

Peran Imunoekspresi Bcl-2 pada Derajat Histopatologik dan Kedalaman Invasi Miometrium pada Karsinoma Endometrium Tipe I

Linna Chandra, Salmiah Agus, Pelsi Sulaini

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas Padang

ABSTRAK

Latar belakang

Derajat keganasan dan kedalaman invasi pada karsinoma endometrium merupakan faktor penting dalam menentukan prognosis dan stadium. Saat ini, telah banyak ditemukan penelitian molekuler yang berhubungan dengan karsinogenesis karsinoma endometrium, antara lain Bcl₂ yang merupakan protoonkogen yang menghambat kematian sel terprogram (apoptosis). Peranan Bcl-2 terhadap karsinogenesis karsinoma endometrium belum jelas. Overekspresi Bcl-2 memainkan peranan penting pada karsinogenesis dan progresifitas karsinoma endometrium.

Metode

Penelitian ini menggunakan metode analitik observasional dengan desain *cross sectional comparative* terhadap 42 spesimen hasil operasi histerektomi total di Laboratorium Patologi Anatomi Sumatera Barat periode 2011-2014. Pemeriksaan ulang preparat HE dilakukan untuk menilai jenis histologik, derajat keganasan, dan kedalaman invasi. Ekspresi Bcl-2 dinilai dari pulasan imunohistokimia menggunakan antibodi monoklonal. Hasilnya dibandingkan dengan derajat keganasan dan kedalaman invasi. Hubungan antara ekspresi Bcl-2 dengan derajat keganasan dan kedalaman invasi dianalisa menggunakan uji *chi-square* dan dilanjutkan dengan uji Mann Withney.

Hasil

Berdasarkan perhitungan sampel didapat sampel sebanyak 42, terdiri atas 14 sampel derajat 1, 19 sampel derajat 2, 9 sampel derajat 3, 6 sampel invasi <½ ketebalan miometrium, dan 36 sampel invasi ≥½ ketebalan miometrium. Ekspresi Bcl₂ positif pada sitoplasma sebanyak 28 kasus (66,7%). Analisa statistik tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi Bcl₂ dengan berbagai derajat keganasan dan kedalaman invasi pada karsinoma endometrium.

Kesimpulan

Imunoekspresi Bcl-2 menunjukkan hubungan tidak bermakna dengan derajat histopatologik dan kedalaman invasi miometrium pada karsinoma endometrium.

Kata kunci: Bcl-2, derajat keganasan, karsinoma endometrium, kedalaman invasi.

ABSTRACT

Background

Histological grade and depth of myometrial invasion in endometrial carcinoma are critical factors in determining the prognosis and staging. Currently there has been found the molecular changes associated with carcinogenesis, among other B-cell lymphoma 2 (Bcl-2) which is a protooncogene that inhibit programmed cell death (apoptosis), its role in the carcinogenesis of endometrial carcinoma is unclear. Overexpression of Bcl-2 may play an important role in carcinogenesis and progression of endometrial carcinoma malignancy.

Methods

This study uses observational analytic with cross sectional design was performed in 42 sample resection of a total hysterectomy in Anatomic Pathology Laboratory in West Sumatera 2011-2014 period. Review of the specimen was performed to determine histological type, histological grade, and depth of myometrial invasion. Bcl-2 expression of monoclonal antibodies analyzed using immunohistochemical staining. The results were compared with histological grade and depth of myometrial invasion. The association between Bcl-2 expression with histological grade and depth of myometrial invasion were analysed using the chi-square test and Mann Whitney test was used whenever necessary.

Results

The results of sample calculations, obtained 42 sample consisting of 14 samples with grade 1, 19 samples with grade 2, 9 samples with grade 3, 6 samples with invasion <½ the thickness of the myometrium, and 36 samples with invasion ≥½ the thickness of the myometrium. Bcl-2 expression was positive in 28 cases (66.7%). Statistical analysis showed Bcl-2 expression was not significantly associated with varying grades of histological and depth of myometrial invasion.

