

## LAPORAN KASUS

### *High-Grade Endometrial Stromal Sarcoma*

**Humairah Medina Liza Lubis**

Departemen Patologi Anatomi  
Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Medan

Email: [ila\\_92pa@umsu.ac.id](mailto:ila_92pa@umsu.ac.id)

**Abstrak:** *High-grade endometrial stromal sarcoma* merupakan tumor yang agresif dan pada kebanyakan kasus, kematian sering terjadi tiga tahun setelah histerektomi. Ditandai dengan ketiadaan diferensiasi spesifik dan gambaran histologis yang tidak menyerupai stroma endometrium. Insidensinya diperkirakan sekitar 10% dari keseluruhan tumor mesenkim uterus dan hanya 0,2% dari seluruh keganasan uterus. Sering ditemukan pada korpus uterustetapi dapat meluas ke ektrauterus. Umumnya keluhan berupa perdarahan pervaginam, nyeri panggul dan pada pemeriksaan fisik terkadang menunjukkan pembesaran uterus atau penonjolan tumor melewati *cervical os*. Kami melaporkan satu kasus yang ditemukan di praktek swasta dokter spesialis Patologi Anatomi dan RSUP H. Adam Malik Medan pada seorang wanita berumur 27 tahun dengan keluhan perdarahan pervaginam sejak 6 tahun yang lalu. Dilakukan STAH dan BSO di rumah sakit daerah dan beberapa bulan kemudian dilakukan biopsi serviks. Pemeriksaan histopatologi pada endometrium dan serviks didapatkan gambaran yang sama berupa komponen *sarcomatous* yang diduga berasal dari stroma endometrium. Imunohistokimia menggunakan marker S-100 protein, Vimentin, Desmin, SMA dan CD10, dengan komponen mesenkim yang positif pada Vimentin, Desmin dan SMA, sedangkan komponen epitelial negatif dengan S-100 protein. Kemudian untuk membedakannya dengan limfoma Non Hodgkin dipakai marker CD10 dengan hasil negatif. Sehingga dapat disimpulkan sebagai kasus *High-Grade Endometrial Stromal Sarcoma* pada endometrium dan serviks.

**Kata kunci:** *high-grade endometrial stromal sarcoma, low-grade endometrial stromal sarcoma, stroma endometrium, imunohistokimia.*

### *High-Grade Endometrial Stromal Sarcoma*

**Abstract:** *High-grade endometrial stromal sarcoma is an aggressive tumor, and death occurs from tumor dissemination within three years after hysterectomy in most cases. A high grade endometrial sarcoma that lacks specific differentiation and bears no histological resemblance to endometrial sarcoma. Represent approximately 10% of all uterine mesenchymal tumors. Most occurs in corpus uterine and adjacent to extra uterine. The patient had vaginal bleeding, pelvic pain and on physical examination findings uterine enlargement throughout cervical os. We report an unusual case of ESS arising in a 27-year-old woman had vaginal bleeding since 6 years previously. She had undergone subtotal hysterectomy and bisalphyngoovorectomy previously and a few months ago had cervical biopsy. On histological findings, sarcomatous component was*

*suspectly endometrial stromal origin. Immunostaining showed that mesenchymal component were vimentin, desmin, and SMA-positive, whereas epithelial component were S-100 protein-negative. Distinction ESS from Non Hodgkin lymphoma was used CD10 antigen, and the result was stained negative for CD10. The conclusion for this case was High-Grade endometrial stromal sarcoma on endometrial and cervical uterine.*

**Keywords:** *High-Grade Endometrial Stromal Sarcoma, Low-Grade Endometrial Stromal Sarcoma, endometrial stromal, imunohistochemistry*

