinoma with glandular differentiation*, *carcinoma with throphoblastic differentiation*, *nested*, *microcystic*, *micropapillary*, *lymphoepithelioma-like carcinoma*, *lymphoma-like*, *plasmacytoid*, *sarcomatoid*, dan *carcinoma with giant cells*². Sedangkan klasifikasi dengan menggunakan *staging* dibuat untuk menentukan kedalaman invasi dan metastase dari suatu tumor. *Staging* pada karsinoma urothelial dikategorikan menjadi *invasive* dan *non-invasive*. Diagnosis *staging* hanya digunakan dalam menentukan derajat keganasan secara klinis. Penetapan klasifikasi berdasarkan *grading*, diferensiasi varian histologi, dan *staging* berperan penting dalam menentukan prognosis dan terapi.

Diagnosis awal karsinoma urothelial sulit untuk ditegakkan karena manifestasi klinis penyakit ini hampir sama dengan infeksi saluran kemih dan batu kemih⁵. Karsinoma urothelial jarang ditemukan pada pasien berusia di bawah dekade ke-4 dan memiliki prognosis yang baik setelah terapi⁷, namun 70% pasien dengan diagnosis *low grade carcinoma urothelial* dan telah diterapi dapat mengalami rekurensi dan sepertiga dari pasien tersebut akan mengalami progresivitas menjadi

*high grade carcinoma urothelial*⁴. Pemeriksaan yang baik dan tepat dapat membantu dalam mendiagnosis karsinoma urothelial secara dini karena penyakit ini memiliki progresivitas yang dapat menimbulkan komplikasi seperti kanker sekunder, fistula, dan metastase⁸. Progresivitas dan mortalitas karsinoma urothelial dipengaruhi oleh penilaian *staging* dan *grading*⁹. Berdasarkan *staging*, 0,7% pasien *non-invasive carcinoma urothelial* dengan *stage* pTa dan 14%-17% pT1 dapat berpotensi mengalami metastase¹⁰ dan memiliki angka harapan hidup lima tahun sebesar 80%-90%, sedangkan pada *invasive carcinoma urothelial* dengan *stage* pT2 memiliki angka harapan hidup tiga tahun sebesar 50% dan 25% pada pasien dengan *stage* pT3¹¹. Kejadian kanker kandung kemih terutama tipe karsinoma urothelial ini banyak terjadi di negara berkembang. Namun, sedikit sekali informasi mengenai kejadian karsinoma urothelial di Indonesia, khususnya di Palembang. Hal inilah yang kemudian melatarbelakangi penelitian mengenai angka kejadian karsinoma urothelial di bagian Patologi Anatomi RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang periode tahun 2009-2013.

1. Metode

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dalam bentuk *case series* berdasarkan data sekunder rekam medik. Penelitian ini dilaksanakan di bagian Patologi Anatomi RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang pada Oktober-November 2014.

Populasi pada penelitian ini adalah seluruh pasien karsinoma urothelial yang melakukan pemeriksaan histopatologi di bagian Patologi Anatomi RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang pada periode 1 Januari 2009-31 Desember 2013. Sampel pada penelitian adalah seluruh populasi yang memenuhi kriteria inklusi.

Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien dengan diagnosis karsinoma urothelial pada vesica urinaria periode 1 Januari 2009-31 Desember 2013 yang memiliki data rekam medik lengkap untuk memenuhi variabel penelitian. Sedangkan kriteria eksklusi penelitian ini adalah pasien dengan diagnosis karsinoma urothelial pada vesica urinaria yang memiliki rekam medik tidak lengkap. Variabel penelitian ini yaitu, angka kejadian karsinoma urothelial, tipe kedalaman mikroskopik, dan *grading* berdasarkan kelompok usia.