Conclusion

Immunoexpression Bcl-2 showed insignificant relation with histopathological grades and depth of myometrial invasion.

Key words: Bcl-2, histological grade, invasion, Ca endometrium.

PENDAHULUAN

Karsinoma endometrium adalah tumor epitel ganas primer, biasanya dengan diferensiasi kelenjar, yang berpotensi menginvasi ke dalam miometrium dan menyebar ke lokasi yang jauh.¹

Karsinoma endometrium merupakan keganasan primer yang paling sering terjadi pada saluran genitalia wanita, yaitu kelima paling sering pada wanita di seluruh dunia setelah payudara, kolorektal, paru, serviks uteri, (dan keempat belas paling sering dari seluruh kanker).²

Angka kejadian karsinoma endometrium cenderung meningkat setiap tahunnya, di Indonesia, menempati urutan ke 9 pada tahun 2006 dan menjadi urutan ke-7 pada tahun 2008. Di Sumatera Barat karsinoma endometrium didiagnosis sebanyak 326 kasus pada tahun 2006 dan meningkat menjadi 469 kasus didiagnosis pada tahun 2009.³ Risiko kanker endometrium meningkat dengan bertambahnya usia, sebagian besar penyakit ini didiagnosis *postmenopause*. Angka kejadian berdasarkan kelompok usia meningkat tajam dari usia sekitar 40 tahun ke kelompok usia 70-74 tahun sebagai usia puncak kejadian kanker endometrium dan kemudian menurun terus setelah usia tersebut.⁴

Hormon steroid pada wanita mempunyai peranan penting pada regulasi dan diferensiasi endometrium. Ketidakseimbangan antara peningkatan estrogen sebagai stimulator proliferasi sel dan defisiensi progesteron yang mendiferensiasikan sel endometrium menyebabkan proses apoptosis terganggu dan memicu proliferasi sel endometrium serta mempengaruhi peranan *growth factor* untuk memicu aktivitas mitosis. Sejak ditemukannya reseptor estrogen α dan β yang juga terdapat pada sel endometrium, dikemukakan bahwa mekanisme sinyal pada reseptor estrogen berhubungan dengan mitokondria dan membran plasma. Pada dua bagian sel ini juga terdapat mekanisme aktivasi proses apoptosis. Aktivasi reseptor estrogen terjadi melalui 3 jalur yaitu melalui genomik DNA yang mengkode gen, non genomik melalui aktivasi *second messenger*, serta aktivasi mitokondria. *Cross-talk* antara genomik dan jalur *second messenger* mempunyai peranan dalam mengatur proliferasi sel dan inhibisi apoptosis dengan mengaktifasi gen anti-apoptosis terutama *B Cell Lymphoma-2* (Bcl-2) pada mitokondria dan inhibisi gen pro-apoptosis.⁵

Ketidakeimbangan antara proliferasi dan apoptosis pada endometrium menghasilkan suatu gambaran hiperplasia. Gambaran hiperplasia endometrium terjadi akibat adanya perubahan rasio antara kelenjar dan stroma dengan belum adanya suatu gambaran sel yang atipik. Gambaran hiperplasia ini ditentukan oleh aktivitas proliferasi sel kelenjar endometrium, pada hiperplasi didapat kemampuan mitosis yang lebih tinggi dibandingkan aktivitas apoptosisnya. Apabila terdapat mutasi protein PTEN (*phosphatase and tensin homolog*), kemudian terjadi akuisisi mutasi gen lainnya seperti MSI (*microsatellite instability*), KRAS dan ekspansi klonal selama bertahun-tahun mengakibatkan terdapatnya gambaran suatu hiperplasia atipik yang selanjutnya menginisiasi suatu bentuk adenokarsinoma tipe I.

