

HUBUNGAN EKSPRESI BETA CATENIN (*B-CATENIN*) DENGAN DERAJAT HISTOPATOLOGI PADA KARSINOMA ENDOMETRIUM TIPE I

*Yolanda Manule¹, Rina Masadah¹, Berti Nelwan¹, Djumadi Achmad¹, Upik Miskad¹, Andi Alfian Zainuddin², Syamsu Rijal³

¹Department of Pathology Anatomy, Faculty of Medicine, Hasanuddin University – Makassar, INDONESIA

²Department of Public Health, Faculty of Medicine, Hasanuddin University – Makassar, INDONESIA

³Department of Histology, Faculty of Medicine, Indonesian Moeslem University – Makassar, INDONESIA

*Correspondent Author : yolanda.manule@gmail.com

ABSTRACT

Karsinoma endometrium adalah keganasan pada traktus genitalia wanita dengan trend kejadian yang meningkat. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi hubungan antara ekspresi β -catenin dengan derajat histopatologi pada Karsinoma endometrium Tipe I. Penelitian ini dilakukan pada Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan mengambil sampel secara *stratified sampling* dari Januari 2017-Desember 2017. Dilakukan teknik pewarnaan imunohistokimia pada 49 sampel penelitian yang terkumpul, dilanjutkan dengan mengevaluasi skor ekspresi β -catenin yang terwarnai pada inti dan sitoplasma sel-sel tumor. Hasil uji statistik diperoleh nilai $p = 0,694$ ($p > 0,05$), bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara skor ekspresi β -catenin dengan derajat histopatologi pada Karsinoma Endometrium Tipe I.

Keywords: Karsinoma endometrium Tipe I, β -catenin, imunohistokimia.

PENDAHULUAN

Karsinoma endometrium adalah keganasan pada traktus genitalia wanita yang paling sering ditemukan, disebutkan bahwa di Amerika Serikat, Western, negara industri lainnya, karsinoma endometrium menjadi keganasan yang tersering pada traktus genitalia wanita, yang menempati posisi keempat keganasan paling sering ditemukan pada wanita setelah kanker payudara, paru-paru, dan kolorektal^{1,2,3}. Kebanyakan dari karsinoma endometrium ditemukan dari biopsi endometrial dengan keluhan perdarahan uterus abnormal⁴. Tidak jarang penderita ditemukan sudah dalam kondisi stadium lanjut dengan prognosis yang buruk. Dengan mempertimbangkan risiko terjadinya kanker endometrium maupun progresifitas tumor dengan prognosis yang buruk, sehingga diperlukan tindakan pencegahan dan diagnosis lebih awal dari karsinoma endometrium maupun dari lesi precursor.

Terdapat 2 tipe klinik opatologi yang utama dari karsinoma endometrium, yang telah disebutkan pertama kali oleh *Bockman* pada tahun 1983, yaitu: Tipe I adalah Low grade dan estrogen-related Endometrial carcinoma (EEC), yang umumnya berkembang pada wanita pre dan perimenopause dengan adanya gambaran kompleks dan atipikal endometrial hyperplasia. Sebaliknya Tipe II adalah nonendometrioid carcinoma (NEEC), yaitu sereous dan clear cell carcinoma, biasanya terjadi pada wanita usia lanjut, tumor ini bersifat agresif, dan trida berhubungan dengan stimulasi estrogen, umumnya berkembang dari endometrium yang atrofi^{5,6}.

Terdapat beberapa molekul yang telah diketahui berperan dalam proses tumorigenesis endometrium, yakni PTEN, KRAS, CTNNB1 (β -catenin), PIK3CA, ARID1A, dan TP53⁷. Pada endometrioid carcinoma

(tipe I), terdapat 4 gen utama yang mengalami perubahan secara molecular, yaitu: Microsatellite (MI) DNA sequence, mutasi PTEN, mutasi k-RAS, dan mutasi β -catenin^{5,8}. β -catenin adalah suatu protein yang dikode oleh gen CTNNB1, yang memegang peranan penting dalam adhesi sel-sel dan suatu konstituen dari Wnt pathway. Sinyal canonical Wnt melalui β -catenin telah disebutkan memiliki peranan yang signifikan dalam regulasi sel dan proliferasi jaringan, diferensiasi, dan carcinogenesis^{5,9}.

