

Tantangan dalam Diagnosis Adenokarsinoma Primer Tipe *Enteric* pada Kandung Kemih

Putriyuni, A.¹, Zulfiqar, Y.², Billianti, Y.D.³

¹Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah/ RSUD dr. Rasidin, Padang, Indonesia

Email: anandia_putriyuni@yahoo.com

²Divisi Urologi Departemen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ RSUP dr. M. Djamil, Padang, Indonesia

³Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/ RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

Abstrak

Latar Belakang: Adenokarsinoma primer tipe *enteric* merupakan keganasan yang jarang ditemukan pada kandung kemih. Kasus ini sulit dibedakan secara morfologi dengan adenokarsinoma sekunder yang berasal dari kolorektal, mengenai kandung kemih melalui metastasis atau invasi langsung. **Laporan Kasus:** Seorang pasien usia 70 tahun dengan keluhan hematuria dan disuria. Tidak ada gejala dari saluran cerna dan riwayat batu pada saluran kemih. Massa tumor pada kandung kemih ditemukan melalui pemeriksaan ultrasonografi, ditambah pemindaian urologi menunjukkan penebalan dinding kandung kemih pada area latero-superior kanan. Pemeriksaan mikroskopik tampak proliferasi kelenjar yang menyerupai kelenjar kolorektal, dilapisi sel epitel kolumnar berlapis dengan inti atipik. Sel tumor menunjukkan ekspresi negatif CK7, positif untuk CK20, CDX-2 dan β -catenin dari pulasan imunohistokimia. Diagnosis akhir adalah adenokarsinoma primer kandung kemih, tipe *enteric*. Pasien meninggal 10 bulan kemudian. **Kesimpulan:** Suatu tantangan dalam mendiagnosis adenokarsinoma primer tipe *enteric* pada kandung kemih.

Kata kunci - Adenokarsinoma primer tipe *enteric*, kandung kemih, penanda panel

Abstract

Background: Primary enteric-type adenocarcinoma is an uncommon malignancy in the urinary bladder. It can be indistinguishable morphologically from secondary adenocarcinoma of colorectal origin involving the bladder by metastasis or direct extension. **Case Report:** A 70-years-old man was presenting with hematuria and dysuria. He has no digestive tract symptoms and a history of urinary tract stones. Ultrasonographic showed a tumor mass in the bladder and urological scan revealing bladder wall thickening in the right latero-superior area. Microscopical examination showed proliferation of glands that mimicked colorectal epithelial with pseudostratified columnar cells and nuclear atypia. Immunohistochemically, the tumor cells showed negative expression for CK7, positive expressions for CK20, CDX-2, and β -catenin. The final diagnosis was primary bladder adenocarcinoma, enteric type. Ten months later, the patient died. **Conclusion:** It is a challenge to diagnose primary enteric-type adenocarcinoma of the urinary bladder.

Keywords - Primary enteric-type adenocarcinoma, bladder, panel marker

I. PENDAHULUAN

Adenokarsinoma primer pada kandung kemih jarang ditemukan, dilaporkan 0,5-2% dari semua kasus keganasan primer pada kandung kemih di dunia.^{1,2} Tumor ini berasal dari epitel urotelium kandung kemih tetapi menunjukkan fenotip kelenjar murni secara histologi. Diagnosis adenokarsinoma primer pada kandung kemih hanya boleh dilakukan jika karsinoma menunjukkan diferensiasi kelenjar murni. Adenokarsinoma sekunder melibatkan kandung kemih baik melalui metastasis atau invasi langsung. Asal adenokarsinoma sekunder kandung kemih yang sering ditemukan adalah kolon, prostat, endometrium, serviks, payudara, dan paru.^{3,4} Adenokarsinoma tipe *enteric* relatif jarang ditemukan dan identik dengan pasangannya tumor pada traktus gastrointestinal.^{2,5} Seringkali sulit atau tidak mungkin hanya dengan mikroskop cahaya membedakan entitas ini dari keterlibatan sekunder kandung kemih oleh adenokarsinoma organ lain, terutama kolon atau rektum,. Oleh karena itu, seorang ahli patologi harus mendapatkan informasi klinis yang adekuat. Pulasan imunohistokimia (IHK) sangat membantu membedakan kedua tumor tersebut. Adenokarsinoma primer tipe *enteric* kandung kemih menunjukkan ekspresi positif pada CK20, CDX-2 dan β -catenin^{1,6,7}

