

Hubungan Ekspresi *E-cadherin* dengan Derajat Histopatologik dan *Tumor Budding* pada Karsinoma Endometrium Jenis Endometrioid

¹Haris Pemuda, ¹Aswiyanti Asri, ¹Rachmadiyah Zuryati Nizar, ²Husna Yetti

¹Bagian Patologi Anatomi, ²Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat
Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas
Padang

Received : 27-04-2021
Accepted : 24-05-2021
Published : 12-09-2022

Penulis korespondensi: dr. Aswiyanti Asri, SpPA(K)
Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas
Jl. Perintis Kemerdekaan, Padang 30126.
e-mail: aswiyanti.asri@gmail.com; e-mail: haris.pemuda@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang

Karsinoma endometrium adalah keganasan keempat tersering pada wanita di dunia dengan peningkatan angka kejadian dan kematian setiap tahunnya. Salah satu jenis karsinoma endometrium adalah karsinoma endometrioid yang berasal dari hiperplasia atipikal dan berkembang menjadi karsinoma. Berkurangnya daya kohesif antar sel pada tumor epitelial seperti karsinoma endometrioid dapat terjadi karena berkurangnya ekspresi *E-cadherin*. Penurunan ekspresi *E-cadherin* juga menyebabkan invasi dan metastasis tumor melalui proses *epithelial-mesenchymal transition* (EMT). Derajat histopatologik dan *tumor budding* diduga merupakan representasi histopatologik akibat berkurangnya daya kohesif dan terjadinya proses EMT sehingga kedua hal ini perlu dihubungkan dengan ekspresi *E-cadherin* pada sel-sel tumor.

Metode

Penelitian observasional melalui pendekatan *cross sectional* dilakukan dengan jumlah sampel sebanyak 46 kasus karsinoma endometrium jenis endometrioid. Sampel diperoleh dari 4 Laboratorium Patologi Anatomi di Sumatera Barat selama periode tahun 2016-2019 berupa blok parafin dan slaid HE yang dibuat dari jaringan pasien hasil tindakan histerektomi. Reevaluasi dilakukan terhadap derajat diferensiasi dan *tumor budding*. Ekspresi *E-cadherin* pada sel tumor dilihat dengan pewarnaan imunohistokimia. Analisis statistik bivariat dilakukan dengan uji *Fisher's Exact* dan hasil dianggap bermakna jika nilai $p < 0,05$.

Hasil

Sampel dengan ekspresi *E-cadherin* negatif lebih banyak ditemukan pada tumor derajat 2 (41,7%) dan tumor derajat 3 (50,0%) serta pada sampel dengan gambaran *tumor budding* positif (91,7%). Analisis statistik menunjukkan hubungan bermakna antara ekspresi *E-cadherin* dengan derajat diferensiasi ($p=0,000$) dan *tumor budding* ($p=0,000$).

Kesimpulan

Ekspresi *E-cadherin* mempunyai hubungan yang bermakna dengan derajat diferensiasi dan *tumor budding* pada karsinoma endometrium jenis endometrioid.

Kata kunci: karsinoma endometrium jenis endometrioid, ekspresi *E-cadherin*, derajat diferensiasi, *tumor budding*.

The Correlation of *E-cadherin* Expression with Tumor Grade and Tumor Budding in Endometrioid Endometrial Carcinoma

ABSTRACT

Background

Endometrial carcinoma is the fourth most common malignancy among women worldwide with increasing incidence and death rate every year. One of the types of endometrial carcinoma is endometrioid carcinoma, originated from atypical hyperplasia and develop into carcinoma. Lack of intercellular cohesiveness in the epithelial tumors such as endometrioid carcinoma occur due to lack of expression of *E-cadherin*. It can also cause tumor invasion and metastatic through the epithelial-mesenchymal transition (EMT) process. Tumor differentiation and tumor budding are presumed to be histopathologic representations due to lack of cohesiveness and the occurrence of the EMT process so that these two things need to be related with the expression of *E-cadherin* on tumor cells.

Methods

An observational study was conducted using a cross-sectional approach with 46 cases of endometrioid endometrial carcinoma. Samples were obtained from 4 Anatomical Pathology Laboratories in West Sumatra during 2016-2019 in the form of paraffin blocks and HE slides that obtained from hysterectomy surgery. Reevaluation of tumor grade and tumor budding in HE slides was performed. *E-cadherin* expression in tumor cells was seen by immunohistochemical staining. Bivariate statistical analysis was performed using Fisher's Exact test and the results were considered significant if the p value was < 0.05 .

Results

Specimens with negative *E-cadherin* expression were more common in grade 2 tumors (41.7%) and grade 3 tumors (50.0%) and in specimens with positive tumor budding (91.7%). Statistical analysis revealed a significant correlation between *E-cadherin* expression with tumor grade ($p=0.000$) and tumor budding ($p=0.000$).

Conclusion

Expression of *E-cadherin* has a significant correlation with the tumor grade and tumor budding in endometrioid endometrial carcinoma.

Key words: endometrioid endometrial carcinoma, *E-cadherin* expression, tumor grade, tumor budding.

