

KARYA AKHIR

**ANALISIS EKSPRESI L1 CELL ADHESION MOLECULE (L1CAM)
SEBAGAI MARKER PROGNOSTIK DALAM HUBUNGANNYA
DENGAN EKSPRESI BETA CATENIN (β -CATENIN) PADA
KARSINOMA ENDOMETRIUM**

***ANALYSIS OF L1 CELL ADHESION MOLECULE (L1CAM)
AS A PROGNOSTIC MARKER IN ASSOCIATED WITH
BETA CATENIN (β -CATENIN) EXPRESSION IN
ENDOMETRIAL CARCINOMA***

YOLANDA MANULE



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI PATOLOGI ANATOMI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2019**



Optimization Software:
www.balesio.com

**ANALISIS EKSPRESI L1 CELL ADHESION MOLECULE (L1CAM)
SEBAGAI MARKER PROGNOSTIK DALAM HUBUNGANNYA
DENGAN EKSPRESI BETA CATENIN (β -CATENIN) PADA
KARSINOMA ENDOMETRIUM**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1

Program Studi Ilmu Patologi Anatomi

Disusun dan diajukan Oleh

YOLANDA MANULE

Kepada

**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
DEPARTEMEN PATOLOGI ANATOMI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2019**



KARYA AKHIR

ANALISIS EKSPRESI L1 CELL ADHESION MOLECULE (L1CAM) SEBAGAI MARKER PROGNOSTIK DALAM HUBUNGANNYA DENGAN EKSPRESI BETA CATENIN (β -CATENIN) PADA KARSINOMA ENDOMETRIUM

Disusun dan diajukan oleh :

YOLANDA MANULE

Nomor Pokok : C107215203

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Akhir

Pada tanggal 15 April 2019

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

MENYETUJUI KOMISI PENASEHAT

Ketua

Dr. dr. Rina Masadah, M.Phil. SpPA(K)
Pembimbing Utama

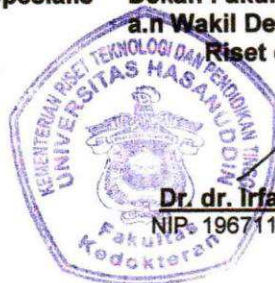
Anggota

Dr. dr. Berti J. Nelwan, M.Kes. SpPA
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Unhas

dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D
NIP. 19680518 199802 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran Unhas
a.n Wakil Dekan Bid. Akademik
Riset dan Inovasi



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 19671103 199802 1 001



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : YOLANDA MANULE

NIM : C 107 215 203

Program studi : Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Anatomi
Universitas Hasanuddin

Menyatakan dengan sebenarnya, bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 01 Mei 2019

Yang menyatakan,

Yolanda Manule



PRAKATA

Puji syukur kami panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Kuasa, atas segala karuniaNya, sehingga karya akhir ini dapat diselesaikan dengan baik.

Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu syarat penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Patologi Anatomi pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Dengan tujuan lain, penulis bermaksud untuk menyumbangkan konsep pemikiran yang kiranya dapat menjadi referensi bagi ilmuwan, khususnya bagi para Patolog Indonesia, mengenai peranan L1CAM dan β -catenin dalam penentuan prognosis karsinoma endometrium.

Proses penelitian dan penyusunan karya akhir ini tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak, oleh karenanya penulis hendak menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

1. **Dr.dr.Rina Masadah,M.Phil,Sp.PA(K)** sebagai pembimbing utama, atas segala bentuk perhatian, bimbingan, arahan, bahkan dukungan moril untuk terselesainya penyusunan karya akhir ini.
2. **Dr.dr. Berti J.Nelwan, M.Kes, Sp.PA** sebagai pembimbing anggota, atas bimbingan dan arahan selama proses penelitian dan penyusunan karya akhir ini.
3. **Dr.dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM**, sebagai pembimbing metode penelitian dan statistik, atas bimbingan terhadap analisa statistik penelitian yang dikerjakan hingga mencapai tujuan yang diharapkan.
4. **dr. Upik A. Miskad, PhD, Sp.PA(K); dan dr.Djumadi Achmad, Sp.PA(K)** sebagai tim penguji yang telah turut memberi sumbang saran dan buah pikiran untuk perbaikan dalam proses hingga terselesainya karya akhir ini.
5. Seluruh staf pengajar di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran

Universitas Hasanuddin ; **Prof.dr.Syarifuddin Wahid,Ph.D,SpPA(K),
Gunawan Arsyadi, SpPA(K), Prof.Dr.dr. Johanna M. Kandouw,
A(K), dr. Truly D. Djimahit, SpPA(K), dr. Cahyono Kaelan, Ph.D,
A(K), dr. Mahmud Ghaznawie, PhD,SpPA(K), Dr.dr. Gatot**



S.Lawrence, SpPA(K),FESC, dr. Ni Ketut Sungowati, SpPA(K), dr. Muh. Husni Cangara, PhD,SpPA, dr. Juanita, M.Kes, SpPA, dr. Ruth Norika Amin, M.Kes,SpPA, dr. Imeldy Prihatni, M.Kes,SpPA, dr. Syamsu Rijal, M.Kes,SpPA, atas segala bentuk perhatian serta bimbingan hingga terselesainya karya akhir ini.

6. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, sebagai institusi bagi penulis menempuh pendidikan pada Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Patologi Anatomi.
7. Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
8. Seluruh teman sejawat residen Patologi Anatomi, terkhusus rekan seangkatan **dr. Huswatun Hasanah, dr. Nursakti Hamzah, dr. Rini Yusriany**, atas dukungan dalam segala bentuk, serta jalinan persaudaraan yang telah terangkai indah selama menjalani Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Patologi Anatomi.
9. Seluruh rekan sejawat teknisi dan staf di Rumah Sakit Universitas Hasanuddin, Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Laboratorium Sentra Diagnostik Patologia Makassar, beserta seluruh Staf tenaga kependidikan Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
10. Suami, **dr. Christofer J.H.Ladja, M.Kes,SpOG**; dan anakda **Theona Adora Ch.Ladja**, yang telah menjadi suporter utama dalam segala bentuk selama penulis menjalani proses pendidikan.
11. Orang tua kami : **Drs.Roman Manule** dan **Marlena Malanggo, Pdt.Jusuf U.Ladja, M.Th** dan **D. Nursiteni Haddade**, serta saudara dan keluarga besar, yang senantiasa mendoakan serta memberi perhatian dalam segala bentuk, selama penulis menjalani proses pendidikan.

...nua pihak yang telah membantu penulis, yang tidak dapat disebutkan per satu.