Beberapa faktor telah diidentifikasi dalam memprediksi prognosis karsinoma endometrium. Faktor-faktor tersebut antara lain adalah tipe histologik, derajat keganasan, kedalaman invasi miometrium, stadium, serta invasi limfovaskuler.⁶⁻⁸ Tipe dan derajat keganasan karsinoma endometrium berdasarkan klasifikasi WHO (*World Health Organization*) merupakan gambaran kunci yang mempengaruhi kemungkinan perluasan dan rekurensi penyakit, selain itu faktor histologik lainnya yang juga mempengaruhi adalah invasi miometrium, keterlibatan stroma serviks serta invasi limfovaskuler.⁹

Stadium sistem FIGO (*Federation of Gynecology and Obstetrics*) tahun 1988 yang telah direvisi tahun 2009 merupakan stadium operatif yang didasarkan pada pemeriksaan histopatologik dari jaringan histerektomi total. Penentuan stadium sangat ditentukan oleh kedalaman invasi berdasarkan pemeriksaan histopatologik dan dipakai sebagai dasar menentukan faktor prognosis¹⁰. Sistem FIGO membagi stadium berdasarkan kedalaman invasi miometrium (kurang atau lebih dari $\frac{1}{2}$ ketebalan miometrium), perluasan ke serviks dan salpingooforektomi, lesi ektrauterin, invasi limfovaskuler, dan sitologi peritoneum. Invasi yang melebihi setengah ketebalan miometrium akan memudahkan akses tumor ke sistem limfatik, penyebaran ektrauterin dan rekurensi, serta merupakan salah satu faktor prognostik buruk.^{11,12}

Pasien dengan stadium 1 dibagi menjadi tiga kategori risiko, yaitu risiko rendah: stadium IA (tidak ada atau $<\frac{1}{2}$ invasi miome-

trium), derajat keganasan histologik 1 dan 2 dengan tipe endometrioid; risiko menengah: stadium IA, derajat keganasan histologik 3 dengan tipe endometrioid, stadium IB (invasi miometrium $\geq 1/2$), derajat keganasan histologik 1 dan 2 dengan tipe endometrioid; risiko tinggi: stadium IB, derajat keganasan histologik 3 dengan tipe endometrioid, semua stadium dengan tipe non-endometrioid. Faktor-faktor yang telah diidentifikasi pada stadium awal yang mempunyai risiko relatif tinggi terhadap rekurensi adalah tipe histologik, derajat keganasan histologik 3, invasi miometrium $\geq 50\%$, invasi limfovaskuler, metastasis kelenjar limfe, dan diameter tumor >2 cm.¹²

Banyak penelitian molekuler telah dilakukan untuk mengidentifikasi faktor-faktor yang berperan pada karsinogenesis dan prognostik karsinoma endometrium, antara lain k-ras, PTEN, EGFR, CMYC, HER-2/neu, dan Bcl-2.

Proses apoptosis diatur melalui 2 jalur yaitu jalur ekstrinsik (sitoplasma) dan jalur intrinsik (mitokondria). Protein famili Bcl-2 adalah suatu protoonkogen yang telah diidentifikasi sebagai komponen penting jalur intrinsik (mitokondria). Anggota dari protein famili Bcl-2 dapat memicu terjadinya apoptosis melalui sintesis gen pro-apoptosis dan menghambat apoptosis melalui sintesis gen anti apoptosis. *B Cell Lymphoma-2* merupakan salah satu protein anti-apoptosis yang mempunyai peranan penting dalam mengatur pergantian sel normal. Ekspresi disregulasi Bcl-2 dapat menyebabkan terjadinya perpanjangan kelangsungan hidup sel dengan mencegah apoptosis dan terlibat dalam genesis berbagai neoplasma.^{14,15}