PENDAHULUAN

Karsinoma endometrium merupakan kelompok tumor yang heterogen dan berasal dari sel-sel epitel glandular endometrium.¹ Karsinoma endometrium secara luas dibagi menjadi dua kategori mayor yaitu tipe I dan tipe II. Pembagian tipe ini didasarkan kepada klinikopatologik, imunohistokimia dan gambaran molekuler. Karsinoma endometrioid merupakan prototipe dari karsinoma endometrium tipe I yang berasal dari hiperplasia atipikal dan dapat berkembang dari karsinoma derajat rendah menjadi derajat tinggi. Jenis lain dari karsinoma endometrium yang tidak berhubungan dengan faktor hormonal dan hiperplasia adalah *serous carcinoma* yang merupakan prototipe dari karsinoma tipe II.²

Karsinoma endometrium adalah keganasan keempat tersering pada wanita di seluruh dunia.³ Peningkatan diagnosis karsinoma endometrium terjadi setiap tahunnya selama 30 tahun terakhir, yaitu sekitar 200.000 kasus baru per tahun di seluruh dunia dengan perkiraan angka kematian sebanyak 50.000 kasus. Data yang diperoleh dari IARC (*International Agency for Research on Cancer*) pada tahun 2012 menunjukkan bahwa terdapat 6475 kasus karsinoma endometrium (6 kasus per 100.000 populasi) dengan 1974 kematian (1,7 kematian per 100.000 populasi) di Indonesia.^{2,4}

Faktor-faktor yang berhubungan dengan stimulasi estrogen akan menyebabkan berkembangnya sub tipe karsinoma endometrioid yang merupakan prototipe dari karsinoma tipe I. Beberapa perubahan molekuler yang dapat terjadi pada karsinoma endometrium tipe I antara lain adalah mutasi pada PTEN, KRAS dan ARID1A.^{2,5,6} Karsinoma endometrium tipe II ditandai dengan terdapatnya mutasi TP53 dan berhubungan dengan prognosis yang buruk. Mutasi TP53 juga dapat terjadi pada sebagian tumor endometrioid dengan kategori derajat 2 dan 3 sehingga juga dapat dikelompokkan menjadi jenis karsinoma tipe II. Hal ini merefleksikan adanya ekspansi klonal yang melibatkan berbagai tumor tersebut.³

Karsinoma endometrioid merupakan salah satu jenis adenokarsinoma endometrium dengan proporsi sekitar 70%-80% dari keseluruhan adenokarsinoma endometrium.² Karsinoma endometrioid didefinisikan sebagai neoplasma glandular pada endometrium yang menyerupai kelenjar endometrium dan menun-

jukkan konfigurasi asinar, papiler atau solid.⁵ Karsinoma endometrioid sering terjadi pada rentang usia dekade dua hingga enam, dengan rata-rata usia 59 tahun, kebanyakan terjadi pada masa post-menopause dan hanya sebanyak 1-8% terjadi pada usia di bawah 40 tahun.^{2,7}

Kontak antar sel pada sejumlah jaringan dimediasi oleh interaksi homodimerik antara protein transmembran yang disebut dengan *E-cadherin*. Dalam perkembangan sel-sel kanker, proliferasi dan kontak antar sel gagal untuk dihambat. Mekanisme yang mempengaruhi penghambatan kontak sel ini masih terus dibahas sampai saat ini. Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa berbagai faktor dapat menyebabkan terjadinya *downregulation* dari *E-cadherin*. Hal ini menyebabkan hilangnya fenotip epithelial dan terbentuknya fenotip mesenkimal yang berhubungan dengan perangai invasif dari tumor.⁸ Hilangnya ekspresi *E-cadherin* berhubungan dengan proses *epithelial-mesenchymal transition* (EMT) yang sering terjadi selama invasi dan metastasis tumor.⁹ Berbagai penelitian juga memperkirakan bahwa perilaku agresif dari sejumlah karsinoma termasuk pada karsinoma endometrium disebabkan oleh berkurangnya daya kohesif antara sel-sel tumor dan proses EMT yang terjadi.¹¹

Revisi terbaru dari FIGO (*Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique*) dan WHO *Histopathologic Classification of Uterine Carcinoma* sejak tahun 2014 merekomendasikan penentuan derajat tumor dengan cara menggabungkan kriteria arsitektural dan gambaran inti sel. Berdasarkan kriteria ini, karsinoma endometrioid dibagi menjadi tiga derajat.⁵ Derajat tumor pada karsinoma endometrioid juga penting dalam menentukan prognosis dan mempunyai peranan yang signifikan dalam membuat keputusan klinis.^{1,12}

Berbagai penelitian menunjukkan hubungan antara *downregulation* dari *E-cadherin* dengan peningkatan derajat histo-patologi pada berbagai tumor termasuk karsinoma endometrioid.^{13,14} Hubungan tersebut mengindikasikan bahwa *downregulation* dari *E-cadherin* dapat menyebabkan hilangnya kemampuan adhesi dan pemeliharaan polarisasi antar sel pada tumor dengan derajat diferensiasi yang tinggi sehingga dapat memulai proses EMT yang menyebabkan invasi dan metastasis. Akan tetapi tidak semua penelitian menunjukkan hubungan yang signifikan antara ekspresi *E-*

cadherin dengan derajat diferensiasi pada karsinoma endometrium.¹⁵

Tumor budding merupakan sebuah gambaran histopatologik yang juga dapat diidentifikasi melalui pemeriksaan patologi rutin. *Tumor budding* didefinisikan sebagai sel kanker tunggal yang terisolasi atau kelompokan kecil sel-sel tumor yang ditemukan pada bagian luar batas invasi tumor. *Tumor budding* juga telah diusulkan sebagai variabel prognostik yang potensial pada berbagai jenis kanker. Pada berbagai penelitian terutama pada jenis karsinoma kolorektal, anus, paru dan esofagus, telah ditetapkan bahwa *tumor budding* berhubungan dengan prognosis yang buruk. *Tumor budding* pada karsinoma endometrium diperkirakan juga berhubungan dengan stadium lanjut atau metastasis dan juga menurunkan angka ketahanan hidup pasien.^{13,17}

