

Analisis Ekspresi Maspin dan Bcl-2 pada Berbagai Derajat Invasi Adenokarsinoma Kolorektal

Erlina, Willy Sandhika

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga
RSUD Dr. Soetomo
Surabaya

ABSTRAK

Latar Belakang

Kanker kolorektal merupakan salah satu kanker terbanyak di dunia. Prognosis tergantung stadium dan invasi tumor. Apoptosis berperan dalam karsinogenesis kanker kolorektal. Bcl-2 dan maspin berperan pada proses apoptosis. Peningkatan apoptosis oleh maspin diduga melibatkan bcl-2. Tujuan penelitian ini untuk menganalisis perbedaan antara ekspresi maspin dan bcl-2 pada proses invasi dan metastasis adenokarsinoma kolorektal dan mengetahui peran kedua protein ini.

Metode

Penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel penelitian adalah blok parafin adenokarsinoma kolorektal di Departemen Patologi Anatomi RSUD Dr Soetomo Surabaya selama Januari-Desember 2014. Dua puluh tujuh sampel terdiri atas empat kelompok, yaitu modifikasi dukes B1, B2, C1, C2 dan dilakukan pemeriksaan imunohistokimia dengan antibodi maspin dan bcl-2. Perbedaan ekspresi maspin dan bcl-2 dianalisis menggunakan uji Kruskal-Wallis, sedangkan korelasi antara maspin dan bcl-2 dianalisis menggunakan uji Spearman.

Hasil

Analisis statistik ekspresi bcl-2 antara stadium invasi dan metastasis menunjukkan perbedaan bermakna. Analisis statistik ekspresi maspin antara stadium invasi dan metastasis menunjukkan perbedaan tidak bermakna. Analisis korelasi antara ekspresi bcl-2 dan maspin menunjukkan perbedaan tidak bermakna.

Kesimpulan

Ekspresi bcl-2 dapat digunakan untuk menunjukkan adanya invasi dan metastasis pada adenokarsinoma kolorektal.

Kata kunci: adenokarsinoma kolorektal, bcl-2, maspin.

ABSTRACT

Background

Colorectal cancer is one of the most common cancer in the world. Prognosis depends on the stage and invasion of tumor. Apoptosis plays a role in colorectal carcinogenesis. Bcl-2 and maspin play a role in apoptosis. Increased apoptosis by maspin is thought to involve the expression of bcl-2. The purpose of this study was to analyze the difference between maspin and bcl-2 expression in colorectal adenocarcinoma and determine the role of these proteins in the process of invasion and metastasis.

Methods

Study design is cross sectional. The samples were paraffin blocks colorectal adenocarcinoma in the Department of Pathology anatomy Dr Soetomo Hospital during January-December 2014. Twenty-seven samples consisted of four groups, modification dukes B1, B2, C1, C2 and immunohistochemical examination with maspin and bcl-2 antibody. Differences maspin expression and bcl-2 were analyzed by Kruskal Wallis statistical test, whereas the correlation between maspin and bcl-2 were tested with Spearman test

Results

Statistical analysis of the expression of bcl-2 between stages of invasion and metastasis showed significant differences. Statistical analysis of maspin expression between stage invasion and metastasis showed a nonsignificant difference. Analysis of the correlation between the expression of bcl-2 and maspin showed a nonsignificant difference.

Conclusion

Bcl-2 expression could be used to showed invasion and metastases on colorectal adenocarcinoma.

Key words: bcl-2, colorectal adenocarcinoma, maspin.

PENDAHULUAN

Kanker kolorektal adalah salah satu dari kanker yang terbanyak, menduduki peringkat keempat pada laki-laki dan peringkat ketiga pada wanita. Kanker ini dialami baik oleh laki-laki maupun wanita dengan perbandingan 1,2:1. Prognosisnya tergantung dari klinis dan parameter histopatologi. Stadium dari tumor, disamping tipe dari histologis dan grade dari tumor telah digunakan untuk memprediksi prognosis dan sebagai acuan dalam pendekatan pemberian terapi.¹