β -catenin melalui Canonical Wnt/ β -catenin pathway memainkan peranan penting pada tumorigenesis karsinoma endometrium, yaitu dengan cara mengaktivasi gen target melalui stabilisasi β -catenin di dalam inti. Gen Wnt mengaktivasi Dishevelled, yang merekrut β -catenin dan APC menjadi β -catenin-TCF (T cell factor) pathway, dan TCF menstimulasi gen target, seperti c-myc and cyclin D1, yang mempengaruhi proliferasi sel dan apoptosis^{5,9}. Telah dilaporkan adanya aktivasi yang berlebihan dari sinyal Wnt pada tumorigenesis karsinoma endometrium. Pada penelitian^{10,11}, dikemukakan bahwa estrogen dapat menstimulasi proliferasi endometrium dengan cara mengaktivasi sinyal Wnt/ β -catenin pathway.

MATERIAL DAN METODE

Populasi penelitian ini adalah jaringan reseksi asal endometrium yang dikirim ke Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar dan didiagnosis sebagai Karsinoma endometrium tipe I differensiasi baik, differensiasi sedang, differensiasi buruk, dengan pewarnaan H.E. sejak Januari-Desember tahun 2017. Terdapat 49 sampel yang memenuhi kriteria inklusi yang terdiri dari 15 kasus karsinoma endometrium Tipe I grade I, 20 kasus grade 2, dan 14 kasus grade 3.

Jaringan dalam blok paraffin dipotong dengan ukuran 3 μ m dan direkatkan objek glass poly-L-lysine dan kemudian dilakukan deparafinisasi. Pewarnaan imunohistokimia menggunakan metode standar protocol Detection Kit dari Biocare. Slide yang belum diwarnai dimasukkan dalam Target Retrieval Solution selama 30 menit dalam microwave bersuhu 37°C dengan kecepatan 350 rpm. Selanjutnya dilakukan prosedur standar imunostaining dengan antibodi monoklonal β -catenin (catalog No. GTX34442, dilusi 1:50; Gene Tex Laboratory).

Hasil pewarnaan imunohistokimia dievaluasi dengan menggunakan mikroskop cahaya oleh dua orang ahli patologi dan peneliti.

Immunoekspresi catenin dinyatakan dalam estimasi semi-kuantitatif dengan sistem skoring, yaitu terwarnai pada sitoplasma dan inti sel (Florescu et al, 2016; Scholten et al, 2006). Penilaian terhadap intensitas warna β -catenin : Tidak ada sel epitel normal / tumor yang terwarnai (skor 0); Lemah (skor 1); Sedang (skor 2); Kuat (skor 3); serta penilaian terhadap presentase area yang terwarnai : Tidak ada area terwarnai (skor 0); Area terwarnai < 10 % (skor 1); Area terwarnai 10-25 % (skor 2); Area terwarnai 25-50 % (skor 3); dan Area terwarnai > 50 % (skor 4). Kemudian dijumlahkan dari skor intensitas dan presentasi area yang terwarnai, kemudian akan didapatkan rentang total skor 0-7, dan selanjutnya interpretasi dibagi menjadi dua kategori sebagai berikut : (1) 0 – 4 = ekspresi negatif dan (2) 5 - 7 = ekspresi positif (overekspresi). Desain penelitian adalah cross sectional, dengan menggunakan analisis bivariat berupa uji Chi-square, untuk mengetahui hubungan antara ekspresi β -catenin dengan derajat histopatologi Karsinoma Endometrium Tipe I.