Tumor budding telah diperkirakan sebagai penanda prognostik yang bermanfaat pada sejumlah tumor, tetapi penelitian mengenai gambaran *tumor budding* pada karsinoma endometrium masih sangat sedikit. Mekanisme pembentukan *tumor budding* belum dapat dijelaskan secara lengkap. Terdapat indikasi bahwa peristiwa molekuler yang menyebabkan terjadinya pembentukan *tumor budding* juga berhubungan dengan invasi tumor dan metastasis. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa sebuah karsinoma *differentiated* berubah menjadi fenotip *undifferentiated* pada batas invasif sehingga memunculkan dugaan bahwa migrasi sel-sel tumor dimulai dari batas invasif. Perubahan ekspresi *E-cadherin* juga diduga berhubungan dengan gambaran *tumor budding* pada karsinoma kolorektal dan diketahui bahwa *tumor budding* merupakan tahap awal dari proses *epithelial-mesenchymal transition* (EMT) yang secara rutin ditemukan pada tumor ini.¹³

Berdasarkan latar belakang di atas, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang hubungan antara ekspresi *E-cadherin* dengan derajat histopatologik dan *tumor budding* pada karsinoma endometrium jenis endometrioid di beberapa Laboratorium Patologi Anatomik di Sumatera Barat dalam rentang waktu tahun 2016 sampai 2019.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan desain *cross sectional*. Populasi penelitian adalah semua kasus karsinoma

endometrium yang telah didiagnosis di empat laboratorium Patologi Anatomik di Sumatera Barat yaitu Sentra Diagnostik Patologi Anatomik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP M. Djamil Padang, RSI Ibnu Sina Padang dan RS Ahmad Mochtar Bukittinggi selama tahun 2016-2019. Sampel penelitian adalah kasus karsinoma endometrium jenis endometrioid dengan data umur pasien, berasal dari tindakan histerektomi dan dengan minimal tiga blok parafin yang tersedia untuk masing-masing sampel. Pada keseluruhan sampel sebanyak 46 kasus, dilakukan reevaluasi slaid HE berupa derajat diferensiasi dan tumor budding.

Derajat diferensiasi dinilai berdasarkan sistim klasifikasi dari FIGO dan WHO tahun 2014 yang membaginya menjadi derajat 1, derajat 2 dan derajat 3. Kriteria derajat 1 ditetapkan jika terdapat struktur solid pada kurang dari 5% dari keseluruhan sel tumor yang diamati, derajat 2 jika terdapat struktur solid pada 6%-50% dari keseluruhan sel tumor dan kriteria derajat 3 jika terdapat struktur solid pada lebih dari 50% dari keseluruhan sel tumor. Jika terdapat gambaran inti sel dengan derajat tinggi yang ditandai dengan bentuk dan ukuran sel yang sangat bervariasi, hiperkromatin dan anak inti sel yang terlihat nyata, hasil penentuan derajat yang diperoleh dari gambaran arsitektural tumor dinaikkan menjadi 1 level, kecuali untuk tumor derajat 3.² Tumor budding yang positif diartikan sebagai sel-sel kanker tunggal atau kelompokan kecil sel-sel tumor yang terisolasi (≥ 1 sel atau < 5 sel) yang ditemukan pada bagian terluar dari batas invasi tumor sebanyak minimal 5 tumor budding per lapangan pandang dengan pembesaran 200x.¹⁷

Sampel blok parafin dipotong ulang untuk dilakukan pewarnaan imunohistokimia dengan antibodi primer *E-cadherin* (1:100, HECD-1, Abcam, US). Metode pewarnaan imunohistokimia yang digunakan adalah *Avidin Biotin Complex* (ABC), yang dilakukan dengan prosedur manual di laboratorium Patologi Anatomik RS Sardjito, Yogyakarta. Penilaian ekspresi *E-cadherin* dilakukan pada sebanyak minimal 25 lapangan pandang untuk setiap slaid dengan pembesaran 10 kali untuk menilai persentase sel tumor yang terwarnai. Hasil dianggap positif jika pewarnaan terlihat pada membran sebanyak lebih dari 75% sel tumor (*diffuse linear*) atau pewarnaan terlihat pada membran dan sitoplasma sebanyak 26%-100%

sel tumor (*diffuse granular*) serta negatif jika pewarnaan membran dan sitoplasma sel hanya terlihat pada 0%-25% sel tumor.¹⁷

Analisis univariat yang diperoleh berupa data deskriptif karakteristik karsinoma endometrium jenis endometrioid yaitu umur pasien, derajat diferensiasi, *tumor budding* dan ekspresi *E-cadherin*. Uji statistik *Fisher's Exact test* dilakukan untuk mengetahui hubungan antara ekspresi *E-cadherin* dengan derajat diferensiasi dan *tumor budding* pada karsinoma endometrium jenis endometrioid adalah. Uji statistik dianggap bermakna apabila nilai $p < 0,05$.

HASIL

Karakteristik klinikopatologik subjek penelitian yang disajikan pada Tabel 1 memperlihatkan bahwa kasus terbanyak ditemukan pada kelompok usia <51 tahun (37%) dengan rata-rata usia penderita 52,87 tahun. Sebagian besar dari sampel merupakan jenis tumor derajat 1 yaitu sebanyak 58,7%. Gambaran *tumor budding* positif ditemukan pada 19 kasus (41,3%) dan ekspresi *E-cadherin* negatif ditemukan pada 12 kasus (26,1%).

Hubungan ekspresi *E-cadherin* dengan derajat diferensiasi pada karsinoma endo-

metrium jenis endometrioid yang disajikan pada Tabel 2 menunjukkan bahwa persentase sampel dengan ekspresi *E-cadherin* negatif lebih banyak terlihat dibandingkan dengan ekspresi *E-cadherin* positif pada tumor derajat 2 (41,7%) dan diikuti dengan tumor derajat 3 (50%). Secara statistik terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi *E-cadherin* dengan derajat diferensiasi karsinoma endometrium jenis endometrioid dengan nilai $p=0,000$. Hasil pewarnaan imunohistokimia *E-cadherin* dapat dilihat pada Gambar 1.

