



FAKTOR RISIKO PAPARAN ESTROGEN PADA BERBAGAI GRADE ENDOMETRIOID CARCINOMA

RISK FACTORS FOR ESTROGEN EXPOSURE IN VARIOUS GRADES OF ENDOMETRIOID CARINOMA

 Ma'rifatu Ulfa Hidayati¹, Pungky Mulawardhana², Nila Kurniasari³

¹Program Studi Pendidikan Bidan Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga Surabaya Indonesia

²Departemen Ilmu Kebidanan dan Kandungan Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga Surabaya Indonesia

³Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga Surabaya Indonesia

Alamat Korespondensi:

Kampus A, Jl.Mayjen Prof Dr.Moestopo 47 Surabaya, Indonesia (60131)

Email : drnilakurniasari@gmail.com

Abstrak

Latar Belakang : Insiden kanker endometrium di Asia Tenggara cenderung rendah, tetapi diperkirakan 41 % muncul kasus baru. Angka kejadian kanker endometrium di RSUD Dr.Soetomo mengalami peningkatan setiap tahun. Pada tahun 2016 terdapat 119 kasus baru kanker endometrium dan tahun 2017 terdapat 160 kasus. 75%-80% kanker endometrium merupakan jenis *endometrioid carcinoma*. Faktor risiko paparan estrogen (*early menarche*, nulipara, dan obesitas) menjadi faktor risiko terjadinya kanker endometrium. Prognosis kanker endometrium bergantung pada berbagai *grade* tumor. Penelitian ini bertujuan mengetahui perbedaan faktor risiko paparan estrogen pada berbagai *grade* kanker endometrium tipe I (*endometrioid carcinoma*) di Poli Onkologi Satu Atap RSUD Dr.Soetomo Surabaya. **Metode :** jenis penelitian ini yaitu analitik observasional dengan desain *cross-sectional*. Total sampel adalah 40 yang diambil berdasarkan data rekam medis mulai Januari – Desember 2018. Variabel penelitian yaitu usia *menarche*, paritas, *body mass index* (BMI), dan *grade* kanker endometrium. Analisis data menggunakan uji *chi-square*. **Hasil :** hasil penelitian menunjukkan 52% pasien termasuk *grade* 1-2, terdapat 95% pasien dengan *menarche* berada pada rentang usia 12-14 tahun, jumlah paritas 1-2 sebanyak 62,5% pasien dan 52% pasien dengan BMI kategori *underweight*-normal. Hasil uji berdasarkan *early menarche* tidak menunjukkan perbedaan bermakna antara *grade* 1-2 dan *grade* 3 pada *endometrioid carcinoma* ($p= 0,168$). Demikian juga dengan paritas pada berbagai *grade* kanker endometrium tipe I (*endometrioid carcinoma*) tidak ada perbedaan bermakna ($p= 0,220$) dan BMI juga tidak ada perbedaan bermakna ($p= 0,987$). **Kesimpulan :** faktor risiko paparan estrogen yang meliputi *menarche*, paritas, obesitas tidak memberikan perbedaan signifikan terhadap *grade endometrioid carcinoma*.

Kata Kunci : *endometrioid carcinoma, menarche, paritas, body mass index*

Abstract

Background: Incidence endometrial cancer in Southeast Asia it is estimated that 41% of new cases emerge. The incidence of endometrial cancer in Dr. Soetomo General Hospital has increased every year. In 2016 there were 119 new cases of endometrial cancer and in 2017 there were 160 cases. 75%-80% is type I endometrial cancer (*endometrioid carcinoma*). Risk factors for estrogen exposure (*early menarche, parity, obesity*) are risk factors for endometrial cancer. The prognosis of endometrial cancer depends on the grade. This study aims to determine differences in risk factors for estrogen exposure in various grades of type I endometrial cancer (*endometrioid carcinoma*) in the Poli Onkologi Satu Atap Dr. Soetomo General Hospital Surabaya. **Methods:** the research method was analytic observational with *cross-sectional design*.