Karsinogenesis kanker kolorektal terjadi karena adanya akumulasi dari perubahan molekular gen yang menyebabkan ketidakseimbangan antara pertumbuhan sel, diferensiasi sel dan apoptosis. Agresivitas kanker kolorektal dipengaruhi oleh apoptosis. Pada penelitian sebelumnya melaporkan apoptosis index menurun pada tumor kolorektal dengan derajat diferensiasi yang buruk, invasif dan metastasis. Bcl-2 adalah onkogen yang berperan dalam regulasi apoptosis. Bcl-2 melindungi sel dari kematian yang disebabkan oleh berbagai macam jejas atau injuri. Penelitian terdahulu melaporkan ekspresi bcl-2 secara statistik berhubungan dengan derajat diferensiasi tumor dan stadium tumor kolorektal. Namun ekspresi bcl-2 pada suatu keganasan dan hubungannya dengan prognosis masih diperdebatkan.²⁻⁴

Protein lain yang berperan dalam proses apoptosis adalah maspin. Maspin merupakan gen penekan tumor, merupakan anggota dari keluarga *serpin protease inhibitor* (serpin) dan berlokasi di kromosom 18q21.3-q23, yaitu suatu tempat yang sering mengalami kehilangan heterozigot pada karsinoma kolorektal. Maspin telah dikenal sebagai gen penekan tumor, menghambat motilitas pergerakan sel, invasi dan metastase. Maspin juga dapat meningkatkan sensitivitas sel pada proses apoptosis dan menghambat proses angiogenesis.^{5,6}

Terdapat keragaman hasil penelitian yang berhubungan dengan aktivitas maspin. Maspin pada beberapa kasus diketahui berhubungan dengan prognosis yang baik pada tumor mamma dan prostat. Hal ini dibuktikan dengan hilangnya ekspresi maspin pada tumor mamma yang invasif dan agresif. Di lain pihak ekspresi maspin dapat meningkatkan invasi dan metastasis. Korelasi antara ekspresi maspin dan prognosis yang buruk pernah dilaporkan pada kanker pankreas, ovarium, thyroid, kandung

kemih dan paru. Penelitian sebelumnya telah membuktikan adanya korelasi positif antara maspin dan apoptosis pada tumor lambung dan kolon.⁷⁻¹⁰

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis peran maspin dan bcl-2 berdasarkan derajat invansi dari sel kanker pada adenokarsinoma kolorektal menurut stadium modifikasi dukes (MAC, Modified Astler-Coller). Penelitian ini akan menilai ekspresi maspin dan Bcl-2 dan hubungannya serta perannya sebagai faktor prognosis pada karsinoma kolorektal dengan menggunakan metode imunohistokimia.

METODE PENELITIAN

Rancangan penelitian yang digunakan merupakan observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Populasi dan sampel penelitian adalah blok parafin yang telah didiagnosis sebagai adenokarsinoma kolorektal yang tersimpan di Instalasi Patologi Anatomi RSUD Dr. Soetomo periode 1 Januari-31 Desember 2014, didapatkan 27 sampel terdiri atas 6 kasus adenokarsinoma kolorektal derajat invasi *modified dukes* (MAC) B1, 7 kasus MAC B2, 6 kasus C1 dan 8 kasus MAC C2. Dilakukan pulasan dengan antibodi maspin dan Bcl-2.

Ekspresi protein maspin diperiksa secara imunohistokimia (IHK) dengan antibodi monoklonal maspin dari Thermo dengan dilusi 1:25 dan antibodi monoklonal bcl-2 dari novocastra dengan perbandingan dilusi 1:50. Ekspresi maspin dan bcl-2 dikatakan positif jika terpulas pada sitoplasma. Kemudian dihitung secara visual dengan mikroskop cahaya binokuler pembesaran 100x, 400x dan dilakukan penilaian terhadap 100 sel pada area *hot spot* kemudian nilai dinyatakan berdasarkan persentase jumlah sel tumor yang tercat positif.

Data yang terkumpul dianalisis dengan SPSS. Untuk menganalisis perbedaan ekspresi maspin dan bcl-2 pada masing-masing derajat invasi AKK digunakan uji statistik Kruksl Wallis dengan nilai p bermakna jika $p < 0,05$. Sedangkan hubungan nbtara maspin dan bcl-2 diuji dengan menggunakan uji statistik Sperman ($p < 0,05$).