Penelitian sebelumnya mengemukakan bahwa apoptosis mengontrol keseimbangan sel endometrium selama siklus menstruasi normal yang berhubungan dengan kerja hormon seks steroid. Hormon estrogen yang memicu proliferasi sel endometrium juga mengaktivasi gen anti apoptosis Bcl-2 dan menghambat gen pro-apoptosis. Hal ini terlihat selama siklus menstruasi ditemukan peningkatan ekspresi Bcl-2 saat fase proliferasi dan menurun pada awal sekresi.^{13,15} Bcl-2 menekan apoptosis dengan dua cara yaitu mencegah lepasnya *cytochrome c* secara langsung dan menghambat berubahnya *pro caspase* (Apaf 1) menjadi *caspase* aktif. Ekspresi Bcl-2 mampu mencegah hambatan pertumbuhan yang dilakukan p53 *wild*. Kelainan p53 juga berperan dalam proses lanjut dari

tumor tipe I dan dianggap penting dalam perkembangan tumor menjadi derajat diferensiasi buruk. Hilangnya diferensiasi sel tumor menyebabkan menurunnya ekspresi *E-cadherin* yang berbanding terbalik dengan kedalaman invasi miometrium.

Hubungan antara ekspresi Bcl-2 dengan derajat keganasan pada beberapa tipe tumor telah didiskusikan sebelumnya pada sejumlah studi dan menemukan hubungan yang bermakna di antara variabel tersebut. Hubungan ini telah ditemukan pada karsinoma payudara (Sierra *et al.*, 1995); karsinoma nasofaring (Kouvidou *et al.*, 1995); karsinoma ovarium (Diebold *et al.*, 1996); dan karsinoma endometrium (Chan *et al.*, 1995; Saegusa *et al.*, 1996). Ekspresi Bcl-2 pada kanker payudara telah dilaporkan dipengaruhi oleh hormon steroid dan berkorelasi langsung dengan reseptor hormon. Bcl-2 juga terlibat dalam penghambatan apoptosis, mendukung akuisisi mutasi genetik dan metastasis kanker payudara. Ekspresi Bcl-2 pada karsinoma endometrium tipe I yang mempunyai kemiripan dengan karsinoma payudara yaitu sebagai tumor hormonal dependen, mungkin mempunyai peranan juga dalam menekan apoptosis sehingga mendukung akuisisi dan akumulasi perubahan genetik.¹³ Penelitian ini dilakukan untuk menganalisis imunoekspresi Bcl-2 dengan derajat histopatologik dan kedalaman invasi miometrium pada karsinoma endometrium tipe I.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional* dan diuji statistik menggunakan uji *chi-square* dan dilanjutkan dengan uji *mann withney*. Bahan penelitian adalah seluruh kasus karsinoma endometrium tipe I yang diperoleh dari histektomi total dan telah didiagnosis di Laboratorium Patologi Anatomi yang berada di Sumatera Barat mulai tahun 2011 sampai dengan tahun 2014. Kasus yang memenuhi kriteria inklusi didapatkan sebanyak 42 kasus yaitu blok parafin masih baik dan masih mengandung massa tumor. Preparat setiap kasus yang dipulas hematoksilin dan eosin (HE) dilakukan penilaian ulang secara mikroskopis oleh dua orang spesialis Patologi Anatomi secara terpisah dengan menggunakan kriteria WHO untuk menentukan jenis histologik, derajat keganasan, dan kedalaman invasi miometrium.

Semua blok parafin dipotong setebal 3-4 µm, dilakukan pulasan imunohistokimia menggunakan antibodi monoklonal Bcl-2 (Dako), dengan teknik kompleks peroksida avidin-biotin standar. Hasil pulasan IHK dibaca menggunakan mikroskop cahaya merk Olymplus dengan lapangan pandang besar. Penilaian ekspresi dilakukan oleh 2 orang pemeriksa secara terpisah. Tampilan pulasan dikatakan ekspresi positif bila ditemukan warna coklat pada sitoplasma sel epitel. Penilaian dilakukan terhadap intensitas pewarnaan terdiri atas (+1, +2, dan +3) dan kuantitas sel yang positif terwarnai (+1= 5%-20%, +2=20%-50%, +3=>50%). Ekspresi Bcl-2 dikatakan negatif apabila sitoplasma sel epitel tidak terwarnai atau terwarnai coklat <5%.