Kiranya karya akhir ini dapat memberi sumbang referensi bagi perkembangan ilmu patologi anatomi di masa yang akan datang. Akhir kata, penulis memohon maaf yang sebesar-besarnya atas segala kekhilafan mulai dari awal penelitian hingga akhir penyusunan tesis ini.

Makassar, 01 Mei 2019

Yolanda Manule



ABSTRAK

YOLANDA. *Analisis Ekspresi L1 Cell Adhesion Molecule (L1CAM) sebagai Marker Prognostik dalam Hubungannya dengan Ekspresi Beta Catenin (β -Catenin) pada Karsinoma Endometrium* (dibimbing oleh Rina Masadah dan Berti J.Nelwan).

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara ekspresi L1CAM dengan ekspresi β -catenin dalam peranannya sebagai marker prognostik pada Karsinoma endometrium. Penelitian dilakukan pada Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan mengambil sampel secara *stratified sampling* dari Januari 2017-Desember 2017.

Penilaian mikroskopik menggunakan mikroskop cahaya. Ekspresi positif bila ditemukan warna coklat pada membran sel untuk L1CAM, dan pada inti serta sitoplasma untuk β -catenin. Dilanjutkan dengan mengevaluasi skor ekspresi β -catenin dan ekspresi L1CAM untuk menganalisa hubungan ekspresi keduanya menurut kedalaman invasi miometrium, adanya invasi limfovaskular, dan adanya kejadian metastasis pada Karsinoma Endometrium.

Hasil uji statistik yang diperoleh bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara skor ekspresi β -catenin dengan ekspresi L1CAM menurut kedalaman invasi miometrium (>50 %), adanya invasi limfovaskular, dan adanya kejadian metastasis pada Karsinoma Endometrim Tipe I ($p < 0,05$).

Kata kunci : Ekspresi L1CAM, Ekspresi β -catenin, Karsinoma endometrium.



ABSTRACT

YOLANDA. *Analysis of L1 Cell Adhesion Molecule (L1CAM) expression as a prognostic marker in associated with Beta catenin (β -catenin) expression in endometrial carcinoma (supervised by Rina Masadah dan Berti J.Nelwan).*

The study aimed to analyze the association with expression of L1CAM and expression of β -catenin as prognostic marker in endometrial carcinoma. The study was held in the Laboratory of Anatomical Pathology using the samples by *stratified sampling* taken from Januari, 2017 until Desember, 2017.

There were 49 samples evaluated using a light microscope. The expression was considered positive for L1CAM when a brown colour was found in membrane, and for β -catenin was found in the nucleus also cytoplasm. Evaluation of the expression score of β -catenin and L1CAM and their correlation of the expression score according to the depth of myometrial invasion, involvement of lymphovascular invasion and also the metastasis events from endometrial carcinoma.

The results of the study indicate that there is a significant difference between the expression of β -catenin and the expression L1CAM according to the depth of myometrial invasion ($> 50\%$), involvement of lymphovascular invasion and also the metastasis events from Endometrioid endometrial carcinoma ($p < 0,05$).

Kata kunci : L1CAM expression, β -catenin expression, endometrial carcinoma.



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xix
DAFTAR LAMPIRAN	xxi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	5
1.3. Tujuan Penelitian	6
1.3.1. Tujuan Umum	6
1.3.1. Tujuan Khusus	6
1.4. Hipotesis penelitian	8
1.5. Manfaat Penelitian	9



BAB II TINJAUAN PUSTAKA	10
2.1. Karsinoma Endometrium	10
2.2. Klasifikasi Karsinoma endometrium	11
2.2.1. Endometrioid carcinoma	12
2.2.1.1. Histopatologi	12
2.2.1.2. Grading	13
2.2. Serous carcinoma	14
2.3. Patogenesis hiperplasia endometrium dan karsinoma endometrium	15
2.4. Tumorigenesis endometrium	16
2.5. Peranan β -catenin dan L1CAM pada tumorigenesis Karsinoma endometrium	19
2.5.1. β -catenin	20
2.5.2. L1CAM (<i>L1 cell adhesion molecule</i>)	22
2.6. Kerangka teori	28
BAB III KERANGKA KONSEP	29
BAB IV METODE PENELITIAN	30
4.1. Desain penelitian	30
4.2. Tempat dan waktu penelitian	30
4.3. Populasi penelitian	30
4.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	31
5. Perkiraan besar sampel	31
6. Kriteria Inklusi dan eksklusi	32
6.1. Kriteria inklusi	32



4.6.2. Kriteria eksklusi	32
4.7. Cara kerja	33
4.7.1. Alokasi subjek	33
4.7.2. Prosedur pelaksanaan laboratorium	33
4.8. Interpretasi hasil imunohistokimia	35
4.9. Definisi operasional dan kriteria objektif	35
4.9.1. Definisi operasional	35
4.9.2. Kriteria objektif	36
4.10. Pengolahan dan analisis data	38
4.11. Alur penelitian	39
4.12. Personalia penelitian	39
BAB V PEMBAHASAN	40
5.1. Hasil penelitian	40
5.1.1. Jumlah sampel	40
5.1.2. Karakteristik sampel	43
5.1.3. Analisis perbedaan skor ekspresi L1CAM antara karsinoma endometrium tipe I grade 1 dengan grade 2 dan grade 3	45
5.1.4. Analisis perbedaan skor ekspresi L1CAM antara karsinoma endometrium tipe I : kedalaman invasi miometrium >50 % dengan kedalaman invasi miometrium <50 %	46
5.2. Analisis perbedaan skor ekspresi L1CAM antara karsinoma endometrium tipe I : ada invasi limfovaskular dengan tidak ada invasi limfovaskular	47



5.1.6. Analisis perbedaan skor ekspresi L1CAM antara karsinoma endometrium tipe I : bermetastasis dengan yang tidak bermetastasis	48
5.1.7. Analisis perbedaan skor ekspresi β -catenin antara karsinoma endometrium tipe I grade 1 dengan grade 2 dan grade 3	49
5.1.8. Analisis perbedaan skor ekspresi β -catenin antara karsinoma endometrium tipe I : kedalaman invasi miometrium >50 % dengan kedalaman invasi miometrium <50 %	50
5.1.9. Analisis perbedaan skor ekspresi β -catenin antara karsinoma endometrium tipe I : ada invasi limfovaskular dengan tidak ada invasi limfovaskular	51
5.1.10. Analisis perbedaan skor ekspresi β -catenin antara karsinoma endometrium tipe I : bermetastasis dengan yang tidak bermetastasis	52
5.1.11. Analisis hubungan skor ekspresi L1CAM dengan β -catenin pada karsinoma endometrium tipe I berdasarkan kedalaman invasi miometrium	53
5.1.12. Analisis hubungan skor ekspresi L1CAM dengan β -catenin pada karsinoma endometrium tipe I berdasarkan ada tidaknya invasi limfovaskular	54
5.1.13. Analisis hubungan skor ekspresi L1CAM dengan β -catenin pada karsinoma endometrium tipe I berdasarkan ada tidaknya kejadian metastasis	55