HASIL

Pada penelitian ini diperoleh data usia yang paling muda adalah 26 tahun sedangkan yang paling tua berusia 71 tahun dengan rerata usia penderita $52,11 \pm 11,26$ tahun. Dilakukan penge-

lompokan usia menjadi 5 kelompok dengan rentang 10 tahun. Usia penderita adenokarsinoma kolorektal paling banyak berada pada rentang 41-50 tahun yaitu sebanyak 29,6%. Data jenis kelamin yang paling banyak adalah laki-laki sebanyak 16 orang (59,3%) dan perempuan sebanyak 11 orang atau 40,7%. (Tabel 1).

Tabel 1. Tabel karakteristik penderita

Karakteristik	Kategori	Frekuensi	%
Usia	≤30 tahun	1	3,7
	31-40 tahun	4	14,8
	41-50 tahun	8	29,6
	51-60 tahun	6	22,2
	>60 tahun	8	29,6
Jenis kelamin	Laki-laki	19	63,3
	Perempuan	11	36,7

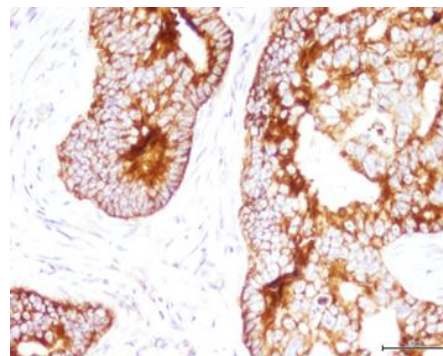
Tabel 2. Tabel karakteristik tumor.

Karakteristik	Kategori	Frekuensi	%
Lokasi tumor	Rectum	13	48,1
	Colon	8	29,6
	Sigmoid	3	11,1
	Rectosigmoid	3	11,1
Derajat diferensiasi	Baik	19	70,4
	Sedang	7	25,9
	Buruk	1	3,3
Invasi	B1	6	22,2
	B2	7	25,9
	C1	6	22,2
	C2	8	29,6

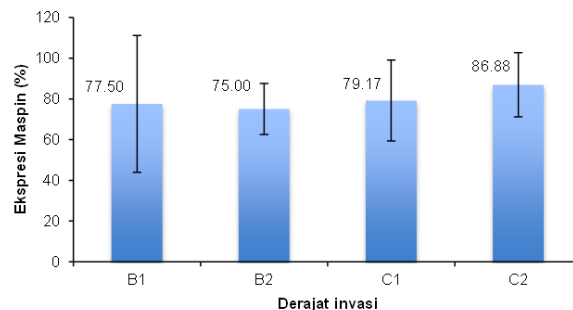
Pada Tabel 2 menunjukkan karakteristik tumor. Lokasi tumor terbanyak adalah daerah rectum, sebanyak 13 penderita (48,1%) diikuti oleh tumor pada colon sebanyak 8 pasien atau sekitar 29,6%. Sedangkan untuk derajat diferensiasi yang paling banyak adalah tumor dengan derajat diferensiasi baik yaitu sebanyak 19 (70,4%), dan diikuti oleh tumor dengan derajat diferensiasi sedang sebanyak 25,9%. Pada penelitian ini sampel terdiri dari derajat invasi modified Duke's B1 dan C1 masing-masing sebanyak 6 kasus (22,2%). Sedangkan MAC B2 sebanyak 7 kasus (25,9%) dan kelompok MAC C2 sebanyak 8 kasus (29,6%).

Ekspresi maspin

Rerata ekspresi Maspin pada semua subyek yang diteliti adalah 80,00%±20,48%, dengan terendah 10% dan tertinggi 95%.



Gambar 1. Tampak tumor terpulas positif maspin pada 95 % sel tumor. Tampak stromal terpulas negatif sebagai kontrol internal. Pembesaran 200x.



Gambar 2. Distribusi ekspresi maspin pada adenokarsinoma kolorektal invasi B1, B2, C1 dan C2.