Sample size of 40 medical records was taken by total sampling technique. Research variables include age of menarche, parity, BMI, and grade of endometrial cancer. The instrument used was a data collection sheet and medical records. Data analysis using chi-square test. **Results:** The results showed 52% patients were grade 1-2, there were 95% of menarche patients in the age range of 12-14 years, 62.5% patients had parity of 1-2 and 52% patients, BMI was underweight-normal category. Test results based on early menarche did not show significant differences between grades 1-2 and grade 3 in endometrioid carcinoma ($p = 0.168$). Likewise, parity in various grades of endometrial cancer type I (endometrioid carcinoma) there was no significant difference ($p = 0.220$) and BMI also no significant difference ($p = 0.987$). **Conclusions:** risk factors for estrogen exposure which include menarche, parity, obesity do not make a significant differences to the grades of endometrioid carcinoma.

Keywords: endometrioid carcinoma, menarche, parity, Body Mass Index

PENDAHULUAN

Di Asia tingkat insiden cenderung rendah akan tetapi diperkirakan sekitar 41% muncul kasus baru dan 45% terjadi kematian akibat kanker (American Cancer Society, 2019). Kanker endometrium terjadi pada perempuan *post-menopause* dengan usia rata-rata 60 tahun dan jarang terjadi pada perempuan usia 45 tahun. Etiologi kanker endometrium masih belum jelas. Paparan estrogen diduga menjadi salah satu faktor penyebabnya. Beberapa faktor risiko terkait paparan estrogen antara lain *early menarche*, *late menopause*, infertilitas, nuliparitas, obesitas dan penggunaan terapi *unopposed estrogen* jangka panjang (Ali, 2014; Dossus *et al.*, 2010). Pada kondisi tersebut kadar estrogen kumulatif cukup tinggi sehingga membuat lingkungan yang baik untuk pertumbuhan sel kanker. 75%-80% kanker endometrium merupakan jenis *endometrioid carcinoma*. *Endometrioid carcinoma* merupakan jenis sangat berkaitan pada paparan estrogen (*hiperestrogenism*) dan hampir 90% mengekspresikan estrogen reseptor (Brooks, *et.al* 2019). Prognosis pasien kanker endometrium bergantung pada *grade* saat diagnosis. *Grade* merupakan salah satu cara untuk mengukur keseriusan dan kemiripan sel tumor dengan sel normal dimana sangat mempengaruhi perjalanan penyakit pasien kanker endometrium (American Society Of Clinical Oncology, 2019; Brooks, *et.al*, 2019).

Insiden kanker endometrium di RSUD Dr. Soetomo sejak tahun 2015 jumlah kasus baru 99 ,pada tahun 2016 terdapat 119 kasus baru, padatahun 2017 160 kasus baru kanker endometrium. Data menunjukkan peningkatan jumlah kasus baru. Penelitian yang akan dilakukan bertujuan untuk mengetahui perbedaan usia *menarche*, paritas, *body mass index* pada berbagai *grade* kanker endometrium tipe I (*endometrioid carcinoma*).



METODE

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif. Jenis penelitian analitik observasional dengan desain *cross-sectional*. Teknik pengambilan sampel *non probability sampling* dengan *total sampling*, dari 128 kasus kanker endometrium pada Januari - Desember 2018, didapatkan 45 responden dengan *endometrioid carcinoma*, dan 40 responden yang memiliki data rekam medis lengkap yang telah memenuhi kriteria inklusi. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah *menarche*, paritas dan *body mass index*, variabel terikat yaitu *grade* kanker endometrium tipe I (*endometrioid carcinoma*). Analisis data menggunakan uji *pearson chi-square* dengan aplikasi SPSS 24. Penelitian telah dinyatakan laik etik oleh Komite Etik RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada tanggal 10 September 2019.

Menarche adalah usia saat pertama kali menstruasi. Kategori *menarche* dibagi menjadi 2 yaitu < 12 tahun dan 12-14 tahun. Paritas adalah jumlah kelahiran yang pernah dialami pasien, baik lahir mati maupun hidup, kategori paritas dibagi menjadi 2 yaitu jumlah kelahiran 0-2 dan jumlah kelahiran >2. Obesitas diukur berdasarkan *Body Mass Index* (BMI), dimana BMI adalah ukuran yang menunjukkan status gizi orang dewasa. Kategori BMI dibagi menjadi 2 yaitu kategori *underweight* - BB normal dan Pre Obesitas - Obesitas kelas III. Sedangkan *grade* merupakan karsinoma endometrioid dinilai oleh struktur dan memiliki pertumbuhan solid mencapai $\leq 5\%$ dianggap *grade* 1, 6-50% *grade* 2, > 50% *grade* 3. Kategori *grade* dibagi menjadi 2 yaitu kelompok *grade* 1 - 2 dan kelompok *grade* 3.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Responden