5.2.	Pembahasan	56
5.2.1.	Analisis ekspresi L1CAM terhadap derajat histopatologi, kedalaman invasi miometrium, adanya invasi limfovaskular, dan kejadian metastasis pada karsinoma endometrium tipe I	58
5.2.2.	Analisis ekspresi β -catenin terhadap derajat histopatologi, kedalaman invasi miometrium, adanya invasi limfovaskular, dan kejadian metastasis pada karsinoma endometrium tipe I	62
5.2.3.	Analisis hubungan skor ekspresi β -catenin dengan L1CAM terhadap derajat histopatologi, kedalaman invasi miometrium, adanya invasi limfovaskular, dan kejadian metastasis pada karsinoma endometrium tipe I	65
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN		68
6.1.	Kesimpulan	68
6.2.	Saran	69
DAFTAR PUSTAKA		70
LAMPIRAN		74



DAFTAR TABEL

No.	Tabel	Halaman
Tabel 1	Besarnya risiko precursor menjadi endometrioid Carcinoma dari berbagai studi penelitian	16
Tabel 2	Dua tipe karsinoma endometrium menurut Gambaran klinikopatologi	17
Tabel 3	Prevalensi perubahan molecular pada hiperplasia Endometrium dan karsinoma endometrium	18
Tabel 4	Karakteristik sampel penelitian	43
Tabel 5	Perbedaan skor ekspresi L1CAM antara karsinoma endometrium tipe I grade 1 dengan karsinoma endometrium grade 2 dan grade 3	45
Tabel 6	Perbedaan skor ekspresi L1CAM antara karsinoma Endometrium tipe I menurut kedalaman invasi miometrial	46
Tabel 7	Perbedaan skor ekspresi L1CAM antara karsinoma Endometrium tipe I menurut ada tidaknya invasi limfovaskular	47
Tabel 8	Perbedaan skor ekspresi L1CAM pada karsinoma Endometrium tipe I yang bermetastasis dan tidak bermetastasis	48
Tabel 9	Perbedaan skor ekspresi β -catenin antara karsinoma endometrium tipe I grade 1 dengan karsinoma endometrium grade 2 dan grade 3	49
Tabel 10	Perbedaan skor ekspresi β -catenin antara karsinoma Endometrium tipe I menurut kedalaman invasi miometrial	50
	Perbedaan skor ekspresi β -catenin antara karsinoma Endometrium tipe I menurut ada tidaknya invasi limfovaskular	51



Tabel 12	Perbedaan skor ekspresi L1CAM pada karsinoma Endometrium tipe I yang bermetastasis dan tidak bermetastasis	52
Tabel 13	Hubungan skor ekspresi L1CAM dengan β -catenin pada karsinoma endometrium tipe I menurut kedalaman invasi miometrium	53
Tabel 14	Hubungan skor ekspresi L1CAM dengan β -catenin pada karsinoma endometrium tipe I berdasarkan ada tidaknya invasi limfovaskular	54
Tabel 15	Hubungan skor ekspresi L1CAM dengan β -catenin pada karsinoma endometrium tipe I berdasarkan ada tidaknya kejadian metastasis	55



DAFTAR GAMBAR

No. Gambar	Keterangan	Halaman
Gambar 1	FIGO grading of type I Endometrioid carcinoma	14
Gambar 2	Skema yang menggambarkan progresi pertumbuhan sel-sel kelenjar dari endometrium normal hingga menjadi endometrial carcinoma	19
Gambar 3	Canonical Wnt/ β -catenin pathway yang berperan pada carcinogenesis	22
Gambar 4	Struktur L1 cell adhesion molecule	23
Gambar 5	Skema L1CAM dan peranannya dalam tumorigenesis	24
Gambar 6	Skema Canonical Wnt/ β -catenin pathway pada carcinogenesis, yang melibatkan kompleks β -catenin-TCF menuju target gen L1CAM	27
Gambar 7	Skema L1CAM mengaktifkan Epithelial-mesenchymal Transition (EMT), sehingga tumor primer mampu bermigrasi lokal maupun bermetastasis jauh	27
Gambar 8	Overekspresi L1CAM pada Karsinoma endometrium Tipe I Grade 1	41
Gambar 9	Overekspresi L1 CAM pada Karsinoma endometrium Tipe I Grade 2	41
Gambar 10	Overekspresi L1 CAM pada Karsinoma endometrium Tipe I Grade 3	41
Gambar 11	Overekspresi L1 CAM pada Karsinoma endometrium Tipe I Grade 3 dengan kedalaman invasi miometrium > 50 %	41
	Overekspresi L1CAM sel-sel tumor pada area invasi Limfovaskular	41



Gambar 13	Overekspresi L1CAM sel-sel tumor yang bermetastasis pada jaringan omentum	41
Gambar 14	Overekspresi β -catenin pada Karsinoma endometrium Tipe I Grade 1	42
Gambar 15	Overekspresi β -catenin pada Karsinoma endometrium Tipe I Grade 2	42
Gambar 16	Overekspresi β -catenin pada Karsinoma endometrium Tipe I Grade 3	42
Gambar 17	Overekspresi β -catenin pada Karsinoma endometrium Tipe I Grade 3 dengan kedalaman invasi miometrium > 50 %	42
Gambar 18	Overekspresi β -catenin sel-sel tumor pada area invasi Limfovaskular	42
Gambar 19	Overekspresi β -catenin sel-sel tumor yang bermetastasis pada jaringan omentum	42



DAFTAR SINGKATAN

Lambang / Singkatan	Arti dan Keterangan
L1CAM	L1 Cell Adhesion Molecule
B-catenin	Beta Catenin
CTNNB1	Catenin Cadherin-associated Protein Beta-1
FIGO	Federation of Gynaecology and Obstetrics
WHO	World Health Organization
PTEN	Phosphatase and Tensin Homologue
KRAS	K-ras / Kirsten Rat Sarcoma virus
ARID1A	AT-Rich Interactive Domain 1A
TP53	Tumor protein p53
APC	Adenomatous Polyposis Coli
TCF	T-cell Factor
LEF	Lymphoid Enhancer-binding Factor
Dvl	Disheveled
Ig	Immunoglobulin
HA	Hiperplasia atipik
EIN	Endometrioid Intraepithelial Neoplasia
SEIC	Serous Endometrial Intraepithelial Carcinoma
	Estrogen-related Endometrial Carcinoma
	Nonendometrioid Carcinoma



MI

Microsatellite

EM

Endometrial

TGF- β

Transforming Growth Factor - beta

HE

Hematoxylin Eosin

RPM

Revolutions Per Minute



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Rekomendasi Persetujuan Etik	74
Data Sampel Penelitian	75



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG

Karsinoma endometrium adalah keganasan pada traktus genitalia wanita yang sering ditemukan dan menunjukkan angka kejadian yang terus mengalami peningkatan. Disebutkan bahwa di Amerika Serikat, Western, dan negara industri lainnya, karsinoma endometrium menjadi keganasan pada traktus genitalia wanita yang paling sering ditemukan, dan menempati posisi keempat jenis keganasan pada wanita setelah kanker payudara, paru-paru, dan kolorektal (Smogeli et al. 2016; Geels et al. 2016; Putten et al. 2016).