Dari gambar di atas, didapatkan rerata ekspresi maspin pada adenokarsinoma kolorektal dengan derajat invasi B1 adalah 77,50%, derajat invasi B2 adalah 75,00%, derajat invasi C1 adalah 79,17% sedangkan derajat invasi C2 didapatkan ekspresi maspin dengan rerata 86,88%.

Tabel 3. Ekspresi Maspin menurut derajat invasi (stadium modifikasi Dukes).

Derajat invasi	n	Ekspresi Maspin (%)				P
		Mean	SD	Min	Maks	
B1	6	77,50	33,58	10	95	0,352
B2	7	75,00	12,58	60	95	
C1	6	79,17	19,85	50	95	
C2	8	86,88	15,80	50	95	

Kemudian dilakukan uji statistik untuk melihat perbedaan ekspresi maspin pada masing-masing kelompok dengan menggunakan uji Kruskal-Wallis (Tabel 3).

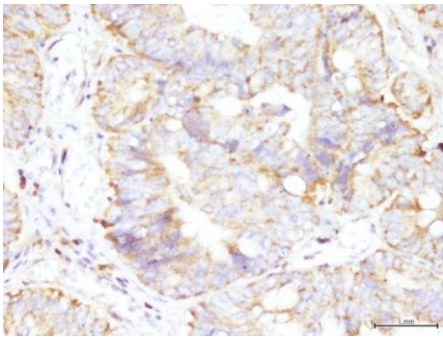
Tabel 4. Ekspresi maspin menurut derajat invasi MAC B dan C.

Derajat invasi	n	Ekspresi maspin (%)				p
		Mean	SD	Min	Maks	
B	13	76,15	23,47	10	95	0,271
C	14	83,57	17,37	50	95	

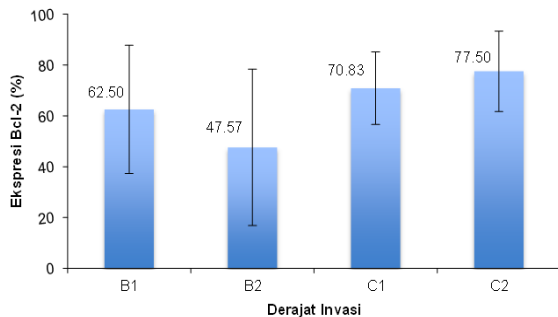
Hasil uji berdasarkan Kruskal-Wallis didapatkan $p=0,352$ yang menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan ekspresi maspin pada masing-masing derajat invasi B1, B2, C1 maupun C2 ($p>0,05$). Jika kemudian derajat invasi dibagi menjadi 2 kelompok yaitu derajat invasi B dan C, didapatkan nilai $p=0,271$ ($p>0,05$).

Ekspresi Bcl-2

Pada penelitian ini didapatkan rerata ekspresi Bcl-2 pada semua subyek yang diteliti adalah $64,93\% \pm 24,21\%$, terendah 3% dan tertinggi 90%.



Gambar 3. Ekspresi bcl-2 positif pada sel tumor. Inti sel tumor dan stromal terpus negatif (kontrol internal negatif). Sel limfoid terpus positif (kontrol internal positif); pembesaran 400x.



Gambar 4. Distribusi ekspresi bcl-2 pada adenokarsinoma kolorektal invasi B1, B2, C1 dan C2

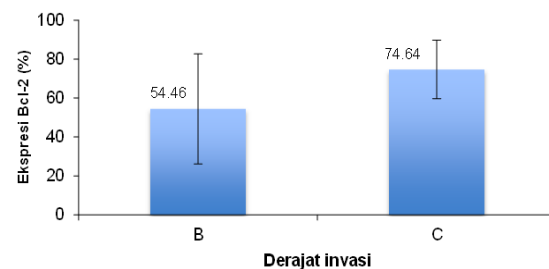
Dari grafik di atas, didapatkan rerata ekspresi bcl-2 pada adenokarsinoma kolorektal dengan

derajat invasi B1 adalah 62,50%, derajat invasi B2 adalah 47,57%, derajat invasi C1 adalah 70,83% sedangkan pada derajat invasi C2 didapatkan peningkatan ekspresi bcl-2 dengan rerata 77,50%. Kemudian dilakukan uji statistik untuk melihat perbedaan ekspresi bcl-2 pada masing-masing kelompok dengan menggunakan uji Kruskal-Wallis (Tabel 5).