Tabel 1 Distribusi frekuensi karakteristik responden kanker endometrium tipe I (*endometrioid carcinoma*) di POSA RSUD Dr. Soetomo Surabaya

No	Karakteristik	Jumlah (n)	Persentase (%)	Total (%)
1.	Usia			
	< 45	5	12,5	12,5
	45-59	26	65	77,5
	>60	9	22,5	100
2.	Status menikah			
	0-2 Kali	36	90	90
	>2 Kali	4	10	100
3.	Status menopause			
	Belum menopause	18	45	12,5
	Menopause	22	55	100
4.	Stadium			
	I	13	32,5	32,5
	II	10	25	57,5
	III	17	42,5	100
5.	Menarche			
	< 12	2	5	5
	12-14	38	95	100
	>14	0	0	100
6.	Paritas			
	0-2	25	62,5	62,5
	>2	15	37,5	100
7.	Body Mass Index			
	<i>Underweight</i> – Normal	21	52,5	52,5
	Pre obesitas – Obesitas kelas III	19	47,5	100
8.	Grade			
	1-2	21	52,5	52,5
	3	19	47,5	100

Gambaran umum responden kanker endometrium tipe I (*endometrioid carcinoma*) berdasarkan usia, status menikah, status menopause, dan stadium. Berdasarkan tabel 1 pada kolom karakteristik dapat diketahui bahwa responden terbanyak berada pada rentang usia 45-59 tahun yang sebanyak 65%, usia termuda responden dalam penelitian ini yaitu 26 tahun sedangkan usia tertua yaitu 70 tahun. Responden dengan status menikah 0-2 kali sebanyak 90%, 55% telah mengalami menopause dan 42% terdiagnosis stadium III, 95 % responden mengalami usia *menarche* pada rentang usia 12-14 tahun, jumlah paritas 0-2 sebanyak 62,5% responden, 52% pasien dengan BMI kategori *underweight*-normal, dan responden dengan *grade* 1-2 berjumlah 52,5%.

Perbedaan usia *menarche* pada *grade* pasien kanker endometrium tipe I (*endometrioid carcinoma*) di POSA RSUD Dr.Soetomo Surabaya

Tabel 2 Perbedaan usia *menarche* pada berbagai *grade* kanker endometrium tipe I (*endometrioid carcinoma*) di POSA RSUD Dr.Soetomo

No	Menarche	Grade				Total		P value
		1-2		3		n	%	
		N	%	N	%			
1	< 12	2	100	0	0	2	100	0,168
2	12-14	19	50	19	50	38	100	
TOTAL		21	52,5%	19	47,5%	40	100	

Berdasarkan tabel 2 dapat diketahui bahwa dari 40 responden yang usia *menarche* < 12 tahun dan *grade* 1-2 terdapat 2 (100%) responden sedangkan usia *menarche* 12-14 tahun dan *grade* 1-2 ataupun *grade* 3 masing-masing sejumlah 19 responden (50%). Hasil uji statistik *chi-square* didapatkan nilai *p value* 0,168 (> 0,05) yang bermakna tidak ada perbedaan usia *menarche* dengan tingkat *grade* kanker endometrium tipe I (*endometrioid carcinoma*).

Perbedaan paritas pada *grade* pasien kanker endometrium tipe I (*endometrioid carcinoma*) di POSA RSUD Dr.Soetomo Surabaya

Tabel 3 Perbedaan paritas pada berbagai *grade* kanker endometrium tipe I (*endometrioid carcinoma*) di POSA RSUD Dr.Soetomo

No	Paritas	Grade				Total		P value
		1-2		3		N	%	
		n	%	N	%			
1	0-2	15	60	10	40	25	100	0,220
2	>2	6	40	9	60	15	100	
TOTAL		21	100	19	100	40		

Berdasarkan tabel 3 dapat disimpulkan bahwa responden terbanyak yaitu yang memiliki jumlah anak 1-2 dengan *grade* 1-2 sejumlah 15 (60%) sedangkan responden paritas >2 dengan *grade* 3 sejumlah 9 (60%). Hasil uji statistik *chi-square* didapatkan nilai *p value* 0,220 (> 0,05) yang bermakna tidak ada perbedaan jumlah anak dengan tingkat *grade* kanker endometrium tipe I (*endometrioid carcinoma*).