2. Hasil

Rincian jumlah kasus karsinoma urothelial di Bagian Patologi Anatomi RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang periode tahun 2009-2013 dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 1. Distribusi kejadian karsinoma urothelial di Bagian Patologi Anatomi RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang periode tahun 2009-2013

Tahun	Frekuensi (n)	Pasien yang melakukan pemeriksaan histopatologi	Angka Kejadian (%)
2009	8	5.043	0,16%
2010	10	5.783	0,17%
2011	16	4.968	0,32%
2012	16	5.718	0,28%
2013	16	7.663	0,21%
Total	66	29.175	0,23%

Hasil yang didapatkan dari Tabel 1 menggambarkan jumlah dan persentase kejadian karsinoma urothelial sepanjang tahun 2009-2013 yaitu sebanyak 8 kasus pada tahun 2009, tahun 2010 bertambah menjadi 10 kasus, dan tahun 2011-2013 jumlah kasus menetap yaitu masing-masing sebanyak 16 kasus. Berdasarkan perbandingan antara jumlah kasus karsinoma urothelial dengan jumlah semua kasus yang diperiksa secara histopatologi, terjadi peningkatan angka kejadian mulai dari tahun 2009 sampai 2011, namun terjadi penurunan mulai tahun 2011 sampai 2013.

Tabel 2. Distribusi usia dan jenis kelamin pada pasien karsinoma urothelial periode tahun 2009-2013

Usia	Jenis kelamin		Jumlah	Per-sentase
	Pria	Wanita		
11-20	1	0	1	1,5%
21-30	2	1	3	4,5%
31-40	1	4	5	7,6%
41-50	8	1	9	13,6%
51-60	13	2	15	22,7%
61-70	16	2	18	27,3%
71-80	12	2	14	21,2%
81-90	0	1	1	1,5%
Jumlah	53	13	66	100%
Per-sentase	80,3%	19,7%	100%	

Kasus karsinoma urothelial paling rendah terjadi pada tahun 2009 dengan jumlah 8 kasus dan kasus terbanyak terjadi mulai dari tahun 2011-2013 dengan jumlah 16 kasus. Total kasus karsinoma urothelial adalah 66 kasus selama tahun 2009-2013, sedangkan jumlah pasien yang melakukan pemeriksaan histopatologi berjumlah 29.175. Hasil perhitungan angka kejadian karsinoma urothelial di Bagian Patologi Anatomi RSUP dr. Mohammad Hoesin periode tahun 2009-2013 adalah sebesar 0,23%.

Berdasarkan pengamatan rekam medik pada penelitian ini (Tabel 2), usia termuda yang mengalami karsinoma urothelial adalah 14 tahun sebanyak satu orang dan usia adalah 82 tahun sebanyak satu orang. Jumlah kasus karsinoma urothelial terbanyak terjadi pada pasien

dengan kelompok usia 61-70 tahun yaitu sebesar 27,3%. Pasien pria lebih banyak dari wanita yaitu sebanyak 80,3% dengan jumlah terbanyak pada kelompok usia 61-70 tahun sebanyak 16 kasus. Sedangkan pada wanita kasus terbanyak berada pada kelompok usia 31-40 tahun sebanyak 4 kasus.

Tabel 3. Distribusi kedalaman mikroskopik pada pasien karsinoma urothelial periode tahun 2009-2013 berdasarkan usia

Usia	Tipe Kedalaman Mikroskopik			
	Non-invasive	Per-sentase	Invasive	Per-sentase
11-20	0	0,0%	1	1,5%
21-30	0	0,0%	3	4,5%
31-40	0	0,0%	5	7,6%
41-50	1	1,5%	8	12,1%
51-60	2	3,0%	13	19,7%
61-70	2	3,0%	16	24,2%
71-80	2	3,0%	12	18,2%
81-90	0	0,0%	1	1,5%
Total	7	10,6%	59	89,4%

Pada pemeriksaan histopatologi, derajat kedalaman karsinoma urothelial dibedakan menjadi kelompok *invasive* dan *non invasive*. Selama tahun 2009-2013, dari 66 kasus karsinoma urothelial terdapat 10,6% tipe *non-invasive urothelial carcinoma* dan 89,4% tipe *invasive urothelial carcinoma*. Dari tabel di atas terlihat bahwa *invasive urothelial carcinoma* mulai terjadi pada kelompok usia 11-20 tahun dan jumlahnya perlahan meningkat sampai usia 61-70 tahun. Setelah itu, mulai dari usia 61-70 tahun sampai usia 81-90 tahun jumlah kasus perlahan mengalami penurunan. Tipe *invasive urothelial carcinoma* paling banyak terjadi pada kelompok usia 61-70 tahun (24,2%) dan paling sedikit terjadi pada kelompok usia 11-20 tahun dan 81-90 tahun (1,5%).