Kebanyakan dari karsinoma endometrium ditemukan dari biopsi endometrium dengan keluhan perdarahan uterus abnormal (Espindola et al. 2007). Serta tidak jarang penderita ditemukan sudah dalam kondisi stadium lanjut dengan prognosis yang buruk. Dengan mempertimbangkan peningkatan kejadian karsinoma endometrium maupun progresifitas tumor disertai prognosis yang buruk, sehingga diperlukan kemampuan diagnosa yang tepat dan penilaian lebih awal terhadap prognosis penderita, sebagai dasar strategi penatalaksanaan yang efektif untuk meningkatkan angka harapan dan kualitas hidup bagi penderita.

Pada tahun 2015, WHO mengeluarkan sistem klasifikasi untuk tumor epitelial dan precursor pada endometrium (Kurman et al, 2014), menjadi :

cursor :

erplasia endometrium non atipik



- Hiperplasia endometrium atipik, yang dikenal juga dengan istilah *Endometrioid Intraepithelial Neoplasia*

b. Karsinoma endometrial :

- Endometrioid carcinoma (Tipe I), *the estrogen-related*
- Sereous carcinoma (Tipe II), *the non estrogen-related*, termasuk didalamnya clear cell cacinoma
- dan varian lainnya : mucinous carcinoma, neuroendocrine tumor, mixed carcinoma.

Gambaran histologi dari WHO 1994 maupun WHO 2015 *classification system*, dirasakan subyektif pada interpretasi observer sehingga membuatnya menjadi penilaian kualitatif daripada absolute. Hadirnya pemeriksaan imunohistokimia yang semakin berkembang hingga saat ini, secara khusus dalam pemeriksaan patologi digunakan sebagai biomarker (Allison et al. 2008;Huang et al. 2010;Laas et al. 2014;Kurman et al. 2014).

Karsinoma endometrium, yang terdiri dari 2 tipe : Endometrioid type (Tipe I), yang merupakan jenis tumor dengan low-risk malignant, yang memiliki prognosis yang lebih baik dari Non-endometrioid type (Tipe II) yang berpotensi untuk terjadinya metastasis yang luas (Fogel et al. 2003). Prognosis dari kedua tipe keganasan pada endometrium tersebut, oleh Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO) diklasifikasikan berdasarkan staging, derajat histologi, residual

ah operasi. Variabel ini dirasakan kurang optimal untuk menjadi faktor oleh karena pasien dengan karakteristik klinikopatologi yang sama menunjukkan klinikal outcome yang berbeda. Sehingga diperlukan



identifikasi faktor biological terhadap agresifitas tumor untuk menilai prognosis pasien yang kemungkinan memiliki prognosis buruk, yang membutuhkan penatalaksanaan alternatif yang lebih agresif, dan dapat dinilai lebih dini setelah didiagnosa suatu keganasan (Fogel et al. 2003). Progresi dari tumor primer menjadi tumor yang memiliki kemampuan untuk bermetastasis, dihubungkan dengan perubahan substansial dari komponen selular. Sebagai contoh, sel-sel neoplastik seringkali mengekspresikan ulang molekul adhesi yang terlibat dalam migrasi sel selama morfogenesis jaringan dan perkembangan fetal (Fogel et al. 2003).

Terdapat beberapa molekul yang telah diketahui berperan dalam proses tumorigenesis endometrium, yakni PTEN, KRAS, CTNNB1 (β -catenin), PIK3CA, ARID1A, dan TP53 (Kurman et al.2014).

β -catenin adalah suatu protein yang dikode oleh gen CTNNB 1, 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 (Matias-guiu & Prat 2013;Sanderson et al. 2016).

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

Dishevelled, yang merekrut β -catenin dan APC menjadi β -catenin-
factor) pathway, dan TCF menstimulasi gen target, seperti c-myc and
yang mempengaruhi proliferasi sel dan apoptosis (Matias-guiu & Prat



2013;Sanderson et al. 2016). Telah dilaporkan adanya aktivasi yang berlebihan dari sinyal Wnt pada tumorigenesis karsinoma endometrium. Pada penelitian (Wang et al. 2011;Villacorte et al. 2012), dikemukakan bahwa estrogen dapat menstimulasi proliferasi endometrium dengan cara mengaktivasi sinyal Wnt/ β -catenin pathway.

Saat ini, telah disebutkan oleh beberapa penelitian tentang keberadaan L1 cell adhesion molecule (L1CAM) sebagai biomarker terhadap potensial prediktif dan membantu mengidentifikasi karsinoma endometrium dengan outcome yang buruk (Bosse et al. 2014). Dimana ekspresi L1CAM yang diperlihatkan pada karsinoma endometrium, dihubungkan dengan agresifitas subtype histologi (clear cell dan sereous), staging lanjut, terjadinya metastasis jauh, dan prognosis yang jelek, lebih jauh lagi disebutkan bahwa L1CAM berperan penting untuk memprediksi klinikal outcome pada pasien yang telah didiagnosa berdasarkan kalsifikasi FIGO-stage I, secara histologi sebagai Endometrioid endometrium carcinoma (Bosse et al. 2014;Geels et al. 2016).

L1CAM adalah anggota dari immunoglobulin (Ig) supergene family dan merupakan glikoprotein transmembran dengan berat 200-220 kDA (Smogeli et al. 2016;Geels et al. 2016;Gool et al. 2016). L1CAM memegang peranan penting neurogenesis, perkembangan nervous system, regulasi interaksi antar sel pada neurohistogenesis, regulasi adhesi sel, dan migrasi sel (Smogeli et al. 2016;Geels et al. 2016;Gool et al. 2016). Pada karsinoma endometrium dan keganasan L1CAM yang terekspresi pada sel-sel tumor oleh karena adanya peningkatan motilitas sel, pertumbuhan tumor, invasi dan metastasis(Geels et al.