Perbedaan BMI pada *grade* pasien kanker endometrium tipe I (*endometrioid carcinoma*) di POSA RSUD Dr.Soetomo Surabaya

Tabel 4. Perbedaan *Body Mass Index* (BMI) pada berbagai *grade* kanker endometrium tipe I (*endometrioid carcinoma*) di POSA RSUD Dr.Soetomo

No	BMI		Grade				Total		P value
			1-2		3		n	%	
			N	%	N	%			
1	Underweight Normal	+	11	52,4	10	47,6	21	100	0,987
2	Pre-Obesitas Obesitas kelas III	s/d	10	52,6	9	47,9	19	100	
TOTAL			21	52,5	19	47,5	40	100	

Berdasarkan tabel 4 dapat disimpulkan bahwa responden dengan BMI Pre-Obesitas s/d Obesitas kelas III dengan *grade* 1-2 berjumlah 10 (52,6%) sedangkan dengan *grade* 3 berjumlah 9 (47,9%). Hasil uji statistik *chi-square* didapatkan nilai *p value* 0,987 (> 0,05) yang bermakna tidak ada perbedaan BMI dengan tingkat *grade* kanker endometrium tipe I (*endometrioid carcinoma*).

Perbedaan usia *menarche* pada *grade* kanker endometrium tipe I (*endometrioid carcinoma*)

Berdasarkan hasil analisis data penelitian yang menggunakan uji statistik *chi-square* didapatkan *p value* 0,168 (> 0,05) yang bermakna tidak ada perbedaan usia *menarche* pada berbagai *grade* kanker endometrium tipe I (*endometrioid carcinoma*). Penyebab kanker endometrium sendiri belum diketahui pasti, penyebab yang telah ada yaitu melalui pendekatan faktor risiko dan merupakan multifaktorial, salah satunya *early menarche*. *early menarche* memiliki peranan dalam pertumbuhan dan perkembangan kanker endometrium pada wanita. Pada wanita yang mengalami *late menarche* risiko kanker endometrium berkurang sebanyak 32%. Beberapa studi menghasilkan kesepakatan yaitu setiap 2 tahun *menarche* yang tertunda mengurangi risiko kanker endometrium sebanyak 4%. Keterkaitan *early menarche* dengan risiko kanker endometrium yaitu dengan pendekatan hipotesis “*unnopposed estrogen*”. Hipotesis ini merujuk pada paparan estrogen yang lebih tinggi sehingga menyebabkan peningkatan aktivitas mitosis, replikasi DNA dan mutasi somatic sel endometrium yang dapat bertransformasi menjadi keganasan (Dossus, et.al., 2010; Tong, Wang & Ma, 2015). Pada data penelitian ini responden yang mengalami *early menarche* hanya 2 (5%).

Kriteria *grade* menurut struktur tumor dibagi menjadi 3 antara lain *grade* 1 memiliki komponen solid <5%, *grade* 2 komponen solid 6%-50% sedangkan *grade* 3