## PENDAHULUAN

Tumor mesenkim uterus merupakan tumor yang sangat jarang dari *mesodermal origin* dimana tiga varian histologi yang paling sering ditemukan adalah *endometrial stromal sarcoma (ESS)*, *leiomyosarcoma (LMS)* dan *malignant mixed müllerian tumor (MMMT)* baik tipe homolog maupun heterolog. Tumor mesenkim uterus berasal dari mesenkim korpus uterus yang mengandung sel-sel yang mirip dengan stroma endometrium fase proliferasi, otot polos dan pembuluh darah kecil atau campuran dari ketiganya. Tumor mesenkim uterus secara umum berbeda dari karsinoma endometrium baik dari segi diagnosis, *clinical behavior*, pola penyebaran maupun dari penanganannya.<sup>1,2</sup>

ESS merupakan neoplasma yang sangat jarang ditemukan, biasanya timbul di dalam korpus uterus tetapi terkadang dapat ditemukan pada

ekstra uterus. ESS dibagi atas dua tipe berdasarkan aktifitas mitotik, invasi vaskular dan perbedaan prognosisnya yaitu *low-grade* dan *high-grade* atau *undifferentiated ESS*. Menurut WHO perbedaan antara *low-grade* dan *high-grade ESS* tidak hanya ditegakkan berdasarkan pada jumlah mitosis saja tetapi juga berdasarkan pleomorfisme nukleus dan nekrosis.<sup>1,2,3,4,5</sup>

ESS diperkirakan sekitar 10% dari keseluruhan tumor mesenkim uterus dan hanya 0,2% dari seluruh keganasan uterus. Insidensi per tahun dari ESS adalah 1-2 per juta wanita, lebih banyak ditemukan pada wanita berkulit hitam dibanding kulit putih dan dilaporkan 400 hingga 700 kasus baru setiap tahun di USA atau Eropa.<sup>2,3,4,5</sup>

Setengah dari *stromal sarcoma* dapat berulang, dengan *relaps rate* sekitar 36% hingga lebih dari 80% untuk *stage I* dan *stage III/IV tumor*, *relapse* tidak dapat diprediksi hanya berdasarkan indeks mitotik maupun

derajat *cytologic atypia*. Metastasis jauh dapat ditemukan setelah diagnosis awal, dan kematian akibat metastasis ditemukan sekitar 15% kasus.<sup>6</sup>

*High-grade endometrial stromal sarcoma* merupakan tumor yang agresif dan pada kebanyakan kasus, kematian sering terjadi tiga tahun setelah histerektomi. Sering ditemukan secara primer pada kelompok umur *perimenopausal*, antara umur 45 dan 50 tahun dan sepertiga kasus berada pada kelompok umur *post menopausal*. Umumnya keluhan berupa perdarahan pervaginam, nyeri panggul dan pada pemeriksaan fisik terkadang menunjukkan pembesaran uterus atau penonjolan tumor melewati *cervical os*. *Five-year survival rates* adalah 25%.<sup>1,5,7</sup>

Di dalam laporan ini akan disampaikan kasus *High-Grade Endometrial Stromal Sarcoma* pada endometrium dan serviks yang didapatkan dari praktek swasta dokter spesialis Patologi Anatomi dan RSUP H. Adam Malik Medan.

## KASUS

Seorang pasien perempuan, S Br K berumur 27 tahun datang ke RSUP H. Adam Malik Medan dengan keluhan keluar darah pervaginam yang telah

dialaminya sejak ±6 tahun yang lalu. Pasien telah menjalani operasi STAH dan BSO di Rumah Sakit Daerah dengan hasil PA adanya suatu proses malignansi. Kemudian pasien dirujuk ke RSUP H. Adam Malik, dilakukan biopsi serviks dan beberapa minggu kemudian pasien mengeluh susah buang air kecil.