Tabel 4. Distribusi grading pada pasien karsinoma urothelial periode tahun 2009-2013 berdasarkan usia

Usia	Grading			
	LGUC	Per-sentase	HGUC	Per-sentase
11-20	1	1,5%	0	0,0%
21-30	1	1,5%	2	3,0%
31-40	1	1,5%	4	6,1%
41-50	3	4,5%	6	9,1%
51-60	4	6,1%	11	16,7%
61-70	6	9,1%	12	18,2%
71-80	2	3,0%	12	18,2%
81-90	1	1,5%	0	0,0%
Total	19	28,8%	47	71,2%

Grading karsinoma urothelial pada penelitian ini dibagi menjadi dua kelompok yaitu *low grade urothelial carcinoma* dan *high grade urothelial carcinoma*. Hasil

penelitian *grading* karsinoma urothelial dengan jumlah 66 kasus berdasarkan kelompok usia yang dijelaskan melalui Tabel 4, terdapat sebanyak 71,2% tipe HGUC dan 28,8% tipe LGUC. Tipe HGUC memiliki jumlah kasus terbanyak pada kelompok usia 61-70 tahun dan 71-80 tahun masing-masing sebesar 18,2% sedangkan tipe LGUC memiliki jumlah kasus terbanyak pada kelompok usia 61-70 tahun. Baik tipe LGUC maupun HGUC mengalami peningkatan jumlah kasus setiap mulai dari usia 11-20 tahun namun penurunan setelah usia 61-70 tahun.

Tabel 5. Distribusi diagnosis mikroskopik pada pasien karsinoma urothelial pada tahun 2009-2013

Kedalaman Mikroskopik	Grading			
	LGUC	Per-sentase	HGUC	Per-sentase
<i>Non-Invasive</i>	4	6,1%	3	4,5%
<i>Invasive</i>	15	22,7%	44	66,7%

Berdasarkan Tabel 5, jumlah *invasive high grade urothelial carcinoma* lebih banyak dibandingkan dengan tiga diagnosis lainnya, yaitu sebesar 66,7% dari 66 kasus yang diperiksa secara histopatologi. Sementara diagnosis lainnya seperti *non-invasive low grade urothelial carcinoma* hanya berjumlah 6,1%, *non-invasive high grade urothelial carcinoma* berjumlah 4,5%, dan *invasive low grade carcinoma* berjumlah 22,7%.

3. Pembahasan

Pada penelitian ini didapatkan angka kejadian karsinoma urothelial pada tahun 2009-2013 adalah sebanyak 66 kasus atau 0,23% dari 29.175 kasus yang diperiksa secara histopatologi di bagian Patologi Anatomi RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang. Angka kejadian karsinoma urothelial pada Tabel 1 cenderung meningkat mulai tahun 2009 sampai tahun 2011. Namun pada tahun 2011 sampai 2013 cenderung menurun. Sama halnya dengan angka kejadian karsinoma urothelial yang didata oleh Cancer Research UK (2014), yaitu terjadi peningkatan angka kejadian karsinoma urothelial sebesar 30% pada tahun 1975-1977 dan 1992-1994. Namun, setelah itu terjadi penurunan sebesar 42% setelah tahun 1994. Sedangkan di Inonesia, ditemukan 254 kasus karsinoma urothelial sepanjang tahun 1995-2005 dan terjadi peningkatan sebesar 15% per tahun dalam dekade¹².

Peningkatan jumlah kasus karsinoma urothelial kemungkinan diakibatkan rekurensi penyakit walaupun beberapa pasien telah diterapi sesuai dengan indikasinya¹³. Selain itu, proses keganasan yang melibatkan lingkungan dan genetik juga menjadi faktor peningkatan morbiditas karsinoma urothelial setiap

tahunnya. Sebaliknya, penurunan angka kejadian karsinoma urothelial dalam beberapa tahun belakangan kemungkinan berkaitan dengan mortalitas pasien per tahunnya. Beberapa negara di wilayah Eropa melaporkan bahwa terdapat peningkatan kesadaran masyarakat akan bahaya merokok dan pencegahan dini pada lingkungan kerja sehingga dapat menurunkan kejadian karsinoma urothelial¹¹. Sayangnya sampai saat ini belum ada data yang menjelaskan trend penurunan kasus karsinoma urothelial yang terjadi di Indonesia