Tabel 1. Karakteristik klinikopatologik.

| Variabel | f (n=46) | % |
|----------------------------|----------|------|
| Usia | | |
| Mean | 52,87 | |
| <51 tahun | 17 | 37,0 |
| 51-60 tahun | 16 | 34,8 |
| 61-70 tahun | 11 | 23,9 |
| 71-80 tahun | 2 | 4,3 |
| Derajat diferensiasi | | |
| Derajat 1 | 27 | 58,7 |
| Derajat 2 | 11 | 23,9 |
| Derajat 3 | 8 | 17,4 |
| <i>Tumor budding</i> | | |
| Positif | 19 | 41,3 |
| Negatif | 27 | 58,7 |
| Ekspresi <i>E-cadherin</i> | | |
| Positif | 34 | 73,9 |
| Negatif | 12 | 26,1 |

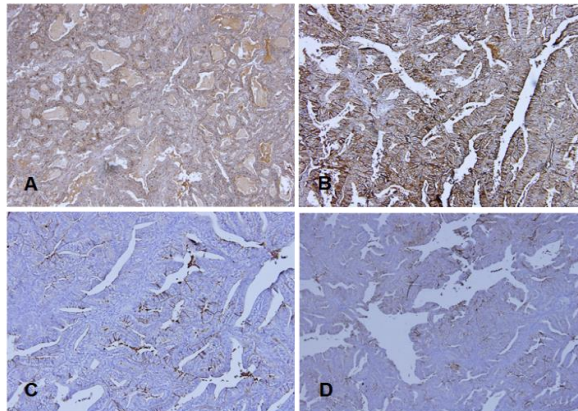
Tabel 2. Hubungan ekspresi *E-cadherin* dengan derajat diferensiasi pada karsinoma endometrium jenis endometrioid.

| Karakteristik | Derajat diferensiasi | | | Total f (%) | p-value |
|----------------------------|----------------------|-----------------|-----------------|-------------|---------|
| | Derajat 1 f (%) | Derajat 2 f (%) | Derajat 3 f (%) | | |
| Ekspresi <i>E-cadherin</i> | | | | | 0,000 |
| Positif | 26 (76,) | 6 (17,6) | 2 (5,9) | 34 (100) | |
| Negatif | 1 (8,3) | 5 (41,7) | 6 (50,0) | 12 (100) | |

Berdasarkan Tabel 3 dapat dilihat bahwa ekspresi *E-cadherin* negatif dengan persentase tertinggi lebih banyak ditemukan pada sampel dengan gambaran *tumor budding* positif (91,7%), sedangkan pada sampel dengan gambaran *tumor budding* negatif hanya ditemukan sebanyak 8,3% ekspresi *E-cadherin* negatif. Secara statistik terdapat hubungan bermakna antara ekspresi *E-cadherin* dengan *tumor budding* pada karsinoma endometrium jenis endometrioid dengan nilai $p=0,000$.

Tabel 3. Hubungan ekspresi *E-cadherin* dengan *tumor budding* pada karsinoma endometrium jenis endometrioid.

| Karakteristik | <i>Tumor budding</i> | | Total f (%) | p-value |
|----------------------------|----------------------|---------------|-------------|---------|
| | Negatif f (%) | Positif f (%) | | |
| Ekspresi <i>E-cadherin</i> | | | | 0,000 |
| Positif | 26 (76,5) | 8 (23,5) | 11 (100) | |
| Negatif | 1 (8,3) | 11 (91,7) | 28 (100) | |



Gambar 1. Gambaran Ekspresi *E-cadherin* pada karsinoma endometrium jenis endometrioid (pembesaran asli 200x). A dan B. Ekspresi *E-cadherin* positif, tampak membran dan sitoplasma yang terpulsa kecoklatan pada sebagian besar sel tumor. C dan D. Ekspresi *E-cadherin* negatif, hanya sebagian kecil dari sel tumor yang terpulsa kecoklatan (<4%).

DISKUSI

Dari penelitian yang telah dilakukan terhadap 46 sampel kasus karsinoma endometrium jenis endometrioid yang diperoleh dari Sentra Diagnostik Patologi Anatomik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang, RSUP dr. M. Djamil Padang, RS Ibnu Sina Padang dan RSUD dr. Ahmad Mochtar Bukittinggi selama periode tahun 2016-2019 diketahui bahwa rerata umur penderita karsinoma endometrium jenis endometrioid adalah 52,72 tahun. Umur termuda yang didapatkan dari penelitian ini adalah 26 tahun dan umur tertua adalah 74 tahun.

Karsinoma endometrium, khususnya tipe I lebih sering terjadi pada dekade 5 sampai 6. Sebuah perkiraan teori menyatakan bahwa urutan terjadinya kanker endometrium terdiri dari peningkatan estrogen, perkembangan endometrium tanpa ovulasi, hiperplasia atipikal dan selanjutnya menjadi sebuah adenokarsinoma sehingga berdasarkan hal ini diperkirakan bahwa kanker endometrium akan lebih sering terjadi pada umur 50-an walaupun tidak menutup kemungkinan terjadi pada umur yang lebih muda.¹⁶ Kurman RJ, *et al.* (2019) menyatakan bahwa rentang umur penderita karsinoma endometrium adalah pada dekade 2 sampai 8. Hanya 1-8% penderita karsinoma endometrium yang berumur di bawah 40 tahun dan biasanya berhubungan dengan sindroma tertentu.²

Penelitian oleh Mahdi *et al.* (2013) menyimpulkan sebuah fakta bahwa umur rata-rata penderita karsinoma endometrium yang berasal dari Asia adalah 57,7 tahun. Umur ini lebih muda jika dibandingkan dengan kelompok ras lainnya. Beberapa perkiraan faktor yang menyebabkan hal ini berkaitan dengan profil paparan estrogen pada wanita Asia. Faktor-faktor tersebut antara lain umur menstruasi yang lebih tua, umur yang lebih muda pada saat melahirkan, jumlah anak yang lebih banyak, lebih sering menyusui dan lebih jarang menerima terapi hormonal setelah menopause.¹⁷