HASIL

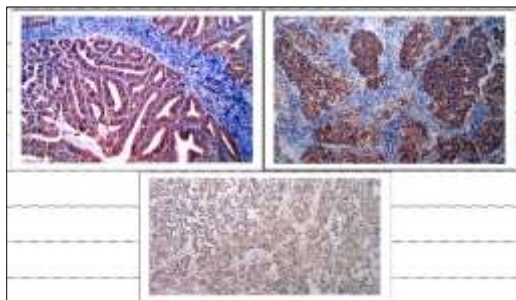
Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian

Karakteristik:	n (%)
Umur:	
< 50 tahun	21 (42,9)
≥ 50 tahun	28 (57,1)
Mean	51,10
Grading:	
Grade 1	15 (30,6)
Grade 2	20 (40,8)
Grade 3	14 (28,6)

Tabel 2. Perbedaan skor ekspresi β -catenin antara karsinoma endometrium tipe I grade I dengan karsinoma endometrium tipe I grade 2 dan grade 3

	Diagnosa histopatologi		Total	Nilai p
	Grade 1	Grade 2 dan Grade 3		
Over ekspresi (skor 5-7)	33 97,1%	15 100,0%	48 98,0%	0,694
Negatif (skor 0-4)	1 2,9%	0 0,0%	1 2,0%	
Total	34 100,0%	15 100,0%	49 100,0%	

Uji Chi-Square



Gambar 1 : Overekspresi β -catenin pada inti dan sitoplasma sel-sel tumor dari Karsinoma endometrium Tipe I. A) Overekspresi pada Karsinoma endometrium Tipe I grade 1 (100x). B) Overekspresi pada Karsinoma endometrium Tipe I grade 2 (100x). C) Overekspresi pada Karsinoma endometrium Tipe I grade 3 (200x).

DISKUSI

Dari tabel 2 di atas, memperlihatkan bahwa skor ekspresi positif β -catenin terdapat pada hampir seluruh sampel, dengan 48 sampel menunjukkan over ekspresi dan

hanya 1 sampel skor negatif. Dengan uji chi-square diperoleh hasil $p = 0,694$ ($p > 0,005$), yang berarti tidak terdapat perbedaan bermakna skor ekspresi β -catenin antara karsinoma endometrium Tipe I grade 1, dengan grade 2 dan grade 3.

Dari studi penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Florescu et al, 2016, dikemukakan bahwa terdapat hubungan antara ekspresi β -catenin dengan staging tumor, derajat diferensiasi, dan invasi miometrial, namun di sisi lain dia menemukan tidak adanya hubungan antara ekspresi β -catenin dengan keterlibatan metastasis ke kelenjar getah bening¹².

Hal yang tidak jauh berbeda pada penelitian terbaru yang diperoleh Young-II Ji, 2017, yang menemukan bahwa terdapat hubungan yang spesifik antara ekspresi β -catenin dengan beberapa faktor prognostik karsinoma endometrium, termasuk diantaranya staging pasca operasi, diferensiasi histologi tumor, invasi miometrial dan metastasis ke kelenjar getah bening¹³.

Beberapa penelitian lain juga telah menemukan adanya ekspresi β -catenin pada hiperplasia endometrium dan karsinoma endometrium, dimana didapatkan adanya ekspresi β -catenin yang intens dari inti pada sel-sel yang mengalami hiperplasia endometrium atipik dan karsinoma endometrium dibandingkan dengan hiperplasia endometrium non atipik^{14,15}. Dikatakan pula bahwa akumulasi β -catenin pada inti merupakan karakteristik dari karsinoma endometrium dan dapat ditemukan pada fase awal karsinogenesis [12,16]. Dilaporkan bahwa ekspresi β -catenin abnormal ditemukan 10 % pada hiperplasia endometrium non atipik, 50 % pada HA/EIN, dan 67 % pada Endometrioid carcinoma¹⁰.