Jenis Kelamin Pasien Karsinoma Urothelial

Distribusi karsinoma urothelial berdasarkan jenis kelamin menggambarkan bahwa pria cenderung lebih banyak mengalami penyakit ini daripada wanita. Grafik 1 menjelaskan bahwa terdapat 80,3% pasien pria dan 19,7% pasien wanita dengan rasio pria:wanita sebesar 4:1. Perbandingan rasio ini lebih rendah dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan oleh Supit et al (2011)⁴ di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo dengan persentase pria sebesar 86,2% dan wanita 11,8% dengan rasio pria:wanita sebesar 6:1.

Pria memiliki insiden lebih tinggi daripada wanita untuk kasus karsinoma urothelial, namun faktor penyebabnya belum terbukti secara jelas¹⁴. Hal ini dikaitkan dengan tingkat konsumsi rokok yang lebih banyak pada pria dibandingkan wanita. Senyawa nitrosamine pada rokok dapat berikatan dengan tryptophan⁴ sehingga membentuk nitrosamine mutagenik. Nitrosamine mutagenik ini akan berikatan dengan DNA sehingga proses sintesis protein dan kerja enzim pada siklus sel mengalami gangguan terutama pada protein atau enzim yang berperan dalam *growth signaling factor* seperti CDK, EGFR, FGF, dan MDM2¹⁵.

Selain faktor zat nirit dalam rokok, peran *androgen receptor* (AR)¹⁶ dapat menjadi faktor risiko pria lebih banyak menderita karsinoma urothelial dibandingkan wanita. AR merupakan reseptor yang berperan dalam regulasi pertumbuhan dan perkembangan sel target¹⁷. AR dan hormon androgen berikatan membentuk kompleks AR yang kemudian akan berikatan dengan DNA sel target untuk melakukan fungsi sebagai regulator dalam pembentukan DNA¹⁸. Mutasi pada AR akan menyebabkan kerusakan DNA sehingga proses proliferasi dan apoptosis mengalami gangguan. Sampai sekarang belum ada penelitian yang dapat menjelaskan penyebab mutasi AR pada kasus karsinoma urothelial.

Usia Pasien Karsinoma Urothelial

Berdasarkan Tabel 2, kejadian karsinoma urothelial paling sedikit terjadi pada kelompok usia 11-20 tahun dan paling banyak terjadi pada kelompok usia 61-70 tahun yaitu sebanyak 27,3% atau sebanyak 71,2% untuk usia di atas 51-80. Persentase kasus di RSUP dr.

Mohammad Hoesin Palembang ini sedikit lebih rendah dibandingkan dengan literatur yaitu insidensi karsinoma urothelial terjadi sebanyak 80% pada kelompok usia 50-80⁸.

Peningkatan morbiditas ini berpengaruh terhadap lamanya proses keganasan setelah terjadinya paparan yaitu sekitar 15-40 tahun⁸. Teori penuaan dan mutasi genetik menjelaskan bahwa terdapat akumulasi material genetik yang mengalami penurunan fungsi seiring dengan penambahan usia, khususnya inaktivasi p53¹⁹. Seiring dengan penambahan usia akan terjadi mutasi DNA yang terus terakumulasi, telomer akan memendek secara progresif, kerusakan mitokondria, dan beberapa kerusakan DNA lainnya yang dapat mengganggu kontrol dari proses proliferasi sel dan kontrol terhadap kerusakan sel. Kerusakan ini juga didukung oleh faktor eksternal yaitu paparan terhadap zat karsinogen, khususnya paparan rokok.

Karsinoma urothelial jarang terjadi pada pasien dengan usia di bawah 40 tahun. Namun penelitian ini menemukan kasus karsinoma urothelial pada kelompok usia 11-20 tahun sebanyak 1,5%. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh *Spanish Bladder Cancer Study* menyebutkan bahwa riwayat keluarga dengan karsinoma urothelial dapat meningkatkan risiko terjadinya karsinoma, terutama untuk pasien yang lebih muda²⁰. *Genome-Wide Association Study* (GWAS) mengidentifikasi beberapa lokus yang terkait hereditas dengan kasus karsinoma urothelial pada usia muda, yaitu terjadi polimorfisme pada *carcinogen-metabolizing gene* seperti NAT, GSTM1²⁰ dan GNT²¹. Gen tersebut dapat memicu perubahan dalam proses eliminasi beberapa zat karsinogen pada tubuh sehingga memudahkan proses malignansi pada epitel urothelium.