Tabel karakteristik klinikopatologik (Tabel 1) memperlihatkan bahwa pada penelitian ini tumor derajat 1 merupakan jenis terbanyak yaitu 58,7%, diikuti dengan tumor derajat 2 sebanyak 23,9% dan tumor derajat 3 sebanyak 17,4%. Park *et al.* (2018) juga mendapatkan urutan jumlah kasus karsinoma endometrium jenis endometrioid yang sama berdasarkan derajat histopatologis, yaitu derajat 1 sebanyak 47,9%, derajat 2 sebanyak 29,2% dan derajat 3 sebanyak 22,9%.¹⁵ Hasil penelitian dengan urutan derajat tumor yang sama juga didapatkan oleh Ozbilen *et al.* (2015), yaitu tumor derajat 1 sebanyak 62,9%, derajat 2 sebanyak 21,4% dan derajat 3 sebanyak 15,7%.¹⁸ Penelitian oleh Zou *et al.* (2017) dengan jumlah sampel yang lebih besar, mendapatkan proporsi tumor derajat 1 sebanyak 77,36%, tumor derajat 2 sebanyak 14,76% dan tumor derajat 3 sebanyak 7,87%.¹⁹

Tumor dengan derajat 1 dan derajat 2 pada karsinoma endometrium jenis endometrioid, sering dikelompokkan sebagai tumor derajat rendah dan tumor derajat 3 sebagai tumor derajat tinggi. Tumor derajat rendah lebih sering ditemukan dibandingkan dengan tumor derajat tinggi. Mutasi p53 yang berperan pada 90% kasus karsinoma endometrium tipe II yang bersifat agresif hanya terjadi pada sekitar 10% karsinoma endometrium jenis endometrioid dan sebagian besar terjadi pada tumor derajat tinggi. Mutasi p53 ini juga diketahui berhubungan dengan progresi tumor dan tidak berhubungan dengan inisiasi tumor.¹

Sebanyak 90% kasus karsinoma endometrium ditandai dengan perdarahan per vaginam abnormal. Sebagian besar karsinoma endometrium jenis endometrioid diawali dari perubahan genetik, terutama mutasi PTEN dan

PAX2 yang terjadi pada kelenjar normal dan menyebabkan terjadinya prekursor karsinoma dalam bentuk hiperplasia tanpa atipia maupun dengan atipia (*Endometrioid Intraepithelial Neoplasia/EIN*). Hiperplasia endometrium juga menunjukkan gejala klinis berupa perdarahan per vaginam abnormal, sehingga memungkinkan klinisi dalam melakukan deteksi yang lebih dini sebelum terjadinya progresi.^{5,20} Berbagai hal ini dapat menjelaskan penyebab karsinoma endometrium jenis endometrioid derajat rendah lebih sering ditemukan dibandingkan dengan derajat tinggi.

Gambaran *tumor budding* ditemukan pada 22 dari 54 sampel atau 40,7% dari keseluruhan sampel pada penelitian ini. Berbagai penelitian lainnya mengenai *tumor budding* menunjukkan hasil yang bervariasi. Penelitian yang dilakukan oleh Park *et al.* (2018) mendapatkan sebanyak 65% sampel dengan *tumor budding* yang positif (63 dari 96 sampel).¹⁵ Hasil yang berbeda didapatkan oleh Koyuncuoglu *et al.* (2012), yaitu sebanyak 23,2% (22 dari 95 sampel) kasus *tumor budding* dengan kategori *high-grade* (lebih dari 5 *tumor budding* per 1 lapangan pandang dengan pembesaran 200x).¹² Penelitian yang dilakukan oleh Kluz *et al.* (2020) mendapatkan 65,4% (89 dari 137 sampel) hasil *tumor budding* yang positif.²¹

Tumor Budding sering terlihat pada batas invasif akibat lepasnya sejumlah kecil sel tumor dari massa tumor utama. Lokalisasi membranosa dari *E-cadherin* yang merupakan molekul kunci adhesi antar sel epitel, relatif rendah pada *tumor budding*. Hilangnya lokalisasi membranosa dari *E-cadherin* ini merupakan sebuah penanda dari proses *epithelial-mesenchymal transition (EMT)*. Bukti mengenai hubungan antara *tumor budding* dan *EMT* pada karsinoma endometrium masih sedikit ditemukan, tetapi beberapa bukti dalam jumlah yang lebih banyak pada beberapa jenis keganasan lainnya menunjukkan bahwa *tumor budding* dihubungkan dengan konsep *partial EMT*. Konsep ini muncul setelah diketahui bahwa berkurangnya ekspresi *E-cadherin* sebagai penanda epitel tidak terjadi pada keseluruhan sel-sel *tumor budding*.²²

Pada penelitian ini ekspresi persentase ekspresi *E-cadherin* negatif yang lebih besar ditemukan pada tumor derajat 3 (50%), selanjutnya diikuti oleh tumor derajat 2 (41,7%) dan tumor derajat 1 (8,3%). Secara statistik

terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi *E-cadherin* dengan derajat diferensiasi yaitu nilai $p=0,000$ ($p<0,05$).