komponen solid >50% dan bersifat lebih agresif atau ganas (Kurman, *et.al*, 2014). Peningkatan *grade* kanker endometrium tipe I (*endometrioid carcinoma*) sangat dipengaruhi faktor biomolekuler yaitu adanya perubahan genetik atau tumorigenesis yang terdiri dari menghilangkan gen penekan tumor PTEN, ketidakstabilan mikrosatelit, mutasi proto-onkogen *K-ras*, dan perubahan gen *B-catenin* (Buhtoiarova, Brenner & Singh, 2016). *Endometrioid carcinoma grade 3* menyerupai kanker endometrium tipe II dengan *grade* tinggi, akan tetapi memiliki kesamaan molekul dengan *grade 1* dan *2* pada kanker endometrium tipe I (*endometrioid carcinoma*) (Alvarez, *et.al*, 2012). Kejadian tumpang tindih ini berkaitan secara klinis pada perubahan molekul dan stadium *endometrioid carcinoma*. Pasien dengan tumor menunjukkan gen *missmatch repair* (MLH1/MSH2) atau overekspresi *cyclin D1* yang termasuk dalam tumor stadium rendah, sedangkan pasien dengan p53, p16 atau overekspresi Her-2 termasuk dalam tumor stadium tinggi. Ahli patologi menyatakan bahwa *endometrioid carcinoma* dan *serous carcinoma* memiliki karakteristik morfologi dan molekul campuran, gabungan, dan hibrid. Studi terbaru menjelaskan bahwa dalam *mixed carcinoma* komponen serosa yang berkembang merupakan akibat dari perkembangan *endometrioid carcinoma* yang sudah ada sebelumnya karena tumor ini mempertahankan struktur khas *endometrioid carcinoma* (Buhtoiarova, Brenner & Singh, 2016). Hasil penelitian ini merupakan salah satu faktor yang menjelaskan perubahan *grade* *endometrioid carcinoma* utamanya berkaitan dengan faktor molekul. Oleh karena itu, pada penelitian ini ditemukan tidak ada perbedaan usia *menarche* pada berbagai *grade* kanker endometrium tipe I (*endometrioid carcinoma*) dan belum ada penelitian sebelumnya yang secara spesifik menyatakan perbedaan usia *menarche* pada tingkat *grade* kanker endometrium tingkat I (*endometrioid carcinoma*).

Perbedaan paritas pada berbagai *grade* kanker endometrium tipe I (*endometrioid carcinoma*)

Berdasarkan hasil analisis data penelitian yang menggunakan uji statistik *chi-square* didapatkan *p value* 0,220 (> 0,05) yang bermakna tidak ada perbedaan paritas pada berbagai *grade* kanker endometrium tipe I (*endometrioid carcinoma*). Beberapa faktor telah diidentifikasi menyebabkan kanker endometrium, salah satunya nulipara. Wanita nulipara memiliki faktor risiko 2-3 kali lipat terjadi kanker endometrium. Hal ini juga merujuk pada hipotesis “*unopposed estrogen*” yang muncul pada keadaan nulipara. Sebuah studi menyatakan bahwa selama kehamilan terjadi perubahan hormonal secara

luas dan seimbang. Selama kehamilan, peningkatan kadar hormon progesteron mengubah keseimbangan hormon yang bergeser kearah lebih banyak progesteron untuk melawan kadar estrogen. Dengan demikian wanita yang pernah mengalami kehamilan penuh atau *full term pregnancy* (FTP) memiliki risiko rendah terjadi kanker endometrium. Jumlah kehamilan dan persalinan semakin banyak memiliki efek proteksi pada perkembangan kanker endometrium (Reis dan Kizilkaya, 2009; Ali, 2014;).

Faktor lain yang dapat menyebabkan kanker endometrium yaitu obesitas, diabetes melitus, diet dan olahraga, riwayat keluarga dengan kanker kolorektal, paparan terhadap senyawa lingkungan dan nutrisi dengan kemampuan memnagnggu endokrin. Obesitas berisiko 40% atau 2-3 kali lipat untuk berkembang menjadi kanker enometrium. Sebuah penelitian epidemiologi menyatakan bahwa aktivitas fisik memiliki risiko lebih rendah terjadi kanker endometrium sebesar 20% - 40% (Constantine, *et.al*, 2019). Wanita dengan garis keturunan pertama dengan riwayat keluarga kanker endometrium atau kanker kolorektal memiliki risiko lebih tinggi terjadi perkembangan kanker enometrium yaitu 17% (Win, Reece & Ryan, 2015). Senyawa lingkungan yang menyebabkan peningkatan risiko kanker endometrium antara lain Polychlorinated Biphenyls (PCBs), Bisphenol A (BPA), Dioxin, Cadmium. PCBs merupakan senyawa yang sering digunakan dalam bidang industri mulai dari resin plastik hingga kertas fotokopi tanpa karbon, akumulasi PCBs akan disimpan pada jaringan payudara dan organ reproduktif. BPA merupakan senyawa yang sering digunakan pada produksi tempat makanan dan minuman sehingga BPA mencemari makanan, minuman, perlengkapan mandi, dengan mudah tertelan dan diserap oleh tubuh. Dioxin diketahui mempengaruhi sistem reproduksi karena kemampuannya mengubah kadar hormon. Keterkaitan antara dioxin dengan endometriosis telah dilaporkan dan adenomiosis berkaitan dengan peningkatan kanker endometrium sebesar 4-5 kali lipat. Cadmium termasuk golongan logam berat, sumber utama paparan cadmium yaitu rokok dan konsumsi makanan yang tercemar cadmium. Akumulasi senyawa cadmium akan disimpan pada organ reproduktif dan menyebabkan penyakit estrogen-dependen salah satunya kanker endomterium (Mallozzi, *et.al*, 2017).