Faktor lainnya menjelaskan bahwa bahwa diagnosis karsinoma urothelial sering sulit ditegakkan karena hampir memiliki gejala yang sama dengan penyakit lain seperti infeksi saluran kemih dan juga batu kemih⁵. Keterlambatan dalam diagnosis inilah yang menjadi penyebab peningkatan morbiditas karsinoma urothelial dan diagnosis pasti paling sering ditemukan pada usia yang relatif lebih tua.

Gambaran Kedalaman Mikroskopik dan Grading pada Pasien Karsinoma Urothelial

Tabel 3 menggambarkan kejadian karsinoma urothelial yang terjadi di RSUP dr. Mohammad Hoesin paling banyak ditemukan adalah tipe *invasive* yaitu sebesar 89,4%. Insiden *invasive urothelial carcinoma* terus meningkat mulai dari kelompok usia 11-20 tahun sampai kelompok usia 61-70 tahun dengan distribusi terbanyak berada pada kelompok usia 61-70 yaitu sebesar 24,2%. Hasil penelitian ini memiliki pendapat yang sama dengan penelitian lain di RSCM tahun 1995-

2005¹², yaitu tipe *invasive* lebih banyak dibandingkan tipe *non-invasive* yaitu sebanyak 62,6%. Berbeda halnya dengan data penelitian lain²² bahwa tipe *non-invasive* lebih banyak ditemukan pada pemeriksaan yaitu sebesar 75%. Perbedaan ini kemungkinan diakibatkan diagnosis yang sering tertunda pada pemeriksaan awal. Karsinoma urothelial memiliki gejala yang tidak spesifik sehingga diagnosis pasti tidak selalu dapat ditegakkan. Hal inilah yang menjadi faktor banyaknya temuan kasus karsinoma urothelial yang telah menginvasi lapisan otot vesica urinaria¹².

Tabel 4 menggambarkan *grading* karsinoma urothelial berdasarkan kelompok usia. Baik kelompok LGUC maupun HGUC mengalami peningkatan mulai dari kelompok usia 11-20 tahun sampai 61-70 tahun, lalu terjadi penurunan setelah usia 71-80. Diagnosis *grading* terbanyak adalah pada pasien HGUC yaitu sebesar 71,2% dengan kelompok usia 61-70 tahun sebanyak 18,2% dan 71-80 tahun sebanyak 18,2%. Hasil pada penelitian ini berbeda dengan penelitian lain¹² yang menyebutkan bahwa HGUC memiliki persentase lebih rendah dibandingkan LGUC yaitu sebesar 42,1%. Sependapat dengan penelitian tersebut, data penelitian lainnya²² juga menyebutkan bahwa LGUC lebih sering ditemukan pada pemeriksaan dibandingkan dengan HGUC yaitu sebanyak 65% dari seluruh kasus.

Baik tipe mikroskopik maupun *grading* pada penelitian ini menggambarkan bahwa peningkatan kasus berdasarkan dua penilaian mikroskopik tersebut meningkat seiring dengan peningkatan usia terutama untuk tipe *invasive* dan *high grade urothelial carcinoma*. Berdasarkan Tabel 5, diagnosis terbanyak ditemukan pada kasus karsinoma urothelial adalah tipe *invasive* HGUC yaitu sebanyak 66,7%.

Peningkatan insiden *invasive* HGUC dipengaruhi oleh perjalanan penyakit pada kasus ini. Karsinoma urothelial disebabkan oleh ketidakseimbangan antara proliferasi dengan apoptosis dalam siklus sel. Ketidakseimbangan ini diakibatkan oleh berbagai macam perubahan genetik. Sebesar 30%-60% perubahan genetik yang terjadi adalah pada kromosom 9, yaitu delesi pada 9p/9q⁸ yang mengode inhibitor *cyclin dependent kinase* (CDK) sehingga terjadi peningkatan proliferasi pada urothelium. Di sisi lain, terdapat juga terjadi mutasi pada kromosom 17 yang mengode p53 sebagai gen supresor tumor sehingga dapat menyebabkan inaktivasi pada proses apoptosis.