Tabel 5. Ekspresi Bcl-2 menurut derajat invasi (stadium modifikasi Dukes).

Derajat invasi	n	Ekspresi Bcl-2 (%)				p
		Mean	SD	Min	Maks	
B1	6	62,50	25,25	20	90	0,145
B2	7	47,57	30,74	3	80	
C1	6	70,83	14,29	50	90	
C2	8	77,50	15,81	50	90	

Berdasarkan hasil uji statistik Kruskal-Wallis antara ekspresi bcl-2 dan derajat invasi adenokarsinoma kolorektal didapatkan $p=0,145$ yang menunjukkan tidak adanya perbedaan ekspresi bcl-2 pada masing-masing derajat invasi B1, B2, C1 maupun C2 ($p>0,05$). Kemudian sampel dikelompokkan lagi menjadi 2 sampel yaitu kelompok adenokarsinoma kolorektal dengan derajat invasi MAC B dan C untuk melihat perbedaan ekspresi bcl-2 pada masing-masing kelompok. Tujuannya adalah untuk melihat perbedaan ekspresi bcl-2 pada kelompok tanpa metastasis ke KGB dan kelompok dengan metastasis KGB.



Gambar 5 Didapatkan rerata bcl-2 pada kelompok derajat invasi MAC B adalah 54,46% sedangkan pada kelompok MAC C sebesar 74,64%.

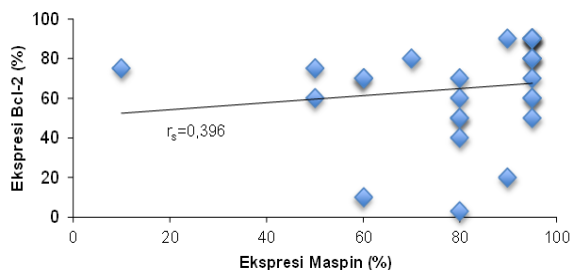
Tabel 6. Ekspresi bcl-2 menurut derajat invasi MAC B dan C.

Derajat invasi	n	Ekspresi Bcl-2 (%)				p
		Mean	SD	Min	Maks	
B	13	54,46	28,25	3	90	0,050*
C	14	74,64	15,00	50	90	

Hasil ini kemudian diuji statistik dengan uji Kruskal-Wallis dan didapatkan nilai $p=0,05$ yang berarti ada perbedaan yang signifikan antara ekspresi bcl-2 dengan kejadian metastasis ke KGB regional (antara derajat invasi MAC B dan C). Semakin besar ekspresi protein bcl-2 maka semakin meningkat stadium MAC dan angka kejadian metastasis ke KGB regional (Tabel 6).

Hubungan antara ekspresi maspin dan bcl-2 pada adenokarsinoma kolorektal

Hubungan antara ekspresi maspin dan bcl-2 pada adenokarsinoma kolorektal diuji secara statistik dengan uji korelasi Spearman didapatkan gambar sebagai berikut:



Gambar 5. *Scattered plot* hasil pemeriksaan ekspresi maspin dan bcl-2 pada adenokarsinoma kolorektal. Tampak adanya korelasi antara ekspresi maspin dan bcl-2 pada adenokarsinoma kolorektal (garis hitam).

Analisis data dengan korelasi Spearman didapatkan $r_s=0,396$ dan $p=0,041$ ($p<0,05$). Hasil analisis tersebut menunjukkan adanya hubungan antara ekspresi maspin dan bcl-2. Semakin tinggi ekspresi maspin maka semakin tinggi ekspresi bcl-2, begitu juga sebaliknya.