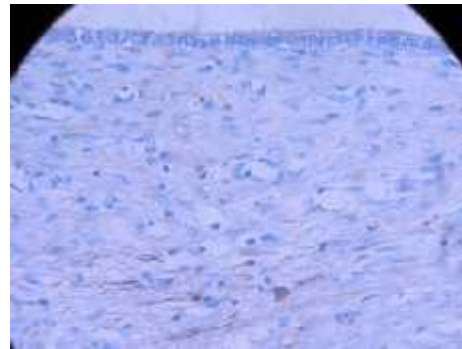
Hasil pemeriksaan histopatologi STAH dan BSO No.PA : HS/2558 didapatkan suatu *High-grade endometrial stromal sarcoma* (Gambar 1 dan 2). Dilanjutkan dengan pemeriksaan imunohistokimia massa tumor dengan hasil :

- Petanda epithelial (S-100) negatif.
- Petanda mesenkimal (Vimentin) positif kuat, (Desmin) positif lemah, (SMA) positif sedang.
- Petanda *germinal centre origin* (CD10) negatif (Gambar 3, 4 dan 5).

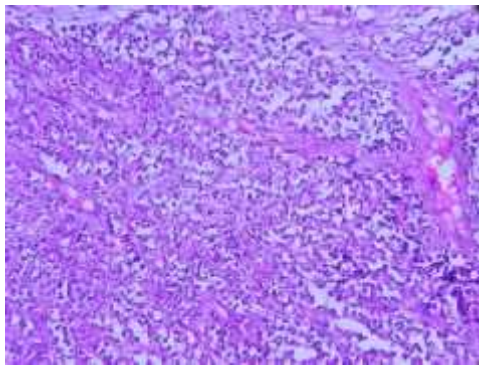
Hasil pemeriksaan histopatologi serviks No.PA : B/2466 didapatkan suatu metastasis *High-Grade Endometrial Stromal Sarcoma* (Gambar 6). Dilakukan juga pemeriksaan imunohistokimia dan memberikan hasil yang sama seperti pada uterus.



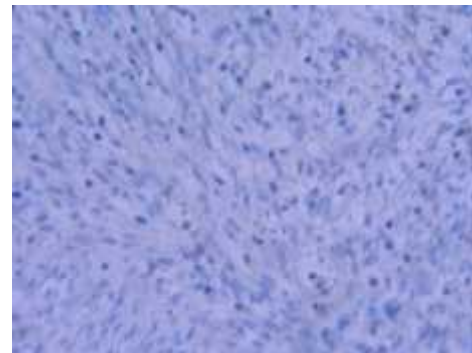
**Gambar 1.** Makroskopis uterus. Tampak massa tumor di cavum uteri dan yang terlepas



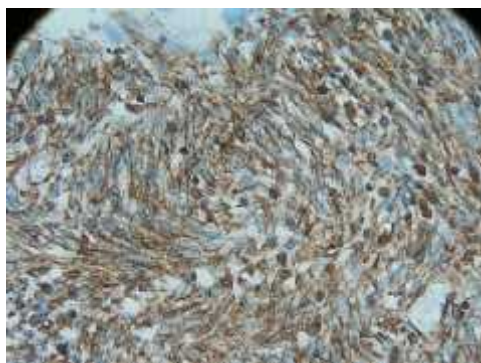
**Gambar 4.** IHK : SMA – Hasil positif sedang (10x)



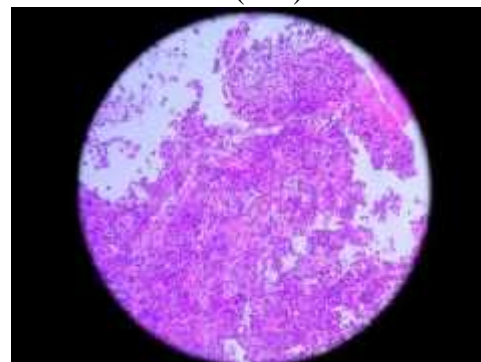
**Gambar 2.** Mikroskopis massa tumor. Komponen sel-sel malignan stromal endometrium (HE, 10x)