Adenokarsinoma primer tipe *enteric* kandung kemih dapat dikelompokkan dalam *urachal* dan *non-urachal*. *Urachus* bukan merupakan komponen anatomik kandung kemih. Adenokarsinoma *urachal* biasanya dideskripsikan bersamaan dengan adenokarsinoma kandung kemih karena keduanya menunjukkan morfologi dan gambaran klinis yang sama. Tipe ini ditemukan pada area dome atau dinding anterior dan biasanya menunjukkan morfologi *mucinous*.^{3,8} Adenokarsinoma primer *non-urachal* sering ditemukan area trigonum, dinding posterior, atau postero-lateral.⁵

Berikut dilaporkan kasus adenokarsinoma primer tipe *enteric* pada kandung kemih. Diagnosis ditegakkan dengan mengumpulkan informasi klinis yang adekuat dan menggunakan penanda panel pulasan IHK untuk konfirmasi pemeriksaan histopatologi.

II. LAPORAN KASUS

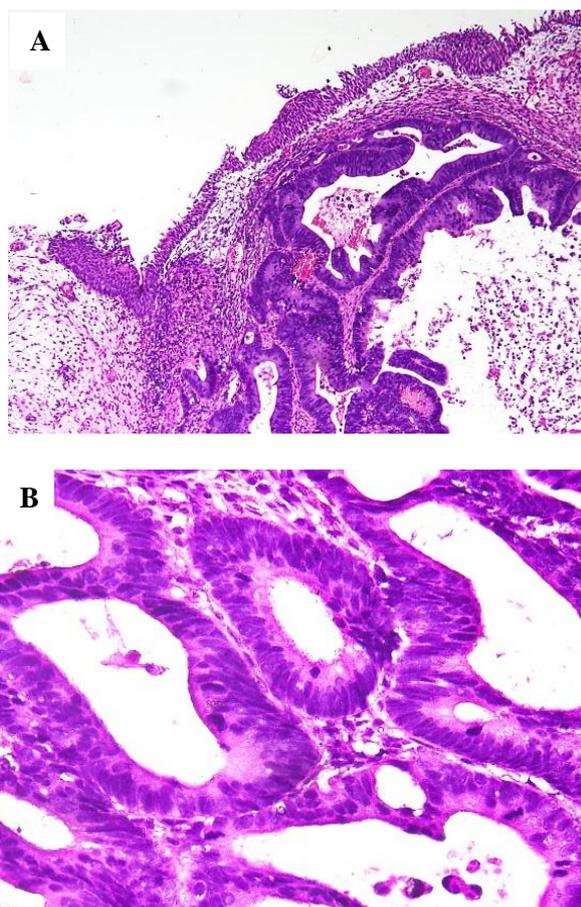
Seorang pasien laki-laki usia 70 tahun berasal dari Dharmasraya, Sumatera Barat datang dengan keluhan hematuria sejak 2 minggu sebelumnya. Disuria dialami sejak 3 bulan sebelumnya dan gejala ini makin memburuk. Pasien tidak mengalami gangguan pencernaan atau riwayat batu pada saluran kemih. Pasien memiliki riwayat hipertensi. Pemeriksaan umum dan sistemik mendapatkan tekanan darah tinggi yaitu 180/90mmHg. Pemeriksaan lokalis tidak menemukan kelainan. Hasil pemeriksaan darah rutin menunjukkan anemia dan hitung jumlah leukosit meningkat. Urinalisis menunjukkan peningkatan jumlah leukosit dan eritrosit.