DISKUSI

Karsinoma kolorektal termasuk salah satu kanker terbanyak di dunia dan menduduki peringkat keempat pada laki-laki dan peringkat ketiga pada wanita. Tipe histologis adenokarsinoma dipilih karena merupakan tipe histologis terbanyak dari karsinoma kolorektal yaitu lebih dari 90%. Pemilihan variabel invasi karena faktor sejauh mana invasi tumor atau stadium merupakan faktor prognosis yang paling kuat saat ini untuk karsinoma kolorektal.¹¹

Usia penderita paling banyak didapatkan pada rentang usia 41-50 tahun yaitu sebanyak 29,6%. Hal ini sejalan dengan pene-

litian sebelumnya menyatakan tumor ini banyak didapatkan pada usia di atas 40 tahun. Namun, kanker ini ditemui pada usia yang lebih muda, yaitu pada orang-orang yang mempunyai predisposisi atau faktor resiko genetik maupun kondisi tertentu seperti penyakit inflamasi usus kronik. Jenis kelamin yang paling banyak adalah laki-laki sebanyak 16 orang atau 59,3% sedangkan perempuan sebanyak 11 orang (40,7%). Sebenarnya tidak ada perbedaan yang signifikan antara jenis kelamin laki-laki dan perempuan¹¹

Data lokasi tumor yang didapatkan pada penelitian ini paling banyak berada di rektum yaitu sebanyak 13 kasus (48,1%) diikuti oleh colon sebanyak 8 kasus (29,6%). Hal ini berbeda dengan penelitian terdahulu yang menunjukkan kolon merupakan tempat predileksi terbanyak untuk karsinoma ini. Sedangkan data untuk derajat diferensiasi tumor yang paling banyak adalah tumor dengan derajat diferensiasi baik yaitu sebanyak 19 (70,4%) dan diikuti oleh tumor dengan derajat diferensiasi sedang sebanyak 25,9%. Hasil ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan derajat diferensiasi terbanyak adalah tumor dengan derajat diferensiasi baik.^{3,5}

Hasil pulasan dengan antibodi maspin pada penelitian ini menunjukkan persentase rerata ekspresi maspin pada semua subyek yang diteliti adalah $80,00\pm 20,48\%$, dengan terendah 10% dan tertinggi 95%. Terdapat peningkatan persentase ekspresi maspin pada stadium modified Dukes yang semakin jauh. Hasil uji statistik dengan menggunakan uji Kruskal-Wallis didapatkan $p=0,352$ ($p>0,05$) menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan ekspresi maspin pada masing-masing kelompok derajat invasi.

Hasil ini sejalan dengan penelitian terdahulu, yang melaporkan tidak ada perbedaan yang signifikan antara ekspresi maspin dengan derajat invasi maupun derajat diferensiasi tumor kolorektal. Seperti diketahui sebelumnya maspin merupakan anggota serpin (serin protease inhibitor) yang merupakan suatu inhibitor protease yang dikenal dapat menghambat proses protolitik melalui kemampuan dalam membentuk kompleks protease-inhibitor protease yang akan menghambat proses invasi, progresivitas dan metastasis dari suatu tumor.^{7,9,12}

Hasil rerata maspin meningkat, ini

sejalan dengan penelitian terdahulu yang menyebutkan bahwa ekspresi maspin secara signifikan berhubungan dengan kedalaman invasi, klasifikasi Duke's yang lebih tinggi dan derajat diferensiasi tumor.^{5,8}

Hasil yang tidak signifikan ini dapat disebabkan oleh beberapa sebab, yaitu tergantung pada organ yang diteliti, tipe dari antibodi yang digunakan, metode dari penelitian yang digunakan, maupun latar belakang genetik penderita yang berbeda. Pada penelitian ini perbedaan hasil diduga karena menggunakan metode pemeriksaan imunohistokimia (IHK) antibodi monoklonal maspin, yang diduga dapat mendeteksi ekspresi protein maspin, namun ternyata kurang spesifik. Penelitian terdahulu menyatakan IHK dapat mendeteksi ekspresi protein maspin, namun tidak dapat membedakan antara ekspresi *wild type* maspin dan ekspresi maspin yang telah mengalami mutasi atau perubahan epigenetik.¹³

Seperti diketahui sebelumnya gen penekan tumor maspin dapat mengalami delesi, mutasi titik, perubahan epigenetik maupun ekspresi yang berlebihan selama proses karsinogenesis. Penelitian terdahulu menggunakan kombinasi PCR dan sequencing maspin membuktikan bahwa *wild type* maspin secara efektif dapat memacu apoptosis dan menurunkan tumorigenesis, sedangkan maspin yang telah mengalami mutasi berhubungan dengan penurunan apoptosis *in vitro* dan menaikkan tumorigenesis *in vivo*. Hal tersebut diduga oleh peneliti terdahulu yang melaporkan terdapat 89% mutasi maspin yang terekspresi pada tumor gaster.¹³