Pada studi retrospektif ¹⁴ ditemukan bahwa sekitar 40 % hiperplasia endometrium yang mengalami progresi menjadi endometrioid carcinoma terwarnai positif β -catenin. Perubahan ekspresi β -catenin pada sel-sel endometrium yang normal, neoplastik maupun malignan, tergantung pada aktivasi β -catenin pada jalur sinyal transduksi Wnt ⁹.

Hal tersebut di atas dapat menjelaskan mengapa pada studi penelitian ini, tidak terdapat hubungan bermakna dari ekspresi β -catenin pada karsinoma endometrium tipe I menurut derajat histopatologi, yakni antara Grade 1 (well differentiated), Grade 2 (moderately differentiated), dan Grade 3 (poorly differentiated).

KESIMPULAN

Pada penelitian ini dilakukan evaluasi terhadap hubungan pola ekspresi β -catenin dengan derajat histopatologi pada karsinoma endometrium tipe I (Endometrioid type). Hasil yang diperoleh bahwa tidak terdapat hubungan antara ekspresi β -catenin dengan derajat histopatologi pada karsinoma endometrium tipe I.

REFERENSI

1. Smogeli, E. et al., 2016. L1CAM as a prognostic marker in stage I endometrial cancer : a validation study. *BMC Cancer*, pp.1–8. Available at: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-016-2631-4>.
2. Geels, Y.P. et al., 2016. L1CAM Expression is Related to Non-Endometrioid Histology, and Prognostic for Poor Outcome in Endometrioid Endometrial Carcinoma.
3. Putten, L.J.M. Van Der et al., 2016. L1CAM expression in endometrial carcinomas : an ENITEC collaboration study. (July), pp.1–9. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2016.235>.
4. Espindola, D., Kennedy, K.A. & Fischer, E.G., 2007. Management of Abnormal Uterine Bleeding and the Pathology of Endometrial Hyperplasia. , 34, pp.717–737.
5. Matias-guiu, X. & Prat, J., 2013. Molecular pathology of endometrial carcinoma. , pp.111–123.
6. Liu, F., 2007. MOLECULAR CARCINOGENESIS OF. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 46(1), pp.26–32. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S1028-4559\(08\)60102-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1028-4559(08)60102-3).
7. Kurman, 2014. WHO Pathology Female Genital Organs - 2014.pdf.
8. Putten, L.J.M. Van Der et al., 2017. Molecular profiles of benign and (pre) malignant endometrial lesions. , 38(3), pp.329–335.
9. Sanderson, P.A. et al., 2016. New concepts for an old problem : the diagnosis of endometrial hyperplasia. , pp.1–23.
10. Wang, Y. et al., 2011. Altered protein expression in serum from endometrial hyperplasia and carcinoma patients. , pp.1–8.
11. Villacorte, M. et al., 2012. β -Catenin signaling regulates Foxa2 expression during endometrial hyperplasia formation. , 32(29), pp.3477–3482. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/onc.2012.376>.
12. Florescu, M.M. et al., 2016. E-cadherin and B-catenin immunorepression in endometrioid endometrial carcinoma, 57(4) :1235-1240.
13. Yong Il Ji, 2017. The prognostic value of B-catenin expression in endometrial cancer, *International Journal of Innovative research in medical Science*, Vol.02, pp.1448-57.

14. Saegusa, M. et al., 2001. β - Catenin mutations and aberrant nuclear expression during endometrial tumorigenesis. , 84(October 2000), pp.209–217.
15. Li, M. & Zang, C., 2010. Immunohistochemical characterization of β -catenin in gynecologic tumor and its diagnostic value. , 9(6), pp.354–355.
16. Carolina, S. et al., 2003. Abnormalities of E- and P-cadherin and catenin (β - , γ -catenin , and p120 ctn) expression in endometrial cancer and endometrial atypical hyperplasia., (January), pp.471–478.