Massa tumor pada kandung kemih ditemukan melalui pemeriksaan ultrasonografi (USG). Sementara itu, pemindaian urologi menunjukkan penebalan dinding kandung kemih pada area latero-superior kanan dengan pinggir

irregular dengan ukuran 5,86 x 4,84 x 3,92 cm; tidak ditemukan batu pada kandung kemih, dan kedua ginjal tampak normal. Prostat membesar dengan ukuran 3,4 x 4,7 x 4,7 cm, tidak tampak massa tumor pada prostat. Kesimpulannya adalah tumor pada kandung kemih dan hipertrofi prostat.

Pemeriksaan yang kami lakukan secara makroskopik dari *transurethral resection of bladder tumor* (TUR-BT) menemukan potongan-potongan jaringan putih, lunak-rapuh, ukuran 2 x 2 x 2 cm. Sampel jaringan dari dasar reseksi juga diambil. Kemudian dilanjutkan pemeriksaan mikroskopik,

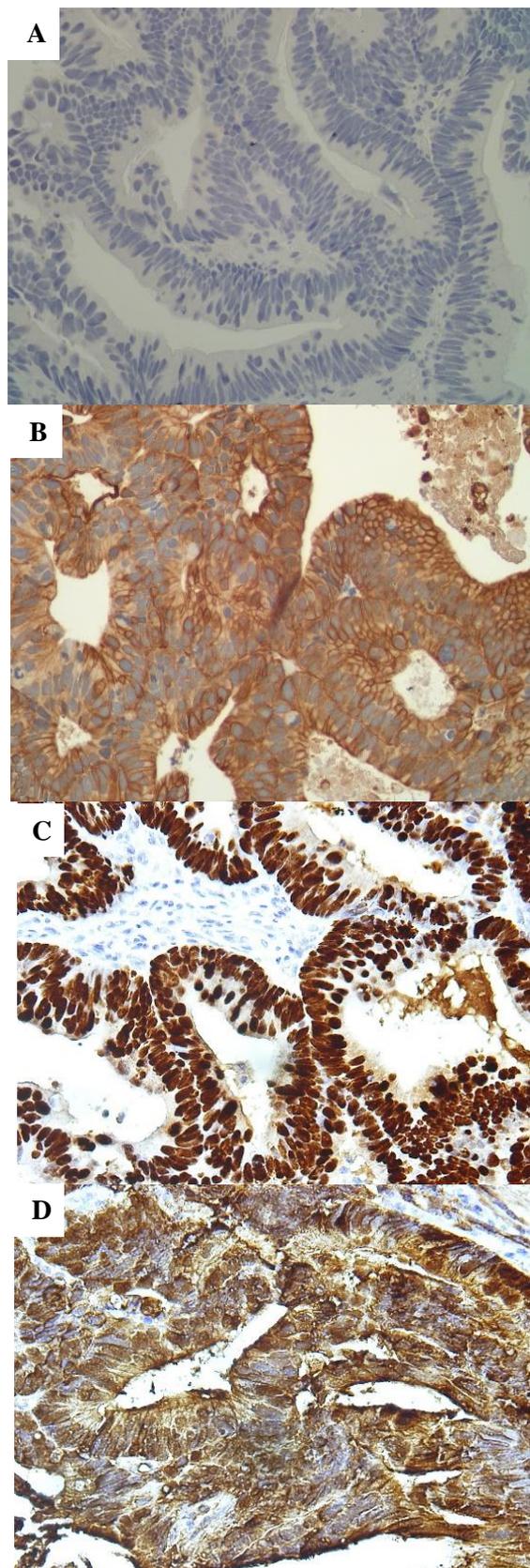
tampak proliferasi kelenjar menyerupai kelenjar kolorektal (tipe intestinal) yang irregular, dilapisi sel epitel kolumnar berlapis dengan inti atipik, mitosis dan nekrosis dalam lumen (Gambar 1). Sampel jaringan dari dasar reseksi bebas tumor. Secara histopatologi dilaporkan sebagai suatu adenokarsinoma pada kandung kemih, kemungkinan tumor primer atau sekunder belum dapat dipastikan.



GAMBAR 1. GAMBARAN MIKROSKOPIK MENUNJUKKAN KELENJAR TIPE INTESTINAL YANG IREGULAR (A), DILAPISI SEL EPITEL KOLUMNAR BERLAPIS DENGAN INTI ATIPIK, MITOSIS DAN NEKROSIS DALAM LUMEN (B) (HE, 100X DAN 400X).