Mutasi maspin dapat terjadi karena mutasi titik yaitu penggantian C oleh T pada asam amino 176 sehingga Pro 176 berubah menjadi Ser 176. Sel dengan Pro 176 (*wild type maspin*) menunjukkan peningkatan apoptosis dan penurunan besar tumor, sedangkan sel dengan Ser 176 (mutant maspin) menunjukkan peningkatan formasi tumor. Hal ini menunjukkan penggantian P176S akan menghasilkan protein ini kehilangan fungsi sebagai gen penekan tumor, menurunkan apoptosis dan meningkatkan agresifitas tumor. Selain itu mutasi maspin juga dapat terjadi karena delesi pada domain RCL dan mutasi pada G-helix.¹³⁻¹⁵

Hasil pulasan dengan antibodi bcl-2 menunjukkan persentase rerata ekspresi Bcl-2 pada semua subyek yang diteliti adalah

64,93%±24,21%, terendah 3% dan tertinggi 90%. Sedangkan hasil rerata ekspresi bcl-2 dengan derajat invasi B1 adalah 62,50%, derajat invasi B2 adalah 47,57%, derajat invasi C1 adalah 70,50% sedangkan pada derajat invasi C2 didapatkan peningkatan ekspresi bcl-2 dengan rerata 77,50%.¹⁵

Pada uji statistik dengan dua kelompok yaitu kelompok adenokarsinoma kolorektal derajat invasi MAC B dan C didapatkan hasil uji yang signifikan antara kedua kelompok dengan nilai p 0,05. Hal ini berarti ada perbedaan ekspresi bcl-2 yang signifikan antara kelompok tumor dengan derajat invasi MAC B dan C. Semakin tinggi ekspresi bcl-2 maka semakin tinggi stadium modified dukes (MAC).^{13,14}

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa ekspresi bcl-2 berhubungan secara signifikan dengan derajat diferensiasi dan invasi atau stadium pada kanker kolorektal. Semakin tinggi ekspresi bcl-2 semakin tinggi derajat invasi dan stadium dukes.³

Hubungan antara ekspresi maspin dan bcl-2 pada adenokarsinoma kolorektal diuji secara statistik dengan uji korelasi Spearman dan didapatkan nilai $p=0,041$ ($p<0,05$). Hasil analisis tersebut menunjukkan adanya hubungan bermakna antara ekspresi maspin dan bcl-2, artinya semakin tinggi ekspresi maspin maka semakin tinggi ekspresi bcl-2, dan sebaliknya. Sementara koefisien korelasi (r_s)=0,396, artinya adalah korelasi positif antara maspin dan bcl 2 ini rendah, karena ada faktor lain yang dapat mempengaruhi ekspresi maspin terhadap bcl-2 maupun sebaliknya.

Penelitian terdahulu menyatakan bahwa gen maspin dapat mengalami perubahan epigenetik maupun mutasi, yang dapat terjadi pada asam amino maspin, RSL dan G-helix maspin, yang mengakibatkan fungsi gen menghilang, sehingga peran dan hubungan maspin dan keluarga protein bcl-2 terpengaruh, yang akhirnya menjadikan maspin sebagai protein yang berhubungan dengan sifat sel tumor yang agresif yang akhirnya dibuktikan dengan semakin jauhnya derajat invasi sel tumor pada karsinoma kolorektal.¹⁴ Koefisien korelasi yang rendah ($r=0,396$) dapat dijelaskan karena peran bcl-2 sebagai regulator apoptosis dipengaruhi oleh aktivitas gen yang lain, misalnya p53 dan anggota keluarga bcl-2 lainnya (bax).¹⁴

Penemuan ini menawarkan temuan baru

dalam proses patogenesis kanker kolorektal. Identifikasi mekanisme patogenesis kanker kolorektal dapat membantu untuk merancang pendekatan yang lebih baik untuk intervensi terapi berbasis maspin dan bcl-2 dalam melawan kanker.¹⁴

KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan ada peningkatan ekspresi bcl-2 pada stadium C dibandingkan B, sehingga menunjukkan peran bcl-2 pada agresivitas tumor ini. Tidak ada perbedaan yang signifikan ekspresi maspin pada berbagai derajat invasi. Terdapat korelasi signifikan antara ekspresi bcl-2 dan maspin pada derajat invasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tsamandas AC, Kardamakis D, Petsas T, Zolota V, Vassiliou V, Matatsoris TH, *et al.* Bcl-2, Bax and p53 expression in rectal adenocarcinoma. Correlation with classic pathologic prognostic factor and patients outcome. *In Vivo. Int J Exp Clin Pathophysiol Drug Res.* 2007; 21: 113-8.
2. Koorstra JJ, de Jong S, Hollema H, de Vries EGE, Kleibeuker JH. Changes in apoptosis during the development of colorectal cancer: A systematic review of the literature. *Critical Rev Oncol/Hematol.* 2005; 45: 37-53.
3. Hegazy A, Daoud SA, Ibrahim WS, El-Atrebi K, Saker M, Abdel-Wahab N. Role of Ki-67, p53 and Bcl-2 in advanced colorectal carcinoma (Histopathological and Immunohisto-chemical Study). *Acad J Cancer Res.* 2014; 7: 168-72.
4. Hector S, Prehn JHM, Apoptosis signaling proteins as prognostic biomarkers in colorectal cancer: A review. *Biochem Biophys Acta.* 2009; 1795: 117-29.
5. Umekita Y, Souda M, Yoshida H. Expression of maspin in colorectal cancer. *in vivo. Int J Exp Clin Pathophysiol Drug Res.* 2006; 20: 797-800.
6. Bailey CM, Khalkhali-Ellis Z, Seftor EA, Hendrix MJC. Biological function of maspin. *J Cell Physiol.* 2006; 209: 617-24.
7. Zheng H, Tsuneyama K, Cheng C, Takahashi H, Cui Z, Murai Y, *et al.* Maspin expression was involved in colorectal adenoma-adenocarcinoma sequence and liver metastasis of tumors. *Anticancer Res.* 2007; 27: 259-66.
8. Berardi R, Morgese F, Onofri A, Mazzanti P, Pistelli M, Ballatore Z, *et al.* Role of maspin in cancer. *Clin Translat Med.* 2013; 2: 8.
9. Guillen JLC, Gasca TG, Labra AB. Protease Inhibitor as Anticancer Agent. 2010. *New approaches in treatment of cancer: 2010;* pp.91-124
10. Ishino A, Ohike N, Nagasaki K, Kitayama T, Katou K, Morohoshi T. Tumor Suppressor Gene Maspin Induces Apoptosis in Stomach and Colon Cancer. *Showa Univ J Med Sci.* 2007; 19: 189-94.
11. Hamilton SR, Bosman FT, Boffetta P, Ilyas M, Morreau H, Carcinoma of the colon and rectum. *World Health Organization Classification of Tumour of the digestive system.* Lyon: IARC; 2010.
12. Bailey CM, Khalkhali-Ellis Z, Seftor EA, Hendrix MJC, Biological Function of Maspin. *J Cell Physiol.* 2006; 209: 617-24.
13. Jang HL, Nam E, Lee KH, Yeom S, Son HJ, Park C. Maspin polymorphism associated with apoptosis susceptibility and *in vivo* tumorigenesis. *Int J Mol Med.* 2008; 22: 333-8.
14. Latha K, Zhang W, Cella N, Shi HY, Zhang M. Maspin mediates increased tumor cell apoptosis upon induction of the mitochondrial permeability transition. *Mol Cell Biol.* 2005; 25: 1737-48.
15. Ravenhill L, Wagstaff L, Edwards DR, Ellis V, Bass R. G-helix of maspin mediates effects on cell migration and adhesion. *J Biol Chem.* 2010; 285: 36285-92.
16. Wong RSY. Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment. *Wong J Exp Clin Cancer Res.* 2011; 30: 87.1-14.