Hasil yang sama dilaporkan oleh Koyuncuoglu, *et al.* (2011) dengan nilai ($p<0,05$). Dalam studi tersebut didapatkan ekspresi *E-cadherin* positif lebih banyak pada tumor derajat 1 dan ekspresi *E-cadherin* negatif lebih banyak pada tumor derajat 3.¹² Florescu MM, *et al.* (2016) juga memperoleh hubungan *E-cadherin* dengan derajat diferensiasi ($p<0,05$).²⁵ Hasil penelitian lainnya oleh Sugihara (2016) dan Xie X, *et al.* (2017) juga menunjukkan hubungan yang bermakna antara ekspresi *E-cadherin* dengan derajat diferensiasi.^{10,13}

Hasil yang berbeda ditemukan pada penelitian yang dilakukan oleh Lewczuk, *et al.* (2019) dan Soliman N, *et al.* (2018) dengan nilai p secara berturut-turut 0,383 dan 0,08. Hasil dari berbagai penelitian ini dapat terjadi karena jumlah sampel yang sedikit, distribusi sampel yang tidak merata serta kriteria skoring yang digunakan.^{14,24}

Hubungan antara hilangnya polaritas epitel dan perkembangan tumor ganas telah lama diketahui. Polaritas dari sel akan menentukan arsitektur jaringan dan dapat mempengaruhi derajat tumor secara mikroskopik. Komplek protein *adherens junction* memiliki peran penting dalam pembentukan polaritas sel dan arsitektur jaringan. *E-cadherin* memiliki peran penting dalam pembentukan integral *adherens junction*. Hilangnya ekspresi *E-cadherin* juga menyebabkan transisi epitelial-mesenchymal yang menghasilkan fenotipe ganas dari kanker pada manusia.¹⁰ Adhesi antar sel sangat penting untuk menjaga integritas sel dan kohesi jaringan. Kontrol dari adhesi ini memainkan peran penting dalam tumorigenesis. *E-cadherin* memediasi kontak antar sel pada membran basolateral dan ekspresi dari *E-cadherin* merupakan ciri dari lapisan sel epitel.²⁵

Peran fungsional dari *E-cadherin* mengisyaratkan bahwa perubahan genetik dan epigenetik dari gen pengkodennya (CDH1) dapat memberikan pengaruh dalam perkembangan tumor. Beberapa penelitian telah mengidentifikasi penurunan ekspresi *E-cadherin* pada sejumlah tumor epitel (kanker payudara, pankreas duktal adenokarsinoma, kanker lambung, kanker kolorektal, hepatoseluler karsinoma, karsinoma esofagus, melanoma serta karsinoma sel skuam pada kulit, kepala

dan leher) yang disebabkan karena hilangnya heterozigositas di 16q22.1, mutasi inaktivasi, hipermetilasi *CpG-Island* dari Promotor gen CDH1 atau inaktivasi ekspresi gen CDH1 oleh faktor transkripsi spesifik.²⁵

Ekspresi p53 yang berlebihan akibat mutasi genetik merupakan petanda molekuler dari kanker endometrium tipe II. Studi lainnya juga menyimpulkan bahwa terdapat kemungkinan hilangnya *E-cadherin* juga merupakan petanda molekuler dari tipe tersebut.¹⁰ Mutasi TP53 diketahui dapat terjadi pada sebagian tumor endometrioid dengan kategori derajat 2 dan 3, sehingga juga dapat dikelompokkan menjadi karsinoma tipe II. Pada penelitian ini, penurunan ekspresi *E-cadherin* terjadi dalam persentase yang lebih besar pada tumor derajat 2 dan 3. Studi yang dilakukan oleh Chen, *et al.* (2011) menunjukkan bahwa inhibisi dari p53 diduga dapat menyebabkan aktivasi jalur PI3K/Akt dan dapat menekan ekspresi *E-cadherin* secara transkripsional. Penekanan ekspresi *E-cadherin* ini terjadi melalui dua jalur terjadi melalui dua jalur yaitu dengan peningkatan supresor transkripsional dari *E-cadherin* (*Slug* dan *Twist*) serta dengan meningkatkan ekspresi DNMT1 yang akan menyebabkan *downregulation* dari *E-cadherin* dengan meningkatkan metilasi DNA oleh promotor.²⁸

Metilasi DNA merupakan peristiwa epigenetik dimana gugus metil ditambahkan ke posisi karbon ke-lima dari residu sitosin yang sebagian besar terjadi di daerah CpG. DNMT1 merupakan promotor yang berperan penting dalam terjadinya metilasi DNA pada sel yang sedang berproliferasi. Metilasi DNA yang menyimpang merupakan salah satu mekanisme epigenetik paling konsisten yang mengatur ekspresi gen pada kanker. *Downregulation* dari *E-cadherin* juga dapat dihubungkan dengan metilasi yang menyimpang dari daerah CpG. Pada sebuah penelitian diketahui bahwa penghambatan DNMT1 dengan menggunakan *small interfering RNA* (siRNA) atau dengan inhibitor DNMT *5-Aza-20-deoxycytidine* (*5-Aza-dC*) dapat mencegah metilasi promotor pada berbagai gen penekan tumor, termasuk *E-cadherin*.²⁶

Studi lainnya yang dilakukan oleh Roger, *et al.* (2010) membuktikan bahwa gen supresor tumor p53 berperan dalam invasi kanker melalui regulasi ekspresi dari beberapa gen yang terkait dengan proses metastasis. Dari

data yang didapatkan, p53 mutan onkogenik dapat meregulasi ekspresi gen *E-cadherin* secara negatif dan mempromosikan sejumlah perubahan molekuler yang merupakan bagian dari fenotip EMT serta dimediasi oleh ekspresi *Slug* dan *Zeb1*.²⁷

Publikasi studi mengenai *tumor budding* pada karsinoma endometrium masih sangat terbatas. Pada penelitian ini terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi *E-cadherin* dengan *tumor budding* pada karsinoma endometrioid dengan nilai $p=0,000$ ($p<0,05$). Hasil yang sama juga didapatkan pada studi yang dilakukan oleh Park, *et al.* (2019) dengan nilai $p<0,0001$.¹⁵ Penelitian lainnya oleh Koyuncuoglu, *et al.* (2012) juga memperlihatkan hubungan yang berkebalikan antara ekspresi *E-cadherin* dengan *tumor budding* pada karsinoma endometrium jenis endometrioid, walaupun hasil yang didapatkan tidak bermakna secara statistik.¹²