HASIL

Kasus karsinoma endometrium tipe I di Laboratorium Patologi Anatomik yang berada di Sumatera Barat selama periode Januari 2011 sampai dengan Desember 2014 didapat sebanyak 42 kasus.

Tabel 1. Distribusi frekuensi karsinoma endometrium tipe I berdasarkan beberapa kategori klinikopatologik (N=42).

Kategori klinikopatologik	f	%
Kelompok usia	14	33,3
< 50 tahun	28	66,7
≥ 50 tahun		
Derajat histopatologik		
Derajat 1	14	33,3
Derajat 2	19	45,2
Derajat 3	9	21,4
Kedalaman invasi endometrium		
Invasi tidak ada/<½ miometrium	6	14,3
Invasi ≥½ miometrium	36	85,7
Ekspresi Bcl2		
Negatif	14	33,3
Positif	28	66,7

Tabel 1 memperlihatkan kasus karsinoma endometrium tipe I ditemukan lebih dari separuh pada kelompok usia ≥50 tahun (66,7%) dan terbanyak dengan derajat keganasan 2 (diferensiasi sedang) yaitu 45,2%. Sebagian besar kasus telah menginvasi ≥½ ketebalan miometrium (85,7%). Ekspresi Bcl-2 kasus adenokarsinoma endometrium tipe I pada penelitian ini lebih dari separuhnya memberikan hasil yang positif yaitu 28 kasus (66,7%).

Tabel 2. Rentang usia adenokarsinoma endometrium tipe I berdasarkan derajat keganasan dan invasi miometrium.

Usia (tahun)	Derajat			Invasi miometrium	
	1 f (%)	2 f (%)	3 f (%)	< ½ f (%)	≥ ½ f (%)
31-40	3 (7,1)	3 (7,1)	0 (0,0)	3 (7,1)	3 (7,1)
41-50	2 (4,8)	3 (7,1)	4 (9,5)	0 (0,0)	9 (21,4)
51-60	7 (16,7)	9 (21,4)	5 (11,9)	2 (4,8)	19 (45,2)
61-70	2 (4,8)	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (2,4)	2 (4,8)
71-80	0 (0,0)	3 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (7,1)
Total	14 (33,3)	19 (45,2)	9 (21,4)	6 (14,3)	36 (85,7)

Tabel 2 memperlihatkan rentang usia karsinoma endometrium tipe I berdasarkan derajat keganasan dan invasi miometrium. Usia terendah adalah 34 tahun dan tertinggi berusia 75 tahun. Angka kejadian karsinoma endometrium tipe I berdasarkan kelompok usia meningkat tajam dari kelompok usia 31-40 tahun ke kelompok usia 51 sampai 60 tahun dan kemudian menurun terus setelah usia tersebut. Usia puncak kejadian karsinoma endometrium tipe I adalah kelompok usia 51-60 tahun. Pada kelompok usia 71-80 tahun ditemukan 3 kasus dan semuanya telah menginvasi >½ ketebalan miometrium. Kasus dengan diferensiasi buruk (derajat 3) yang ditemukan sebanyak 9 kasus (21,4%) pada penelitian ini, semuanya juga telah menginvasi >½ ketebalan miometrium.