Selanjutnya dilakukan pulasan imunohistokimia (IHK) untuk konfirmasi histopatologi. Sel tumor menunjukkan ekspresi negatif CK7, ekspresi positif CK20 (intensitas kuat, pada *cytoplasmic membranous*), CDX-2 (intensitas kuat, pada inti) dan β -catenin (intensitas kuat, pada *cytoplasmic membranous*) (Gambar 2).

Diagnosis akhir adalah adenokarsinoma primer tipe *enteric* pada kandung kemih. Pasien meninggal 10 bulan kemudian.



GAMBAR 2. PULASAN IHK PADA SEL TUMOR MENGEKSPRESIKAN CK7- (A), CK20+ (KUAT, CYTOPLASMIC MEMBRANOUS) (B), CDX-2+ (KUAT, INTI) (C), DAN B-CATENIN+ (KUAT, CYTOPLASMIC MEMBRANOUS) (D) (400x).

III. DISKUSI

Adenokarsinoma primer pada kandung kemih lebih sering ditemukan pada laki-laki, dengan perbandingan laki-laki dan perempuan 2,7:1. Kasus tersebut ditemukan pada usia dewasa dengan insiden puncak dekade ke-6.^{2,3,6} Penelitian Roy *et al.* tahun 2012 menemukan pada adenokarsinoma primer kandung kemih lebih banyak pada laki-laki (5:1) dan rentang usia 53-87 tahun (rata-rata 64,6 tahun).⁹ Penelitian kohort Eissa *et al.* tahun 2010 pada adenokarsinoma primer tipe *enteric* kandung kemih mendapatkan perbandingan pasien laki-laki dan perempuan 1,7:1 dengan usia 25-78 tahun (rata-rata 50,3 tahun).⁵ Kasus ini dilaporkan pada pasien dengan jenis kelamin perempuan usia 61 tahun oleh Hale *et al.* tahun 2013.¹⁰

Adenokarsinoma primer pada kandung kemih berkaitan dengan hematuria yang merupakan gejala paling sering ditemukan, tetapi beberapa pasien hanya menunjukkan gejala iritasi kandung kemih.³ Patogenesis adenokarsinoma kandung kemih belum sepenuhnya dipahami, beberapa faktor risiko telah dijelaskan. Hampir 90% tumor pada pasien ekstrofi kandung kemih adalah adenokarsinoma. Lebih dari 10% dari seluruh keganasan kandung kemih merupakan adenokarsinoma pada daerah endemik schistosomiasis. Faktor risiko lainnya seperti iritasi kronik, obstruksi, dan lipomatosis pelvik^{2,3} Pasien pada kasus ini mengalami hematuria dan disuria, tetapi tidak ada faktor risiko yang ditemukan.

Dua pertiga dari kasus adenokarsinoma primer kandung kemih tumbuh di dalam rongga, terutama pada dinding posterior dan area trigonum. Roy *et al.* tahun 2012 menemukan bahwa lokasi paling banyak

pada dinding posterior (66,7%) dan kemudian dinding anterior dekat area dome.⁹ Vasudevan *et al.* tahun 2017 juga menemukan lokasi tumor di dinding posterior, lateral dan trigonum.⁶ Lokasi tumor pada kasus ini sesuai kepustakaan yaitu dinding latero-posterior kandung kemih.

Adenokarsinoma primer kandung kemih secara luas diklasifikasikan sebagai adenokarsinoma *urachal* dan *non-urachal*. Adenokarsinoma *urachal* merupakan tumor yang tumbuh di dalam sisa *urachus* dari area dome kandung kemih.^{1,2} Walaupun kedua sub tipe tersebut memiliki gambaran histologi dan IHK yang sangat mirip, sub tipe *urachal* memiliki kriteria diagnostik spesifik.^{3,9} Beberapa kriteria diagnostik adenokarsinoma *urachal* telah diadaptasi dari usulan Gopalan *et al.* tahun 2009, yaitu (1) lokasi tumor di daerah dome atau dinding anterior kandung kemih, (2) pusat tumor pada dinding kandung kemih, (3) tidak ada perluasan *cystitis cystica* dan/atau *cystitis glandularis* di luar area dome atau dinding anterior, dan (4) tidak ada tumor primer diketahui di lokasi lain.^{2,8} Adanya sisa *urachus* yang berhubungan dengan tumor mendukung diagnosis, tetapi ketidakhadirannya tidak menghalangi asal *urachus*.² Diagnosis adenokarsinoma *urachal* adalah diagnosis eksklusif. Kemungkinan adenokarsinoma *non-urachal* primer dan sekunder harus disingkirkan.¹