2016;Gool et al. 2016). L1CAM yang terwarnai difus dan berada pada sel-sel tumor yang berdekatan dengan daerah stroma, menunjukkan peranan L1CAM terhadap migrasi dan invasi dari sel-sel tumor (Smogeli et al. 2016).

Penelitian dengan menggunakan pewarnaan imunohistokimia L1CAM dan β -catenin, merupakan pertama kali yang dilakukan di Laboratorim Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Dengan mengevaluasi ekspresi dari L1CAM dan β -catenin, kiranya dapat berkontribusi dalam penegakan diagnosis karsinoma endometrium, secara khusus sebagai faktor prognosis dalam hubungannya bagi penatalaksanaan terhadap penderita karsinoma endometrium.

1.2. RUMUSAN MASALAH

Dengan memperhatikan latar belakang masalah di atas, maka dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut :

1. Apakah terdapat hubungan skor ekspresi L1CAM dengan derajat histopatologik pada karsinoma endometrium tipe I?
 2. Apakah terdapat hubungan skor ekspresi L1CAM dengan kedalaman invasi miometrial pada karsinoma endometrium tipe I?
 3. Apakah terdapat hubungan skor ekspresi L1CAM dengan adanya invasi limfovaskular pada karsinoma endometrium tipe I ?
 4. Apakah terdapat hubungan skor ekspresi L1CAM dengan kejadian metastasis ke jaringan lain pada karsinoma endometrium tipe I ?
- Apakah terdapat hubungan skor ekspresi β -catenin dengan derajat histopatologi pada karsinoma endometrium tipe I?



6. Apakah terdapat hubungan skor ekspresi β -catenin dengan kedalaman invasi miometrial pada karsinoma endometrium tipe I?
7. Apakah terdapat hubungan skor ekspresi β -catenin dengan adanya invasi limfovaskular pada karsinoma endometrium tipe I?
8. Apakah terdapat hubungan skor ekspresi β -catenin dengan kejadian metastasis ke jaringan lain pada karsinoma endometrium tipe I?
9. Apakah terdapat hubungan antara skor ekspresi L1CAM dengan skor ekspresi β -catenin pada karsinoma endometrium tipe I berdasarkan derajat histopatologi, kedalaman invasi miometrial, adanya invasi limfovaskular dan kejadian metastasis?

1.3. TUJUAN PENELITIAN

1.3.1. TUJUAN UMUM

Untuk menilai perbedaan skor ekspresi L1CAM dan β -catenin serta hubungan skor ekspresi keduanya pada Karsinoma Endometrium Tipe I

1.3.2. TUJUAN KHUSUS

1. Menentukan diagnosa histopatologi Karsinoma Endometrium dengan pewarnaan hematoxilin eosin (HE).

2. Menentukan diagnosa histopatologi, derajat diferensiasi adenokarsinoma, kedalaman invasi miometrial, ada/tidaknya invasi limfovaskular, dan adanya metastasis ke jaringan lain, pada karsinoma endometrium tipe I dengan pewarnaan HE.



3. Menentukan skor ekspresi L1CAM pada sediaan karsinoma endometrium tipe I menurut derajat histopatologi.
4. Menentukan skor ekspresi L1CAM pada sediaan karsinoma endometrium tipe I menurut kedalaman invasi miometrial.
5. Menentukan skor ekspresi L1CAM pada sediaan karsinoma endometrium tipe I menurut adanya invasi limfovaskular.
6. Menentukan skor ekspresi L1CAM pada sediaan metastasis karsinoma endometrium tipe I.
7. Menentukan skor ekspresi β -catenin pada sediaan karsinoma endometrium tipe I menurut derajat histopatologi.
8. Menentukan skor ekspresi β -catenin pada sediaan karsinoma endometrium tipe I menurut kedalaman invasi miometrial.
9. Menentukan skor ekspresi β -catenin pada sediaan karsinoma endometrium tipe I menurut adanya invasi limfovaskular.
10. Menentukan skor ekspresi β -catenin pada sediaan metastasis karsinoma endometrium tipe I.
11. Membandingkan skor ekspresi L1CAM dan β -catenin pada sediaan karsinoma endometrium tipe I berdasarkan invasi miometrial, invasi limfovaskular, dan metastasis ke jaringan lain.



1.4. HIPOTESIS PENELITIAN

1. Ada hubungan skor ekspresi L1CAM dengan derajat histopatologi pada karsinoma endometrium tipe I.
2. Ada hubungan skor ekspresi L1CAM dengan kedalaman invasi miometrium pada karsinoma endometrium tipe I.
3. Ada hubungan skor ekspresi L1CAM dengan adanya invasi limfovaskular pada karsinoma endometrium tipe I.
4. Ada hubungan skor ekspresi L1CAM dengan kejadian metastasis pada karsinoma endometrium tipe I.
5. Ada hubungan skor ekspresi β -catenin dengan derajat histopatologi pada karsinoma endometrium tipe I.
6. Ada hubungan skor ekspresi β -catenin dengan kedalaman invasi miometrium pada karsinoma endometrium tipe I.
7. Ada hubungan skor ekspresi β -catenin dengan adanya invasi limfovaskular pada karsinoma endometrium tipe I.
8. Ada hubungan skor ekspresi β -catenin dengan kejadian metastasis pada karsinoma endometrium tipe I.
9. Ada hubungan skor ekspresi β -catenin dengan skor ekspresi L1CAM terhadap invasi miometrium, invasi limfovaskular dan kejadian metastasis pada karsinoma endometrium tipe I.



1.5. MANFAAT PENELITIAN

1. Bidang Pelayanan (Aplikasi Klinik)
 - a. Hasil penelitian ini kiranya dapat memberi referensi bagi para Patolog Indonesia, secara khusus di sentra patologi Makassar, untuk menggunakan pemeriksaan imunohistokimia L1CAM dan β -catenin, dalam penegakan diagnosis maupun penentuan prognosis karsinoma endometrium.
 - b. Penelitian tentang ekspresi L1CAM dan β -catenin, diharapkan dapat berperan sebagai biomarker untuk prognostik karsinoma endometrium, sehingga dapat dijadikan pegangan dalam penatalaksanaan yang tepat dan efektif pada pasien dengan karsinoma endometrium.
2. Bidang Akademik
 - a. Memberikan informasi ilmiah tentang variasi ekspresi L1CAM dan β -catenin pada karsinoma endometrium.
 - b. Memberikan gambaran tentang nilai skor ekspresi L1CAM dan β -catenin sebagai biomarker untuk prognostik karsinoma endometrium.
3. Bidang Pengembangan Ilmu
 - a. Berdasarkan data hasil penelitian ini, bisa dikembangkan penelitian dengan parameter atau marker lainnya untuk lebih memperkuat daya prediksi dan daya prognostik untuk penderita karsinoma endometrium di Makassar.
Dapat memberikan kontribusi dalam pengembangan ilmu kedokteran di Indonesia.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Karsinoma Endometrium