Tabel 3. Hubungan ekspresi Bcl-2 dengan derajat keganasan pada karsinoma endometrium tipe I

Ekspresi Bcl-2	Derajat histopatologik			Total f (%)
	Derajat 1 f (%)	Derajat 2 f (%)	Derajat 3 f (%)	
Negatif	5 (35,7)	5 (35,7)	4 (28,6)	14 (100)
Positif	9 (32,1)	14 (50,0)	5 (17,9)	28 (100)
Total	14 (33,3)	19 (45,2)	9 (21,4)	42 (100)

P= 0,807

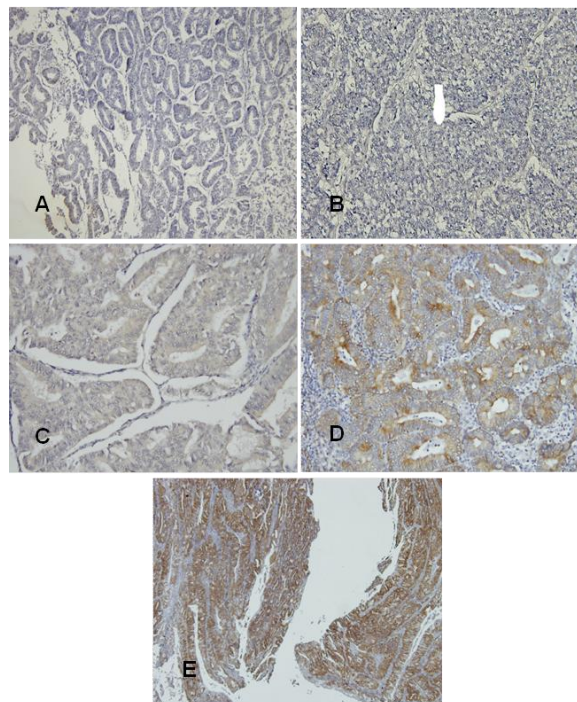
Tabel 3 menunjukkan ekspresi Bcl-2 lebih banyak ditemukan pada derajat 2 (50%) dan diikuti derajat 1 (32,1%). Ekspresi Bcl-2 ditemukan rendah pada derajat 3 (17,9%). Setelah dilakukan uji Mann-Whitney U, secara statistik tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi Bcl-2 dengan berbagai derajat keganasan adenokarsinoma endometrium tipe I (p=0,807). Hasil pewarnaan IHK tampak pada Gambar 1.

Tabel 4 Hubungan ekspresi Bcl-2 dengan kedalaman invasi miometrium

Ekspresi BCL-2	Kedalaman invasi miometrium		Total
	invasi < ½ f (%)	Invasi ≥ ½ f (%)	
Negatif	2 (14,3)	12 (85,7)	14 (100)
Positif	4 (14,3)	24 (85,7)	28 (100)
Total	6 (14,3)	36 (85,7)	42 (100)

P=1,000

Table 4 memperlihatkan Bcl-2 terekspresi sama pada kedalaman invasi <½ maupun ≥½ ketebalan miometrium. Uji *chi-square* menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna di antara keduanya.



Gambar 1. Ekspresi Bcl-2 pada karsinoma endometrium tipe I (A) derajat 1, negatif (pembesaran 40x). (B) derajat 3, negatif (pembesaran 40x), (C) derajat 2, positif (+1) (pembesaran 400x), (D) derajat 2, positif (+2) (pembesaran 100x), (E) derajat 1, positif (+3) (pembesaran 100x).

DISKUSI

Berdasarkan Tabel 1 didapatkan bahwa kasus adenokarsinoma endometrium tipe I ditemukan pada kelompok usia ≥50 tahun. Pasien termuda berusia 34 tahun dan tertua berusia 75 tahun dengan usia rata-rata 53 tahun. Hasil penelitian ini sesuai dengan peneliti sebelumnya yang

menyatakan usia rata-rata penderita di Asia 10 tahun lebih muda dibandingkan negara lain.¹⁶