Gambaran mikroskopik adenokarsinoma kandung kemih biasanya berdiferensiasi baik sampai sedang dan paling sering tipe *enteric*. Adenokarsinoma tipe *enteric* pada kandung kemih dibentuk oleh sel epitel kolumnar berlapis yang membentuk struktur kelenjar dengan berbagai derajat pleomorfik, inti di basal, vesikular, dan nukleoli nyata yang menyerupai adenokarsinoma kolorektal.^{2,3} Kami menemukan gambaran mikroskopik yang sama pada kasus ini. Vasudevan *et al.* tahun 2017 melaporkan 4 kasus adenokarsinoma primer kandung kemih

dengan tipe *enteric* dan *mucinous* masing-masing sebanyak 1 kasus serta tipe *signet ring* sebanyak 1 kasus.⁶

Diagnosis adenokarsinoma primer kandung kemih seharusnya dibuat hanya setelah menyingkirkan keterlibatan adenokarsinoma sekunder dari organ lain. Adenokarsinoma sekunder pada kandung kemih lebih sering ditemukan daripada adenokarsinoma primer dan biasanya tumbuh dari kolorektal, prostat, endometrium, serviks, dan lainnya. Sel tumor menyebar secara langsung ke organ sekitarnya atau melalui rute pembuluh darah dan limfe.³ Tidak ditemukan gejala dan kelainan dari pemeriksaan fisik pada saluran cerna dalam kasus ini.

Penanda IHK tidak berperan jika digunakan satu persatu, tetapi penanda panel IHK dapat memberikan pandangan yang berbeda.⁶ Gambaran IHK adenokarsinoma primer kandung kemih bervariasi dan biasanya menyerupai adenokarsinoma kolorektal. IHK memiliki keterbatasan dalam membedakan kedua entitas tersebut. Penelitian tentang peranan IHK dalam memastikan adenokarsinoma primer dengan adenokarsinoma sekunder pada kandung kemih, terutama dari kolorektal relatif masih terbatas jumlahnya.^{3,9} Kasus ini menggunakan penanda panel yaitu CK7, CK20, CDX-2, dan β -catenin.

Profil ekspresi CK7 dan CK20 telah digunakan dalam membedakan tumor dari lokasi yang berbeda. Tumor gastrointestinal, termasuk adenokarsinoma kolorektal, cenderung menunjukkan ekspresi CK7- dan CK20+. Sementara itu, profil pewarnaan untuk tumor epitel urotelium merupakan kebalikannya. Kebanyakan adenokarsinoma primer kandung kemih menunjukkan profil ekspresi CK7- dan CK20+ yang menyerupai adenokarsinoma kolorektal.¹ Roy *et al.* tahun 2012 menemukan ekspresi positif CK7 (33,3%) dan CK20 (100%) pada adenokarsinoma primer kandung kemih, menyerupai ekspresinya pada

adenokarsinoma kolorektal yaitu masing-masing 8,3% dan 100%.⁹ Eissa *et al.* tahun 2010 melaporkan ekspresi positif CK7 (17%) dan CK20 (90%). Berdasarkan penemuan ini, CK7 terbatas penggunaannya dalam membedakan adenokarsinoma primer dari sekunder pada kandung kemih atau metastasis adenokarsinoma kolorektal, sedangkan CK20 tidak dapat membedakan antara kedua tumor tersebut.⁵