Karsinoma endometrium merupakan keganasan pada trakatus genitalia wanita, yaitu pada lapisan endometrium, dengan angka kejadian yang tinggi (Laas, Ballester, Cortez, Gonin, Canlorbe, et al. 2014; National Cancer intitute, 2014). Di Amerika Serikat, tercatat sekitar 36.000 kasus baru dan terdapat angka kematian 7350 per tahunnya. Karsinoma Endometrium masuk dalam peringkat ke delapan tertinggi sebagai penyakit keganasan yang menyebabkan kematian di Amerika Serikat yang terjadi di usia decade 60-an (Espindola et al. 2007;Horn et al. 2007). Pada tahun 2012, *The American Cancer Society* mengestimasi ada 47.130 kasus baru dan 8010 kematian di tahun itu. Dimana insiden karsinoma endometrium telah meningkat 21 % dari angka yang telah direview di tahun 2008 (Sorosky 2012). Di Negara Barat, juga merupakan keganasan yang sering terjadi , tercatat 10-20 per 100.000 wanita setiap tahun (Matias-guiu & Prat 2013). Di negara berkembang pun, insiden karsinoma endometrium semakin meningkat (Putten et al. 2017). Di Makassar, menurut data dari Sentra Diagnostik Patologia Makassar, tercatat ada 80 kasus dengan diagnosa patologi sebagai karsinoma endometrium dari rentang waktu tahun 2015-2017, dan terdapat 30 kasus di sepanjang tahun

rata-rata penderita karsinoma endometrium yang didiagnosa adalah n. 90 persen kasus terjadi di usia yang lebih dari 50 tahun. Sebagian nukan secara sporadik, namun terdapat 5 % yang didiagnosa kanker



endometrium pada usia muda dengan riwayat kanker yang sama, atau bersifat hereditas (Liu 2007).

Secara umum kasus karsinoma endometrium terdiagnosa pada pasien yang datang dengan keluhan perdarahan uterus abnormal, atau perdarahan di luar dari siklus menstruasi (Espindola et al. 2007; Sorosky 2012). Faktor risiko yang telah diketahui berperan untuk terjadinya karsinoma endometrium antara lain, obesitas, nullipara, hipertensi, diabetes mellitus, late menopause, dan penggunaan estrogen eksogenik (Liu 2007; National Cancer Institute, 2012). Penelitian melaporkan terdapat angka 70 % penderita karsinoma endometrium stadium awal dengan obesitas (Sorosky 2012).

2.2. Klasifikasi Karsinoma endometrium

WHO pada tahun 2015 mengeluarkan sistem klasifikasi untuk tumor epitelial dan precursor pada endometrium (Kurman et al, 2014), menjadi :

a. Prekursor :

- Hiperplasia endometrium non atipik
- Hiperplasia endometrium atipik, yang dikenal juga dengan istilah Endometrioid Intraepithelial Neoplasia

b. Karsinoma endometrial :

- Endometrioid carcinoma (Tipe I), *the estrogen-related*
- Sereous carcinoma (Tipe II), *the non estrogen-related*, termasuk didalamnya

endometrioid carcinoma

varian lainnya : mucinous carcinoma, neuroendocrine tumor, mixed

carcinoma.



Evaluasi terhadap Hiperplasia endometrium dilakukan berdasarkan penilaian secara histologi mikroskopis, yaitu evaluasi menurut kompleksitas arsitektural dan sitologi terhadap atipia, dan penentuan sebagai simpleks dengan atau tanpa atipia, atau kompleks dengan atau tanpa atipia. Bentuk dari simpleks atau kompleks dibedakan oleh perubahan arsitektur dari kompleksitas kelenjar, banyaknya jumlah kelenjar dan jumlah stroma yang memisahkan kelenjar (Espindola et al. 2007;Mutter et al. 2007).

2.2.1. Endometrioid carcinoma (Tipe I)

Endometrioid carcinoma dengan angka kejadian 80 % dari kejadian kanker endometrium, adalah neoplasma kelenjar endometrium yang memberikan gambaran berupa bentukan asinar, papilar, atau dapat sebagian solid, dan pleomorfisme inti kurang nyata dibandingkan dengan gambaran inti *endometrial serous carcinoma* (tipe II). Sama halnya dengan lesi precursor, bahwa endometrioid carcinoma dapat berkembang dari HA/EIN, karena stimulasi *unopposed estrogen* yang berlebih (Horn et al. 2007).

2.2.1.1 Histopatologi

Gambaran histopatologi dari endometrioid carcinoma (Tipe I) menunjukkan bentukan glandular atau villoglandular, yang dilapisi epitel kolumnar bertingkat yang tersusun kompleks, *crowded*, atau membentuk percabangan, sitoplasma sel

dan bergranula, gambaran atipia ini bervariasi mulai dari mild hingga nucleoli tampak prominen, dan aktifitas mitosis meningkat secara

Yang membedakan antara Endometrioid carcinoma well differentiated



dengan HA/EIN, adalah ada tidaknya invasi sel-sel tumor ke stroma di sekitar, adanya perubahan pada stroma endometrium berupa reaksi desmoplastik pada stroma, atau tampak dengan adanya pola papiler/villoglanduler (Kurman 2014).

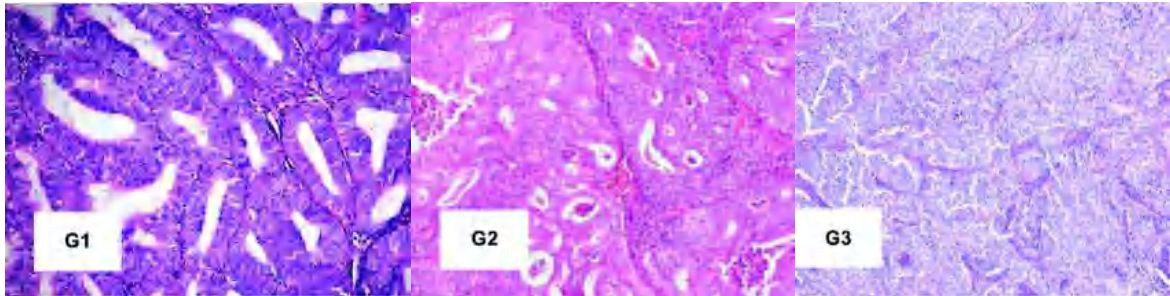
2.2.1.2. Grading

Grading histopatologi menurut FIGO, didasarkan pada arsitektur dari massa tumor, yaitu sebagai berikut :

- G1 (Well differentiated): kurang dari 5% dari pertumbuhan pola massa tumor yang solid atau nonsquamous.
- G2 (Moderately differentiated): 6%–50% dari pertumbuhan pola massa tumor yang solid atau nonsquamous.
- G3 (Poorly or undifferentiated): greater than 50% pertumbuhan pola massa tumor yang solid atau nonsquamous (Horn et al. 2007;Kurman 2014;Amant et al. 2015).