**Gambar 5.** IHK : CD10 – Hasil negatif (10x)



**Gambar 3.** IHK : Vimentin – Hasil positif kuat (10x)



**Gambar 6.** Mikroskopis di serviks. Struktur malignan yang sama seperti pada uterus

## DISKUSI

*Low-grade endometrial stromal sarcoma* merupakan neoplasma yang tumbuh lambat dan gambaran histologisnya terkadang dibingungkan dengan neoplasma jinak stroma

endometrium (*endometrial stromal nodule*) yang sama-sama menunjukkan sel-sel neoplastik yang mirip sel-sel stroma endometrium fase proliferasi sedangkan *High-grade endometrial stromal sarcoma (HGESS)* merupakan tumor dengan ketiadaan diferensiasi spesifik dan gambaran histologisnya tidak menyerupai stroma endometrium.<sup>1</sup> *HGESS* dan *LGESS* dibedakan berdasarkan pada *mitotic rate*, *nuclear atypia* dan pleomorfisme, dimana pada *LGESS* mitosis kurang dari 10 per 10 lapangan pandang besar, *nuclear atypia* dan pleomorfisme tidak ditemukan, Sedangkan *HGESS* dikarakteristikan dengan ditemukannya mitosis lebih dari 10 per lapangan pandang besar dan menunjukkan *behavior* yang lebih agresif, sering mengadakan metastasis dan prognosisnya buruk.<sup>1,8</sup>

Patogenesis *ESS* belum diketahui, tetapi paparan terhadap tamoksifen dan stimulasi estrogen terlibat pada beberapa kasus.<sup>5</sup> Studi terkini mengindikasikan bahwa translokasi kromosom rekuren, t(7;17)(p15;q21), terjadi pada *ESS*.

Sebagai akibat dari translokasi ini, terjadi fusi dari dua gen, *JAZF1* dan *JJAZ1*, dengan

memproduksi transkrip fusi dan protein.<sup>6</sup>

Secara makroskopik, *HGESS* dikarakteristikan dengan ditemukannya satu atau lebih massa endometrium yang berbentuk polipoid, *fleshy* yang berwarna abu-abu atau kuning dan sering kali ditemukan daerah perdarahan dan nekrosis yang menonjol.<sup>1</sup> Pada kasus ini yang diambil dari operasi STAH ditemukan massa polipoid, konsistensi rapuh, berwarna putih keabu-abuan dan tampak massa tersebut berasal dari *cavum uteri* tanpa adanya invasi ke miometrium. Massa tersebut menonjol hingga keluar dari kanalis endoservikalis tetapi daerah perdarahan dan nekrosis sangat minimal.

Mikroskopis, *HGESS* menunjukkan *cellular atypia* dan aktifitas mitotik yang banyak. Berbeda halnya dengan *LGESS* dimana pada *LGESS* biasanya merupakan tumor seluler padat yang mengandung sel-sel oval atau berbentuk spindle uniform yang mirip dengan stroma endometrium fase proliferasi, sedangkan pada *HGESS* sel-selnya bulat hingga oval, nukleus membesar dengan ukuran yang bervariasi dan mengandung proliferasi sel-sel atipikal padat yang mirip sel-sel

stroma endometrium serta sel-selnya mirip dengan komponen *sarcomatous* dari *carcinosarcoma*.<sup>1</sup>Dari kasus, *HGESS* didapatkan pada endometrium dan serviks dengan inti bulat, oval, spindle hingga tidak beraturan dan sangat pleomorfik, juga banyak ditemukan arteri-arteri kecil halus.

Diagnosis banding *ESS* sangatlah luas termasuk *leiomyosarcoma*, *carcinoid tumor*, *sclerosing hemangioma*, *hemangiopericytoma*, *lymphangiomyomatosis*, *synovial sarcoma* dan *solitary fibrous tumor*. Gambaran klinis sangatlah membantu dalam hal membedakan *ESS* dengan entitas-entitas tersebut. Sel-sel *neoplastic smooth muscle (leiomyosarcoma)* secara tipikal ditandai dengan bentuk *elongated* dengan sitoplasma eosinofilik yang banyak dengan anak inti yang tidak mencolok, dan atipia sitologik minimal. Pola vaskular sangat berbeda dari *ESS* dan dikarakteristikan dengan pembuluh yang besar, berdinding tebal ireguler. *Carcinoid tumor* secara tipikal mengandung sel-sel epitel kuboid yang gemuk, meskipun varian sel spindle terkadang dapat ditemukan dan dapat dikacaukan dengan tumor nonepitelial. Sel-sel