Tumor Budding merupakan sebuah fenomena histologik yang dapat ditemukan pada berbagai kanker dan didefinisikan sebagai sel-sel ganas individual dan/atau kelompokan kecil sel ganas yang terlihat pada stroma tumor. Gambaran ini diduga merupakan cerminan dari proses *epithelial-mesenchymal transition* (EMT) dan dihubungkan dengan prognosis kanker yang buruk. *Downregulation* dari *E-cadherin* diketahui berperan penting dalam proses EMT pada berbagai jenis kanker.^{15,22}

Pada saat dimulainya pembentukan *tumor budding*, sel-sel tumor tunggal atau kelompokan kecil sel tumor akan lepas dari tumor utama. Sel-sel ini merepresentasikan tahapan pertama dari metastasis kanker karena sel-sel *budding* mempunyai kapasitas untuk bermigrasi melewati matriks ekstraseluler, menginvasi menuju struktur limfatik dan vaskuler serta bermetastasis menuju kelenjar getah bening regional dan organ jauh. Aktivasi dari program EMT memungkinkan sel-sel kanker untuk berkembang dan bermetastasis serta melalui induksi perubahan sitoskeletal, potensial migrasi dan kapasitas untuk mengubah matriks ekstraseluler. Selama EMT, sel-sel kanker akan kehilangan karakteristik epitelialnya seperti polaritas, adhesi antar sel, peningkatan karakteristik mesenkimal dan kapasitas migratori. EMT telah diteliti secara *in vitro* dengan beberapa validasi secara *in vivo*, tetapi data yang didapatkan pada sampel manusia masih

jarang sehingga hubungan antara *tumor budding* dan EMT masih bersifat kontroversi.²⁸

Beberapa penelitian juga memperkirakan bahwa *tumor budding* merupakan cerminan dari sel tunggal nyata dari fenotip E/M (epitelial/mesenkimal). Pada kanker sel skuamous esofagus, tumor yang mempunyai jumlah *budding* dalam jumlah yang banyak menunjukkan pewarnaan *E-cadherin* membranous yang lemah dan pewarnaan *vimentin* sitoplasmik yang kuat, sedangkan tumor dengan jumlah *budding* yang sedikit menunjukkan pewarnaan *E-cadherin* membranous yang kuat dan pewarnaan *vimentin* yang negatif.²⁹ Pada kasus adenokarsinoma duktal pankreas, jumlah *budding* yang banyak berhubungan dengan berkurangnya ekspresi *E-cadherin* dan hanya bersifat positif lemah pada kebanyakan sel tumor yang diwarnai sehingga memunculkan gagasan bahwa hal ini merupakan bentuk dari fenotip E/M turunan. Karsinoma sel skuamous oral yang menunjukkan gambaran *tumor budding* terlihat bahwa lokalisasi membranous dari *E-cadherin* yang menghilang dan meningkatnya level sitoplasmik dari *vimentin*.^{30,31}

Dari sebuah studi yang dilakukan oleh Bronsert, *et al.* (2014) terhadap berbagai jenis tumor, terlihat adanya sel-sel *tumor budding* yang menunjukkan kehilangan polaritas disertai dengan penurunan lokalisasi membran dan peningkatan lokalisasi sitoplasmik dari *E-cadherin* serta peningkatan pewarnaan inti *ZEB1* pada sel *tumor budding*. temuan dari penelitian ini menginterpretasikan bahwa *tumor budding* merupakan migrasi kolektif dari sel-sel tumor dengan melalui proses EMT parsial yang menunjukkan fenotip E/M turunan dan bukan merupakan fenotip mesenkimal murni. Hal ini disebabkan karena berbagai penanda EMT seperti sel-sel berbentuk spindel, hilangnya ekspresi *E-cadherin* dan peningkatan *ZEB1* sangat sedikit terlihat pada daerah *tumor budding*.³²

KESIMPULAN

Ekspresi *E-cadherin* menunjukkan hubungan yang bermakna dengan derajat diferensiasi dan *tumor budding* pada karsinoma endometrium jenis endometrioid.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mutter GL, Prat J. Endometrial Adenocarcinoma, in: Pathology of the Female

Reproductive Tract. 3rd ed. 2014. Philadelphia: Elsevier; pp 370-98.

2. Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnet BM. Endometrial Carcinoma, in: Blaustein's Pathology of the Female Genital Track. 7th ed. 2019. Cham, Switzerland: Springer Nature; pp 473-534.
3. Lax SF. 2017. Pathology of Endometrial Carcinoma, in: Molecular Genetics of Endometrial Carcinoma. Graz, Austria. Springer International Publishing. pp 75-96.
4. Kahzaei Z, Dehkordi AH, Amiri M, Adineh AH, Sohrabivafa M, Darvishi I, *et al.* The Incidence and Mortality of Endometrial Cancer and Its Association with Body Mass Index and Human Development Index in Asian Population. *Word Cancer Res J.* 2018; 5(4): 1-11.
5. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. Tumor of the Uterine Corpus, in: WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th ed. 2014. Lyon: International Agency for Research on Cancer; pp 121-54.
6. Talhouk A, McAlpine JN. 2016. New classification of endometrial cancers: the development and potential applications of genomic-based classification in research and clinical care. *Gynecol Oncol Res Prac.* 2016; 3(14): 1-12.
7. Nakamura M, Obata T, Daikoku T, Fujiwara H. 2019. The Association and significance of p53 in gynecologic cancers: the potential of targeted therapy. *Int J Mol Sci.* 2019;20:1-16.
8. Talhouk A, McAlpine JN. New classification of endometrial cancers: the development and potential applications of genomic-based classification in research and clinical care. *Gynecol Oncol Res Prac.* 2016; 3(14):1-12.
9. Petrova YI, Schecterson L, Gumbiner BM. Roles for E-cadherin Cell Surface Regulation in Cancer. *Mol Biol Cell.* 2016; 27: 3233-44.
10. Sugihara T. Loss of adherens junction protein E-cadherin is a biomarker of high-grade histology and poor prognosis in endometrial cancer. *Ann Clin Lab Res.* 2016;4(1):1-5.
11. Jastania R, Nageeti T. Is p53 overexpression a predictor of worse outcome in endometrioid endometrial carcinomas?. *Int J Pathol Clin Res.* 2018; 4(81).