Pada penelitian ini menyatakan tidak ada perbedaan paritas pada tingkat *grade* kanker endometrium tipe I (*endometrioid carcinoma*). Belum ada penelitian sebelumnya yang menyatakan perbedaan paritas pada tingkat *grade* kanker endometrium tipe I (*endometrioid carcinoma*).



Perbedaan *Body Mass Index* pada berbagai *grade* kanker endometrium tipe I (*endometrioid carcinoma*)

Berdasarkan hasil analisis data penelitian yang menggunakan uji statistik *chi-square* didapatkan *p value* 0,987 ($> 0,05$) yang bermakna tidak ada perbedaan BMI pada berbagai *grade* kanker endometrium tipe I (*endometrioid carcinoma*). Pembahasan mengenai BMI dengan tingkat *grade* kanker endometrium belum pernah dilakukan. Penyebab kanker endometrium sendiri belum diketahui pasti, penyebab yang telah ada yaitu melalui pendekatan faktor risiko dan merupakan multifaktorial, berikut beberapa penelitian lain yang berkaitan dengan kanker endometrium.

Menurut sebuah penelitian obesitas berisiko 2-20 kali lipat terjadi kanker endometrium. Sebagian faktor risiko kanker endometrium berkaitan dengan tingginya kadar estrogen dalam tubuh. Konsentrasi estrogen pada jaringan adiposa menyediakan lingkungan ideal untuk metastase jaringan endometrium (Gao, *et.al*, 2018). Obesitas merupakan salah satu faktor risiko kanker endometrium tetapi pada penelitian ini ditemukan tidak ada perbedaan pada *grade* kanker endometrium tipe I (*endometrioid carcinoma*). Sebuah studi menyatakan tentang teori sindrom metabolisme yang berkaitan dengan risiko kanker endometrium.

Sindrom metabolisme memiliki peranan penting dalam terjadinya kanker endometrium. Sindrom metabolisme ditandai adanya trias sindrom antara lain obesitas, tekanan darah tinggi, gula darah tinggi, serum trigliserida tinggi dan serum HDL rendah. Sebuah studi meta analisis menyatakan bahwa sindrom metabolisme berkaitan dengan risiko kanker endometrium pada wanita (RR: 1,89). Meskipun, mekanisme pasti yang terjadi dan perkembangan kanker endometrium belum jelas. Interaksi dinamis antara sel dan *microenvironment* memainkan peranan penting dalam regulasi pertumbuhan jaringan normal dan sel kanker. Mekanisme yang mungkin adalah sebagai berikut pasien obesitas sering disertai dengan resistensi insulin (hiperinsulinemia), metabolisme lemak abnormal (leptin, gangguan adiponektin), hiperglikemia, dan inflamasi kronis (Yang & Wang, 2019).

Pada penelitian ini tidak ditemukan perbedaan BMI pada tingkat *grade* kanker endometrium tipe I (*endometrioid carcinoma*). Meskipun banyak penelitian menyatakan bahwa obesitas memiliki peranan penting dalam pertumbuhan dan perkembangan kanker

endometrium namun belum ada yang menyatakan terhadap tingkat *grade* kanker endometrium.

KESIMPULAN DAN SARAN

Tidak terdapat perbedaan secara signifikan antara usia *menarche*, paritas, *body mass index* pada *grade* kanker endometrium tipe I (*endometrioid carcinoma*) di POSA RSUD Dr. Soetomo. Diduga perubahan *grade endometrioid carcinoma* utamanya berkaitan dengan faktor molekuler, oleh karena itu penelitian lanjutan diperlukan untuk menggunakan mekanisme tersebut. Penyebab kanker endometrium sendiri belum diketahui pasti namun melalui pendekatan faktor risiko yang multifaktorial.