Gen *Caudal-type homeobox transcription factor 2* (CDX-2) merupakan faktor transkripsi yang spesifik dan diekspresikan pada inti sel epitel pada gastrointestinal. CDX-2 berperan dalam proliferasi dan diferensiasi sel. Ekspresi positif CDX-2 digunakan sebagai penanda diagnostik dan prognostik untuk adenokarsinoma kolorektal, tetapi juga ditemukan pada berbagai keganasan lain seperti paru, ovarium, bilier, dan kandung kemih.¹¹

Penanda CDX-2 mungkin bisa menyesatkan karena juga mewarnai adenokarsinoma kandung kemih.¹ Roy *et al.* tahun 2012 melaporkan bahwa ekspresi CDX-2 sebanyak 83,3% pada adenokarsinoma kandung kemih dan 100% pada metastasis adenokarsinoma kolorektal, sedangkan kasus karsinoma *urothelial* tidak menunjukkan ekspresi CDX-2.⁹ Eissa *et al.* tahun 2010 menemukan ekspresi CDX-2 pada inti sebanyak 100% pada adenokarsinoma primer tipe *enteric* kandung kemih.⁵

β -catenin telah diidentifikasi sebagai protein membran yang berhubungan dengan interaksi antara sel dengan sel lainnya. Fungsi β -catenin diatur oleh jalur sinyal Wnt intraselular. Gangguan fungsi jalur sinyal tersebut menyebabkan lokalisasi abnormal dan akumulasi β -catenin pada inti sel. Sel epitel kolorektal normal tidak menunjukkan ekspresi pada inti atau sitoplasma, tetapi hanya di membran sel. Berbeda pada adenokarsinoma kolorektal yang menunjukkan ekspresi β -catenin terutama pada inti sel tumor.¹²

Peranan β -catenin dalam membedakan adenokarsinoma primer kandung kemih dengan metastasis adenokarsinoma kolorektal pertama kali dilaporkan oleh Wang *et al.* tahun 2001. Hasil penelitian dengan pulasan IHK menunjukkan tidak ada lokalisasi β -catenin pada inti sel tumor adenokarsinoma primer kandung kemih. Hasil ini berlawanan dengan mayoritas kasus adenokarsinoma sekunder dari kolorektal yang melibatkan kandung kemih. Oleh karena itu, β -catenin sangat membantu membedakan kedua jenis tumor tersebut. Tuna *et al.* menyatakan bahwa ekspresi β -catenin pada inti spesifik untuk adenokarsinoma kolorektal (81%), sedangkan adenokarsinoma primer kandung kemih menunjukkan ekspresi yang terbatas pada sitoplasma.¹

Roy *et al.* tahun 2012 menemukan bahwa semua kasus adenokarsinoma primer kandung kemih menunjukkan ekspresi β -catenin pada *cytoplasmic membranous* sel tumor, tetapi kasus metastasis adenokarsinoma kolorektal menunjukkan 75% ekspresinya pada inti dan *cytoplasmic membranous*.⁹ Penelitian Rao *et al.* tahun 2013 menemukan ekspresi β -catenin positif yang dominan (92%) pada *cytoplasmic membranous* dari adenokarsinoma primer kandung kemih.⁷ Penelitian sebelumnya mengindikasikan bahwa adanya gangguan pengaturan β -catenin dan penyimpangan yang signifikan pada karsinogenesis kolorektal, tetapi tidak berperan dalam patogenesis adenokarsinoma kandung kemih. β -catenin merupakan penanda yang paling sensitif dan spesifik untuk membedakan adenokarsinoma primer kandung kemih dengan metastasis adenokarsinoma kolorektal.⁷ Kasus ini mendapatkan ekspresi pada sel tumor dari penanda panel yang sesuai dengan berbagai kepustakaan yaitu CK7-, CK20+ pada *cytoplasmic membranous*, CDX-2+ pada inti, dan β -catenin+ pada *cytoplasmic membranous*.