12. Koyuncuoglu M, Okyay E, Saatli B, Olgan S, Akin M, Saygili U. 2012. Tumor budding and E-cadherin expression in endometrial carcinoma: are they prognostic factors in endometrial cancer? *Gynecol Oncol.* 2012; 125: 208-13.
13. Xie X, Zheng X, Wang J, Chen L. Clinical significance of twist, E-cadherin and N-cadherin protein expression on endometrioid carcinoma. *J Cancer Res Ther.* 2017; 13:817-22.
14. Lewczuk L, Pryczynicz A, Guzińska-Ustymowicz K. 2021. Expression level of E-, N- and P-cadherin proteins in endometrial cancer. *Oncol Lett.* 2021; 21:1-9.
15. Park JY, Hong DG, Chong GO. Tumor Budding is a valuable diagnostic parameter in prediction of disease progression of endometrial endometrioid carcinoma. *Pathol Oncol Res.* 2019;25(2):723-30.
16. Crum CP, Nucci MR, Howitt BE, Granter SR, Parast MM, Boyd TK, *et al.* Endometrial Adenocarcinoma, in: *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology.* 3rd ed. 2018. Philadelphia. Elsevier, pp 1526-1625.
17. Mahdi H, Schlick CJ, Kowk LL, Moslemi-Kebria M, Michener Chad. Endometrial cancer in Asian and American Indian/Alaskan native women: Tumor characteristic, treatment and outcome compared to non-hispanic white women. *Gynecol Oncol.* 2013; 132: 443-9.
18. Ozbilen O, Sakarya DK, Bezircioglu I, Kasap B, Yetimalar H, Yigit S. Comparison of myometrial invasion and tumor free distance from uterine serosa in endometrial cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16:519-22.
19. Zou S, Sun H, Fan L, Xiao X, Gong L, Zhu J, *et al.* 2017. Prognostic indicator in patients with early stage endometrioid adenocarcinoma: a retrospective case-control study of 523 patients. *Int J Clin Exp Med.* 2017;10:3692-8.
20. Costas L, Frias-Gomez J, Guardiola M, Benavente Y, Pineda M, Pavon MA, *et al.* 2019. New perspective in screening and early detection of endometrial cancer. *Int J Cancer.* 2019;145:3194-206.
21. Kluz T, Lozinski T, Czekirowska S, Stacowicz N, Gurynowicz G, Chrosciel M, *et al.* 2020. Tumor budding index and microvessel density assessment in patients with endometrial cancer: a pilot study. *Oncol Lett.* 2020; 20:2701-10.
22. Grigore AD, Jolly MK, Jia D, Farach-Carson MC, Levine H. Tumor budding: the name is EMT. Partial EMT. *J Clin Med.* 2016;5:1-23.
23. Florescu MM, Pirici D, Simionescu CE, Stepan AE, Margaritescu C, Tudorache S, Ciurea RN. 2016. E-cadherin and β -catenin Immunoexpression in Endometrioid Endometrial Carcinoma. *Rom J Morphol Embryol.* 2016; 57(4):1235-40.
24. Soliman N, Mohamed SA, Morsi DF. Expression of E-cadherin, Her2/neu and P53 in endometrial carcinoma: relation to different clinicopathological predictors of the prognosis. *Merit Res J Medicine Medical Sci.* 2018; 6(11):407-15.
25. Gall TMH, Frampton AE. Gene of the month: E-cadherin (CDH1). *J Clin Pathol.* 2013; 0:1-5.
26. Cheng JC, Auersperg N, Leung PCK. Inhibition of p53 Represses E-cadherin expression by increasing DNA methyltransferase-1 and promoter methylation in serous borderline ovarian tumor cells. *Oncogene.* 2011; 30:3930-42.
27. Desai RA, Gao L, Raghavan S, Liu WF, Chen CS. Cell polarity triggered by cell-cell adhesion via E-cadherin. *J Cell Sci.* 2008;122:905-11.
28. De Smedt L, Palmans S, Sagaert X. 2015. Tumour budding in colorectal cancer: what do we know and what can we do? *Virchows Arch.*
29. Niwa Y, Yamada S, Koike M, Kanda M, Fujii T, Nakayama G. Epithelial to mesenchymal transition correlates with tumor budding and predicts prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol.* 2014; 110:764-9.
30. Masugi Y, Yamazaki K, Hibi T, Aiura K, Kitagawa Y, Sakamoo M. Solitary cell infiltration is a novel indicator of poor prognosis and epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer. *Human Pathol.* 2010;41:1061-8.
31. Attramadal CG, Kumar S, Boysen ME, Dhakal HP, Nesland JM, Bryne M. Tumor budding, EMT and cancer stem cells in T1-2/N0 oral squamous cell carcinomas. *Anticancer Res.* 2015;35:6111-20.
32. Bronsert P, Enderle-Ammour K, Bader M, Timme S, Kuehs M, Csanadi A, *et al* *Cancer*

PENELITIAN

Hubungan Ekspresi *E-cadherin* dengan Derajat Histopatologik
Haris Pemuda dkk

P-ISSN 0215-7284

e-ISSN 25279106

Terakreditasi KEMENRISTEKDIKTI/Sinta-3

cell invasion and EMT marker expression-a
three-dimensional study of the human

cancer-host interface. *J Pathol.* 2014;
234:410-22.