neoplastik biasanya tersusun seperti sarang-sarang yang terpisah dipisahkan oleh rongga vaskular sinusoid halus. *Sclerosing hemangioma* dikarakteristikan dengan berbagai macam kombinasi zona solid, sklerotik, hemoragik dan papilari. *Hemangiopericytoma* sangatlah jarang dan mengandung sel-sel spindle tumpul dengan sitoplasma sedikit dipisahkan oleh rongga vaskular *arborizing* yang tersusun dalam pola "stag-horn". *Lymphangiomyomatosis* sangat jelas berbeda dalam hal gambaran makroskopik tetapi dikarakteristikan dengan proliferasi sel spindle yang mirip dengan *smooth muscle* tersebar sepanjang *bronchovascular bundle* dan pembuluh darah dalam hubungannya dengan rongga kistik dan pigmen hemosiderin. *Monophasic synovial sarcoma* biasanya menunjukkan *fascicle* yang lebih padat dari sel-sel spindle hiperkromatik sering kali berhubungan dengan area yang mirip *hemangiopericytoma*. *Synovial sarcoma* sering dipisahkan oleh arteri kecil dan kapiler dan kehilangan sebaran arterioli yang seragam seperti yang terlihat pada *ESS*. *Solitary fibrous tumor* gambaran histologinya berbeda dalam hal selularitasnya yang sangat tinggi dan

stroma kolagen yang lebih mencolok berhubungan dengan sebaran pembuluh berdinding tebal ireguler. *Immunostain* sangatlah membantu dalam mendiagnosis banding keadaan-keadaan ini seperti yang tertampil pada tabel di bawah ini (Tabel 1) <sup>4</sup>.

Studi imunohistokimia untuk petanda epitelial dapat menggunakan antibodi yang bereaksi dengan filamen intermediet seperti *cytokeratin (CK)*, *EMA* atau *S-100* dan petanda mesenkimal yaitu *Vimentin*, *Desmin* atau *SMA*.<sup>9</sup> Juga digunakan *CD10* yang merupakan petanda *germinal centre origin* (sel folikel) yang kami gunakan dalam hal membedakannya dengan suatu limfoma oleh karena relatif banyak ditemukannya sel-sel bulat

dengan pola sebaran yang khas suatu limfoma Non Hodgkin. Dari hasil didapatkan *S-100* negatif, *vimentin* positif kuat, *desmin* positif lemah, *SMA* positif sedang sedangkan *CD10* negatif.

Terapi *ESS* dapat berupa pembedahan yaitu total abdominal histerektomi dan *bilateral salpingo-oophorectomy* dan diikuti dengan terapi adjuvan yaitu kemoterapi dan radioterapi atau kombinasi keduanya. Dilaporkan *LGESS* adalah *hormone dependent* atau responsif terhadap terapi progestin sedangkan *HGESS* tidak responsif. Adneksa sebaiknya diangkat dikarenakan kecenderungan perluasan tumor ke parametrium, ligamentum dan struktur adneksa.<sup>2</sup>

	ESS	BML	Cardioid	SH (polypoid cyst)	Hemangiopericytoma	LAM	SS	SFT
Vimentin	Common	Common	Uncommon†	Common	Common	Common	Common	Common
ER	Common	Common	No data	Uncommon	No data	Uncommon	Negative	Negative
PR	Common	Common	No data	Common	No data	Uncommon	No data	Uncommon
Smooth muscle actin	Uncommon	Common	No data	Negative	Rare	Common	Rare	Rare
Desmin	Uncommon	Common	No data	No data	Rare	Common	Negative	Rare
Keratin AE1/AE3	Uncommon	Rare†	Common†	Negative	Rare	No data	Uncommon	Rare
CAME 2	Rare	Uncommon†	Common	Uncommon	Negative	No data	Common	Rare
Chromogranin	Rare	No data	Common	Negative	Negative	No data	Common	Negative
HMB45	Rare	Negative†	Negative†	No data	Negative	Common	Negative	Negative
CD34	Rare	Rare†	No data	Negative	Common	Common	Common	Common
CD10	Common	Negative†	Negative†	No data	No data	No data	Negative	Negative
Reck	No data	Common†	Common	No data	No data	No data	Common	Common

<sup>4</sup> Results of immunohistochemical study in smooth muscle tumors from the uterus.