Adenokarsinoma primer kandung kemih merupakan keganasan yang agresif, cenderung ditemukan pada stadium lanjut dan dihubungkan dengan kesintasan yang buruk. Secara umum, kesintasan pasien adenokarsinoma primer kandung kemih dalam 5 tahun dilaporkan sebanyak 40-50% kasus.^{2,9} Jika dibandingkan dengan kasus karsinoma sel transisional, adenokarsinoma primer tipe *enteric* kandung kemih menunjukkan perilaku tumor yang lebih agresif.⁵ Adenokarsinoma primer tipe *enteric* kandung kemih pada pasien ini menunjukkan tumor yang agresif, pasien meninggal setelah 10 bulan didiagnosis.

IV. KESIMPULAN

Adenokarsinoma primer tipe *enteric* kandung kemih secara histologi memiliki kemiripan dengan adenokarsinoma kolorektal. Sel tumor menunjukkan morfologi klasik *enteric* (intestinal), tetapi kemungkinan berasal dari *urachus* atau kolorektal dapat disingkirkan secara klinis pada kasus ini. Penanda panel IHK terdiri atas CK7, CK20, CDX-2, dan β -catenin memiliki peran penting dalam membedakan adenokarsinoma primer kandung kemih dengan metastasis adenokarsinoma kolorektal.

DAFTAR PUSTAKA

- [1]. Adenokarsinoma M. Adenocarcinoma of the Urinary Bladder. *J Urol Surg.* 2018;5(4):233-238. doi:10.4274/jus.2244
- [2]. Humphrey PA, Epstein JI, Netto GJ. Tumours of the prostate. In: Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, eds. *WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs.* 4th ed. IARC Press; 2016:138-161.
- [3]. Dadhania V, Czerniak B, Guo CC. Adenocarcinoma of the urinary bladder. *Am J Clin Exp Urol.* 2015;3(2):51-63.
- [4]. Zhong M, Gersbach E, Rohan SM, Yang XJ. Primary Adenocarcinoma of the Urinary Bladder. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(March). doi:10.5858/arpa.2012-0076-RA
- [5]. Eissa SS, Block N, Khaled HM, Shoman SH, Nassiri M, Nadji M. Primary enteric-type adenocarcinomas of the urinary bladder are

- histogenetically analogous to colorectal carcinomas : Immunohistochemical evaluation of 109 cases. *J Adv Res.* 2010;151-156. doi:10.1016/j.jare.2010.03.006
- [6]. Vasudevan G, Bishnu A, Singh BMK, Nayak MD, Jain P. Bladder adenocarcinoma: A persisting diagnostic dilemma. *J Clin Diagnostic Res.* 2017;11(3):ER01-ER04. doi:10.7860/JCDR/2017/24590.9536
- [7]. Rao Q, Williamson SR, Lopez-Beltran A, et al. Distinguishing primary adenocarcinoma of the urinary bladder from secondary involvement by colorectal adenocarcinoma: Extended immunohistochemical profiles emphasizing novel markers. *Mod Pathol.* 2013;26(5):725-732. doi:10.1038/modpathol.2012.229
- [8]. Palla Garcia J, Sampaio R, Peixoto C. Urachal Tumor: A Case Report of an Extremely Rare Carcinoma. *Case Rep Pathol.* 2017;2017(Figure 1):1-5. doi:10.1155/2017/1942595
- [9]. Roy S, Smith MA, Cieply KM, Acquafondata MB, Parwani A V. Primary bladder adenocarcinoma versus metastatic colorectal adenocarcinoma: a persisting diagnostic challenge. *Diagn Pathol.* 2012:1-9.
- [10]. Hale CS, Huang H, Melamed J, et al. Urethral adenocarcinoma associated with intestinal-type metaplasia, case report and literature review. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(8):1665-1670.
- [11]. Choi HB, Pyo JS, Son S, Kim K, Kang G. Diagnostic and Prognostic Roles of CDX2 Immunohistochemical Expression in Colorectal Cancers. *Diagnostics.* 2022;12(3):1-11. doi:10.3390/diagnostics12030757
- [12]. Bhattacharya I, Barman N, Maiti M, Sarkar R. Assessment of beta-catenin expression by immunohistochemistry in colorectal neoplasms and its role as an additional prognostic marker in colorectal adenocarcinoma. *Med Pharm Reports.* 2019;92(3):246-252. doi:10.15386/mpr-1218