Terdapat dua jalur patogenesis yang membentuk lesi preneoplastik sebelum berkembang menjadi LGUC atau HGUC. Mutasi kromosom 9 dan diikuti oleh mutasi gen HRAS, EGFR, dan FGFR dapat menginduksi pembentukan urothelial hiperplasia yang kemudian akan menjadi LGUC. Sedangkan mutasi kromosom 9 dan diikuti oleh mutasi gen p53 dan pRB1 dapat

menginduksi pembentukan displasia yang kemudian akan berkembang menjadi HGUC⁶.

Mutasi pada E-cadherin juga berperan dalam proses invasif pada karsinoma urothelial⁴. E-cadherin adalah protein transmembran yang berperan dalam mempertahankan ikatan antar permukaan membran dan bentuk suatu sel. Penurunan ekspresi pada E-cadherin akan menyebabkan pemisahan antar sel atau diskohesif dan ketidakteraturan bentuk sel sehingga gambaran histopatologi akan menunjukkan sel-sel *undifferentiated*, invasif, serta dapat bermetastase menuju lapisan paling dalam²³.

4. Simpulan

Angka kejadian karsinoma urothelial di bagian Patologi Anatomi RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang periode tahun 2009-2013 adalah sebesar 0,23%. Pria lebih banyak menderita karsinoma urothelial daripada wanita yaitu sebanyak 80,3% dengan perbandingan pria dan wanita sebesar 4:1. Karsinoma urothelial paling banyak ditemukan pada kelompok usia 61-70 tahun yaitu sebesar 27,3%. Tipe kedalaman mikroskopik karsinoma urothelial yang sering ditemukan pada pasien pria maupun wanita adalah *invasive carcinoma urothelial* sebanyak 89,4%. *High grade urothelial carcinoma* merupakan klasifikasi *grading* terbanyak pada pria maupun wanita yaitu sebanyak 71,3%. Diagnosis melalui gambaran mikroskopik terbanyak pada penelitian ini adalah *invasive high grade urothelial carcinoma* yaitu sebanyak 66,7%.