Komponen penilaian lain yang penting dalam pelaporan patologi selain grading, yakni berapa kedalaman invasi miometrial dari tumor dan adanya keterlibatan invasi limfovaskular. Grading histopatologi, usia, kedalaman invasi miometrial, adanya invasi limfovaskular, maupun keterlibatan jaringan limfonodus, berperan dalam penentuan outcome penderita (Kurman 2014).





Gambar 1. FIGO grading of type I endometrioid carcinoma :

G1 : Grade 1; $\leq 5\%$, massa tumor yang solid atau nonsquamous

G2 : Grade 2; 6%–50%, massa tumor yang solid atau nonsquamous

G3 : Grade 3; $>50\%$, massa tumor yang solid atau nonsquamous (Horn et al.2007)

2.2.2. Serous carcinoma (Tipe II)

Jenis tumor ini tidak berhubungan dengan sekresi hormon estrogen, yang berbeda halnya pada endometrioid type (tipe I). Lesi precursor, berupa Serous endometrial intraepithelial carcinoma (SEIC), umumnya berkembang dari kejadian polip ataupun endometrium yang atrofi, bukan dari hiperplasia endometrium (Desaouki et al. 2017).

Serous carcinoma yang merupakan prototype tipe II tumor, memiliki karakteristik gambaran histopatologi papillary yang kompleks dan atau adanya arsitektur glandular yang difus, dengan pleomorfisme inti yang nyata, nucleoli yang prominen, dan aktifitas mitosis banyak ditemukan. Mutasi somatik yang sering terjadi pada serous carcinoma utamanya TP53 sekitar 80-90 % (Kurman 2014; Desouki et al. 2017).



rian lain dengan jumlah kasus yang sangat jarang, tercatat sekitar 2 %,
r cell carcinoma, dengan karakteristik histopatologi berupa adanya
sel polygonal atau bentuk hobnail, dengan sitoplasma clear, atau

sitoplasma eosinofilik pucat, yang tersusun dengan arsitektur tubulokistik, papillary atau solid, pleomorfisme inti yang nyata, nukleoli yang prominen, dan kadang disertai adanya hyaline bodies. Dilaporkan adanya mutasi somatik PTEN dan Tp53 sekitar 30-40 % (Kurman 2014).

Karsinoma endometrium tipe II ini digolongkan High grade tumors dengan memiliki sifat yang agresif (Kurman 2014; Shutter et al. 2017).

2.3. Patogenesis hiperplasia endometrium dan karsinoma endometrium

Lapisan endometrium pada wanita usia produktif memiliki karakteristik yang unik, dengan adanya siklus fase pertumbuhan endometrium, peluruhan, dan kemudian pertumbuhan kembali dari lapisan endometrium, sebagai respon dari reaksi umpan balik hormonal, yakni hormon estrogen dan progesteron (Allison et al. 2008). Telah disebutkan bahwa stimulasi *unopposed estrogen* dapat menyebabkan pertumbuhan yang berlebihan dari endometrium (Allison et al. 2008) dan perubahan ini yang seringkali menjadi sumber terjadinya gejala berupa perdarahan yang simtomatik (Mutter et al. 2007; Horn et al. 2007). Perubahan patognomonik pada endometrium antara lain adanya perubahan arsitektur kelenjar-kelenjar endometrium, diawali dengan gangguan proliferasi endometrium, yang dapat berkembang selanjutnya berupa gambaran kelenjar-kelenjar endometrium yang proliferasif dengan bentuk dan ukuran yang bervariasi, tersebar secara ireguler di antara stroma, yang dikenal dengan term hiperplasia endometrium (Mutter et al. 2007; Horn et al. 2007).

Sebuah hiperplasia endometrium adalah *estrogen-driver* dan berhubungan dengan endometrioid carcinoma (tipe I) (Horn et al. 2007). Besarnya risiko dari



hiperplasia endometrium yang dapat mengalami progresi menjadi endometrioid carcinoma dapat dievaluasi dari sitologi atipia (atipik/tidak atipik) dan arsitektur kelenjar (simpleks/kompleks) (Kane & Hecht 2012). Oleh karenanya, hiperplasia endometrium non atipik maupun atipik dikatakan sebagai prekursor endometrioid carcinoma (Tipe I) (Moore 2013;Laas et al. 2014).

Beberapa studi penelitian yang menunjukkan risiko progresi hiperplasia endometrium menjadi endometrioid carcinoma dapat dilihat dari tabel berikut (Horn et al. 2007;Armstrong et al. 2012).

	Simple hyperplasia	Complex hyperplasia	Atypical hyperplasia
Kurman et al, 1985	1/93 (1.1%)	1/29 (3.4%)	10/35 (28.6%)
Baak et al, 1992	0/8 (0%)	1/6 (16.7%)	5/11 (45.4%)
Horn et al, 2004	–	8/390 (2.0%)	58/112 (51.8%)
Overall risk	1/101 (1.0%)	15/425 (3.5%)	73/158 (46.2%)

Tabel 1. Besarnya risiko precursor menjadi endometrioid carcinoma dari berbagai studi penelitian (Horn et al,2007)

2.4. Tumorigenesis Endometrium

Terdapat 2 tipe klinikopatologi yang utama dari karsinoma endometrium, yang telah disebutkan pertama kali oleh *Bockman* pada tahun 1983, yaitu : Tipe I

low grade dan estrogen-related Endometrial carcinoma (EEC), yang berkembang pada wanita pre dan perimenopause dengan adanya kompleks dan atipikal endometrial hyperplasia. Sebaliknya Tipe II



adalah nonendometrioid carcinoma (NEEC), yaitu serous dan clear cell carcinoma, biasanya terjadi pada wanita usia lanjut, tumor ini bersifat agresif, dan tidak berhubungan dengan stimulasi estrogen, umumnya berkembang dari endometrium yang atrofi (Matias-guiu et al. 2001)(Liu 2007).