<sup>†</sup> Results of immunohistochemical study pertaining to benign tumors in general.

ESS, low-grade endometrial stromal sarcoma; BML, benign metastasizing leiomyoma; SH, sclerosing hemangioma; LAM, leiomyangiomyomatosis; SS, syovial sarcoma; SFT, solitary fibrous tumor.

Common = positive in >50% of cases, uncommon = 10–50%, rare = 1–9%, negative = 0%.

**Tabel 1.** Perbedaan imunostaining pada beberapa kasus

Pada satu studi, prognosis *ESS* berhubungan dengan *mitotic index* dan nekrosis sel tumor. Untuk pasien dengan *MI* <5, 6-10 dan >10 *five-* dan

*10-year crude survival* adalah 88% dan 84%, 86% dan 57% dan 25%. Pasien tanpa nekrosis sel tumor *5-year crude survival* adalah 96% sedangkan pasien

dengan nekrosis sel tumor 69,2%, Seluler atipia juga berpengaruh dalam hal prognosis tetapi ukuran tumor, invasi pembuluh darah dan batas tumor tidak berpengaruh.<sup>10</sup>

## KESIMPULAN

Satu kasus *High Grade Endometrial Stromal Sarcoma* terdiagnosis dengan gambaran histopatologi H&E dan pemeriksaan imunohistokimia petanda mesenkimal (Vimentin) positif kuat, (Desmin) positif lemah, (SMA) positif sedang. Pasien telah meninggal dunia dengan dugaan penyebab kematian tumor telah meluas dan menekan kandung kemih oleh karena pasien mengalami *anuria* sampai akhir hidupnya.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Tavassoli AF, Devilee P. Pathology and Genetics. Tumours of the Breast and Female Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumours. International Agency for research on Cancer. IARC Press. Lyon. 2003 : 233-6.
2. Berek SJ. Novak's gynecology. 13th ed. Lippincott Williams and Wilkins. 2002. p. 1179-81.
3. McCluggage WG, Ganesan R, Herrington S. Endometrial stromal sarcomas with extensive endometrioid glandular differentiation: report of a series with emphasis on the potential for misdiagnosis and discussion of the differential diagnosis. *Histopathology*. 2009; 54: 365–373. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2009.03230.
4. Aubry Marie-Christine, Myers LJ, Colby VT, Leslie OK, Tazelaar DH. Endometrial stromal sarcoma metastatic to the lung. A Detailed Analysis of 16 Patients. Lippincott Williams & Wilkins, Inc, Philadelphia. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2002, 26(4): 440–449.
5. Feng D. Endometrial stromal sarcoma of the uterus with arterial tumor embolus. *The Internet Journal of Gynecology and Obstetric*. ISSN: 1528-8439.
6. Kumar, Abbas: Robbins and cotran pathologic basis of disease. 7th ed. Elsevier: 2005.
7. Ronnett BM, Zaino RJ, Elleson LH, Kurman RJ. Endometrial carcinoma.



8. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 5<sup>th</sup> ed. Springer; 2002 : 538-41.
9. Kim YW, Lee WJ, Choi HC, Kang H, Kim JT, Kim GB, Lee HJ, Bae DS. Low-grade endometrial stromal sarcoma: a single center's experience with 22 cases. *Int J Gynecol Cancer* 2008, 18, 1084–1089.
10. Dabbs D. Diagnostic immunohistochemistry. 2nd ed. Elsevier. Churchill Livingstone. 2006.
11. Abeler MV, Røyne O, Thoresen S, Danielsen EH, Nesland NJ, KristensenBG. Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients. *Histopathology* 2009, 54, 355–364. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2009.03231.