Daftar Acuan

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers CD, and Parkin D. *Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC cancer base No.10*. IARC (on line). <http://globocan.iarc.fr>. 2008.
2. Eble, JN, Guido S, Jonathan I.E, Isabell AS. *WHO Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. France: IARC Press, 2004: 90-91, 93-94, 98- 99, 101-103.
3. Biagioli, MC, Daniel CF, Philippe ES, Richard BW. Primary bladder Preservation treatment for urothelial bladder cancer. *Cancer Control: Journal of the Moffitt Cancer Center*; 20(3):188-199 (on line). http://www.medscape.com/viewarticle/808366_2. 2013.
4. Tanaka T, Katsuhito M, Tetsuya T, Toshiya K, Koji S. Pathobiology and chemoprevention of bladder Cancer. *Journal of Oncology* 2011; volume 2011.
5. Abeloff MD, James OA, John EN, Michael BK, W. Gillies M. *Abeloff's Clinical Oncology 4th Edition*. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2008: 1635-1640.
6. Netto GJ. Molecular biomarkers in urothelial carcinoma of the bladder: are we there yet?. *Nature Reviews* 2012; (9)41-51.
7. Wen YC, Juanne YK, Kuang KC, Alex TL, Yen HC, Yen SH, Luke SC. Urothelial carcinoma of the urinary bladder in young adults—clinical experience at Taipei Veterans General Hospital. *Journal Chinese Medical Association* 2005; 68(6):272-275.
8. Kumar Vinay, Abul KA, Nelson F, John CA. *Robbins and Cotran Pathology Basis of Disease 9th Edition*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2014: 964-969.
9. Burger M, James W.F.C, Guido D, H. Barton G, Harry H, Pierre K, Wassim K, Lambertus AK, Carlo LV, Shahrokh S, Yair L. Epidemiology and risk factor of urothelial bladder cancer. *European Urology*: 63(1): 234-241 (on line). [http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(12\)00878-0/fulltext/epidemiology-and-risk-factors-of-urothelial-bladder-cancer](http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(12)00878-0/fulltext/epidemiology-and-risk-factors-of-urothelial-bladder-cancer). 2013.
10. Drop FV, Ingo K, Dieter J. Diagnosis and treatment of non-muscle-invasive urothelial carcinomas. *Deutsches Arzteblatt* 2007; 104(12):797-802.
11. Cancer Research UK. Bladder cancer statistics and outlook. *Cancer Research UK* (on line). <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/type/bladder-cancer/treatment/bladder-cancer-statistics-and-outlook>. 2014.
12. Supit, W, Chaidir AM, Marto S, Rainy U. Survival of patient with transitional cell carcinoma of the urinary bladder in Indonesia: a single institution review. *Asian Pacific Journal Cancer Prevention* 2011; 12:549-553.
13. Daneshmand S, Thomas MB. Epidemiology and etiology of urothelial (transitional cell) carcinoma of bladder. *UpToDate* (on line). <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-etiology-of-urothelial-transitional-cell-carcinoma-of-the-bladder>. 2011.
14. Wu S, Zhajie L, Jialou Z, Pei D, Fangjian Z, Xiadong L, Zhiming C. 2013. Somatic mutation of the androgen receptor gene is not associated with transitional cell carcinoma: a negative study by whole-exome sequencing analysis. *European Urology*: 64(1):1018-19 (on line). [http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(13\)00821-X/fulltext/somatic-mutation-of-the-androgen-receptor-gene-is-not-associated-with-transitional-cell-carcinoma-a-negative-study-by-whole-exome-sequencing-analysis](http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(13)00821-X/fulltext/somatic-mutation-of-the-androgen-receptor-gene-is-not-associated-with-transitional-cell-carcinoma-a-negative-study-by-whole-exome-sequencing-analysis). 2013.
15. Chung, KT, GS Gadupudi. Possible role of excess tryptophan metabolites in cancer. *Environmental and Molecular Mutagenesis*: 52(2):81-104 (on line). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20839220>. 2011.
16. Miyamoto H, Z Yang, YT Chen, H Ishiguro, H Uemura, Y Kubota, YJ Chang, YC Hu, MY Tsai, S

- Yeh, EM, Messing, C, Chang, C. 2007. Promotion of bladder cancer development and progression by androgen receptor signals. *Journal of the National Cancer Institute*: 99(7):558-568 (on line). jnci.oxfordjournals.org/content/99/7/558.long. 2007.
17. Rahmani AH, Mohammad A, Ali YYB, Amjad AK, Salah MA, Moshahid AR. Implication of androgen receptor in urinary bladder cancer: a critical mini review. *International Journal of Molecular Epidemiology and Genetics*: 4(3):150-155 (on line). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3773566/>. 2013.
 18. U.S National Library of Medicine. AR. *Genetic Home Referance* (on line). <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/AR>. 2013.
 19. Kennedy SR, Lawrance AL, Alan JH. Somatic mutation in aging, cancer, and neurodegeneration. *National Institutes of Health*: 133(4):118-126 (on line). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3325357/>. 2012.
 20. Witjes, JA, E. Comperat, NC Cowan, MD Santis, G Gakis, T Lebrecht, MJ Ribal, A Sherif. Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Urology Website* (on line). http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/?no_cache=1. 2013.
 21. Anonim. Bladder cancer risk factors. *Cancer Treatment Centers of America* (on line). <http://www.cancercenter.com/bladder-cancer/risk-factors/>. 2014.
 22. Hall, MC, SS Chang, G Dalbagni, RS Pruthi, PF Schellhammer, JD Seigne, EC Skinner, JS Wolf Jr. Guideline for the management of non muscle invasive bladder cancer: (stage Ta, T1, and Tis: update 2007). *American Urology Association* (on line). <http://www.auanet.org/education/guidelines/bladder-cancer.cfm#31>. 2007.
 23. Khorammi, MH, Mazaher H, Mohammad RG, Mohammad HI, Amir J, Mahtab Z. E-cadherin expression as a prognostic factor in transitional cell carcinoma of the bladder after transurethral resection. *Urology Journal* 2012; 9(3):581-585.