Berdasarkan Tabel 2 tampak tipe diferensiasi sedang (derajat 2) yaitu 45,2% dan tipe invasi lebih dari setengah ketebalan miometrium yaitu 85,7%. Hal ini diduga berhubungan dengan faktor genetik molekular yang berbeda yang mempengaruhi patogenesis dari karsinoma endometrium pada tiap individu atau ras yang ditemukan oleh peneliti sebelumnya.¹

Tabel 3 menunjukkan ekspresi Bcl-2 positif pada 28 kasus (66,7%). Penelitian sebelumnya menyatakan ekspresi Bcl-2 pada karsinoma endometrium adalah 34%-87%, sedangkan peneliti terdahulu melaporkan ekspresi bcl-2 signifikan dengan progresivitas karsinoma endometrium dan penyakit ekstrasuterin. Peneliti lain melaporkan hubungan over ekspresi Bcl-2 dengan faktor klinikopatologik dan survival yang lebih baik.¹³

Perubahan hormonal pada endometrium normal menyebabkan terjadinya perubahan fase selama siklus ovulasi. Hormon estrogen mendorong terjadinya proliferasi sel epitel dan hormon progesteron yang menginduksi terjadinya diferensiasi sel epitel. Peningkatan hormon estrogen dan progesteron menyebabkan peningkatan reseptor estrogen (ER) dan reseptor progesteron (PR); yang akan memodulasi apoptosis pada endometrium. Ekspresi gen Bcl-2 sebagai gen anti apoptosis ditemukan lebih menonjol selama fase proliferasi dan menurun pada fase sekresi. Hal tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa peningkatan *estrogen reseptor* (ER) dan *progesteron reseptor* (PR) selama fase proliferasi mempunyai hubungan positif dengan ekspresi Bcl-2; artinya ekspresi Bcl-2 berada di bawah kontrol hormonal (yaitu distimulasi oleh estrogen dan *down-regulated* oleh progesteron). Hal ini menunjukkan peranan Bcl-2 dalam mencegah apoptosis dan mendukung karsinogenesis endometrium, seperti pada kanker payudara.¹³ Hubungan antara ekspresi Bcl-2 dan derajat keganasan histologik juga ditemukan pada karsinoma payudara; karsinoma nasofaring; karsinoma ovarium; dan karsinoma endometrium.¹⁴ Nilai positif ekspresi Bcl-2 pada derajat 1 (32,1% dan 2 (50,0%) lebih tinggi dibandingkan derajat 3 (17,9%), artinya ekspresi Bcl-2 tertekan selama progresifitas kanker, sehingga ekspresi Bcl-2 dapat dijadikan prediktor berhar-

ga terhadap progresi dan prognosis karsinoma endometrium.¹⁵

Tabel 4 menunjukkan ekspresi Bcl-2 dengan derajat keganasan histologik dan kedalaman invasi miometrium, yang menunjukkan nilai positif (66,7%), yang mendukung peranan Bcl-2 pada karsinogenesis karsinoma endometrium tipe I. Hal ini diduga bahwa inhibisi apoptosis yang dimediasi oleh Bcl-2 mungkin mempunyai peranan penting terhadap akuisisi perubahan molekuler lainnya dan progresivitas serta metastasis karsinoma endometrioid tipe I (tumor dependen hormon).

Penelitian ini memberikan gambaran ekspresi Bcl-2 pada karsinoma endometrium tipe I walau tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara ekspresi Bcl-2 dan derajat keganasan histologik dan kedalaman invasi miometrium. Hal ini diduga disebabkan oleh perbedaan ekspresi molekul lain seperti bax, p53, E-cadherin atau β catenin serta reseptor hormon estrogen dan progesteron.¹⁴ Peranan gen Bcl-2 dalam apoptosis merupakan hasil suatu sistem yang kompleks dan melibatkan beberapa gen lain. Ekspresi Bcl-2 pada endometrium diduga dipengaruhi oleh aktivitas reseptor hormon dan aktivitas protein homolog Bcl-2 (yaitu, BAX, Bcl-x, dan Bcl-xs).¹⁷

KESIMPULAN

Imunoekspresi Bcl-2 menunjukkan hubungan tidak bermakna dengan derajat histopatologik dan kedalaman invasi miometrium pada karsinoma endometrium.