DAFTAR PUSTAKA

- American cancer Society. (2019). *Key Statistic for Endometrial Cancer*. [Online]. Cancer.org : <https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/about/key-statistics.html> [15 April 2019].
- Alvarez T, Miller E, Duska L, et al. (2012). *Molecular profile of grade 3 endometrioid endometrial carcinoma: is it a type I or type II endometrial carcinoma*. *Am J Surg Pathol*. Vol.36. hlm753-761.
- Buhtoiarova, T.N., Brenner, C.A., Singh, M. (2016). *Endometrial Carcinoma: Role of Current and Emerging Biomarkers in Resolving Persistent Clinical Dilemmas*. *Am J Clin Pathol*. Vol.145:8-21.
- Brooks, et.al. (2019). *Current Recommendation and Recent Progress in Endometrial Cancer*. *CA Cancer J Clin*. Vol.69. hlm 258-279.
- Chen, Q., Tong, M., Guo, F., Lau, S., & Zhao, M. (2015). *Parity Correlates with the Timing of Developing Endometrial Cancer, But Not Subtype of Endometrial Cancer*. *Journal of Cancer*. Vol.6 (11). Hlm. 1087-1092.
- Constantine, G.D., Kessler, Grant., Graham, Shelli., dan Goldstein, S.R. (2019). *Increased Incidence of Endometrial Cancer Following The Womens's Health Initiative: An Assessment of Risk Factors*. *Journal of Womens's Health*. Vol 28:2. hlm 237-243.
- Dossus, L., Allen, N., Kaaks, R., Bakken, K., Lund, E., Tjonneland, A., Schu, M. (2010). *Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*. 451, 442-451.
- Gao, Y., Dal, X., Lee, A.C., Wise, M.R., Shen, F., Chen, Q. (2018). *Body Mass Index is Negatively Associated with Endometrial Cancer Stage, Regardless of Subtype and Menopausal Status*. Vol.9(24). hlm.4756-4761.
- Gong, T.T., Wang, Y.L., & Ma, X.X. (2015). *Age at Menarche and Endometrial Cancer Risk: A Dose-Response Metaanalysis of Prospective Studies*. *Scientific Report*. Vol.5:14051.
- Kurman, J.Robert., Carcangiu, M.Luisa., Herrington, C.Simon., Young, Robert.H.,(ed). (2014). *WHO classification of tumours of female reproductive organs 4th edition*. Lyon: IARC. hlm.126-127.



- Mallozi, M., Leone, C., Manurita, F., Bellati, F., & Caserta, D. (2017). *Endocrine Disrupting Chemicals and Endometrial Cancer: An Overview of Recent Laboratory Evidence and Epidemiological Studies*. Vol.34:334.
- Reis, N., & Kizilkaya, N. (2009). *European Journal of Oncology Nursing Risk factors for endometrial cancer in Turkish women : Results from a hospital-based case – control study*. *European Journal of Oncology Nursing*, 13(2), 122–127.
- Tayebi. *et al.* (2016). *Pattern of Menarche Age (Normal, Early and Late) and Its Relationship With Some Demographic In Girls And Their Parents*. *International Journal Adolescence Medical Health*
- Wernli, K.J., *et.al.* (2008). *Occupational Risk Factors for Endometrial Cancer Among Textile Workers in Shanghai, China*. *Am J Ind Med*. Vol. 51(9). hlm.673-679
- Win, A.K., Reece, J.C., Ryan, S. (2015). *Family History and Risk of Endometrial Cancer : A Systematic review and Meta-analysis*. *American College of Obstretician ad Gynecologies*. Vol.125.hlm.89-98.
- Yang, Xiao dan Wang, Jianliu. (2019). *The Role of Metabolic Syndrom in Endometrial Cancer : A Review*. *Frontiers in Oncology*. Vol.9:744.
- Yoshida, Hiroyuki., Broaddus, Russell., Cheng, Wenjun., Xie, SuSu., dan Naora, Honami. (2006). *Deregulation of the HOXA10 Homeobox Gene in Endometrial Carcinoma: Role in Epithelial-Mesenchymal Transition*. *Cancer Res* 66: (2): 889-897.