DAFTAR PUSTAKA

1. Silverberg SG, Kurman RJ, Nogales F, Mutter GL, Kubik-Huch RA. Epithelial tumours and related lesions. In: Devilee FAT& P, editor. Pathology and genetics tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press; 2003.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, *et al.* Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IARC Cancer Base. Globocan. 2012. p. 1-2.
3. Badan Registrasi Kanker IAPI. Kanker di Indonesia Tahun 2009 Data Histopatologik. In Jakarta: Direktorat Jenderal Pelayanan Medik Departemen Kesehatan R.I; 2013.
4. Facts K, Europe I, Stats C. Let ' s beat cancer sooner By country in the UK. Cancer Res UK. 2014; 1-6.
5. Cahyanti RD. Bcl-2 dan indeks apoptosis pada hiperplasia endometrium non-atipik simpleks dan kompleks. 2008;
6. Tangjitgamol S, Anderson BO, Hui Ti See, Lertbutsayanukul C, Sirisabya N, Manchana T, *et al.* Management of Endometrial Cancer in Asia: Consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009. Lancet Oncol. 2009;10:1119-27.
7. Rosai J. Female Reproductive System. In: Houston. M, editor. Surgical Pathology. 10th ed. British: Elsevier; 2011.
8. Siegel RL, Jemal A. Cancer statistics 2012. CA Cancer J Clin. 2012; 62: 10-29.
9. Milam MR, Java J, Walker JL, Metzinger DS, Parker LP CR. Nodal Metastasis Risk in Endometrioid Endometrial Cancer. Obstet Gynecol. 2012; 119: 286-92.
10. Werner HMJ, Trovik J, Marcickiewicz J, Tingulstad S, Staff AC, Amant F, Salvesen HB, MoMaTEC study group. Revision of FIGO Surgical Staging in 2009 for Endometrial Cancer Validates to Improve Risk Stratification. Gynecol Oncol. 2012; 125: 103-8.
11. Hogg R, Baron-Hay S, Kirk J, Maidens J, Russell P, Stenlake A, *et al.* Best Clinical Practice Gynaecological Cancer Guidelines 2009. In: Gynaecological Oncology Clinical Practice Guidelines. Australia: Greater Metropolitan Clinical Taskforce (GMCT); 2009. p. 1-14.
12. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, *et al.* Endometrial cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2011; 22: 35-9.
13. Mariani A, Sebo TJ, Cliby WA, Keeney GL, Riehle DL, Lesnick TG, *et al.* Role of Bcl-2 in endometrioid corpus cancer: An experimental study. Anticancer Res. 2006; 26: 823-7.
14. Kirkin V, Joos S, Zörnig M. The role of Bcl-2 family members in tumorigenesis. Biochim Biophys Acta-Mol Cell Res. 2004; 1644: 229-49.
15. Dorjgochoo T, Xiang Y-B, Long J, Shi J, Deming S, Xu W-H, *et al.* Association of genetic markers in the BCL-2 family of apoptosis-related genes with endometrial cancer risk in a Chinese population. PLoS One. 2013; 8: e60915.
16. Zaki MA, Robbins JR, Fatteh S, Mahan MG, Hanna RK, Elshaikh MA. Histological grade

predicts for recurrence in patients with uterine endometrioid carcinoma without myometrial involvement. *Anticancer Res.* 2012; 32: 4061-5.

17. Appel ML, Edelweiss MI, Fleck J, Rivero LF,

Rivoire WA, Mônego HI, *et al.* P53 and BCL-2 as prognostic markers in endometrial carcinoma. *Pathol Oncol Res.* 2008; 14: 23-30.