Tabel 2. Dua Tipe Karsinoma endometrium menurut gambaran klinikopatologi (Liu 2007)

	Type 1	Type 2
Incidence	80 %	≤ 20 %
Age	Pre- / perimenopausal	>60 thn
Histology	Endometrioid	Serous, clear
Cell differentiation	Low grade	High grade
Precursor lesion	Hyperplastic EM	Atrophic EM
Estrogen stimulation	Related	Unrelated
Clinical behavior	Indolent	Aggressive

Pada studi penelitian, sejak lama telah dilaporkan adanya perubahan molekular yang terjadi kedua tipe karsinoma tersebut.

Pada endometrioid carcinoma (tipe I), terdapat 4 gen utama yang mengalami perubahan secara molecular, yaitu : Microsatellite (MI) DNA sequence, mutasi k-RAS, dan mutasi β -catenin (Matias-guiu & Prat 2013;Putten et al.



Sebagian besar perubahan genetic yang ditemukan pada endometrioid carcinoma, dapat terjadi di awal tumorigenesis endometrioid. Pada hiperplasia atipik, didapatkan adanya perubahan gen PTEN, β -catenin, k-RAS, dan MI, dimana 50 % kasus, ditemukan adanya inaktivasi PTEN (Liu 2007;Allison et al. 2008; Mokhtar et al, 2013). Mutasi dari gen-gen tersebut dapat membuat perubahan pada jalur sinyal transduksi (Moore 2013).

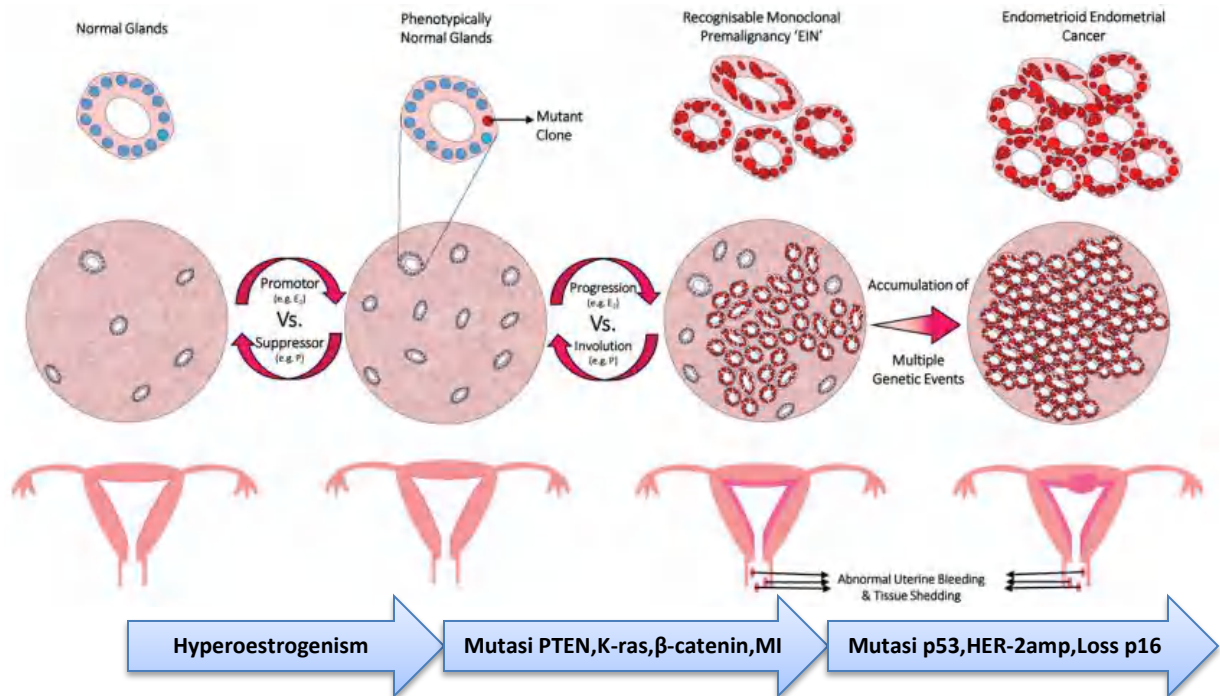
Sedangkan pada Sereous carcinoma (Tipe II), ditemukan adanya mutasi gen p53 sekitar 80 % dari semua kasus (Liu 2007;Sorosky 2012).

Tabel 3. Prevalensi perubahan molekular pada hiperplasia endometrium dan karsinoma endometrium (Matias-guiu & Prat 2013)

	Atypical hyperplasia	Endometrial carcinoma
PTEN mutation	16,7-36 %	26-83 %
K-ras mutation	13-22 %	15-35 %
Microsatellite instability	4,2-50 %	28-44 %
B-catenin mutation	13-35 %	23-80 %



Gambar 2. Skema yang menggambarkan progresi pertumbuhan sel-sel kelenjar dari endometrium normal hingga menjadi endometrial carcinoma (Sorosky 2012)



2.5. Peranan β -catenin dan L1CAM pada tumorigenesis Karsinoma Endometrium

Peranan penggunaan marker biological untuk mengidentifikasi progresi tumor ke stadium lanjut diperlukan untuk diagnosis awal pada pasien untuk memantau kemungkinan agresifitas tumor dan menentukan prognosis penderita, dan yang pada akhirnya dapat ditentukan strategi penatalaksanaan yang dibutuhkan oleh penderita dan terapi yang tepat.

Progresi tumor primer hingga mampu bermetastasis dihubungkan dengan adanya perubahan di tingkat selular. Antara lain terganggunya adhesi antar sel ke

ke matriks ekstra selular, dan adanya perubahan ekspresi molekul yang merupakan tahapan progresi selama perkembangan stadium



tumor berlangsung. Oleh karena itu identifikasi maupun inhibisi fungsi dari beberapa molekul dapat berguna menghambat progresi kanker.

2.5.1. β -catenin

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 (Matias-guiu & Prat 2013; Sanderson et al. 2016).

Gen β -catenin (CTNNB1) terletak pada 3p21. Mutasi pada ekson 3 dari β -catenin menghasilkan ketidakstabilan protein β -catenin, akumulasi pada inti dan sitoplasma, dan berpartisipasi dalam sinyal transduksi dan aktivasi transkripsi melalui formasi kompleks dengan ikatan protein DNA, dimana mutasi ekson 3 β -catenin dengan adanya akumulasi protein β -catenin pada inti terjadi di 14-44 % kasus endometrioid carcinoma (Matias-guiu & Prat 2013).

Pada sel-sel yang normal, β -catenin didegradasi dengan cepat oleh proteosom dan impair dari turnover ini membuat penambahan protein sitoplasmik yang menghasilkan translokasi secara simultan dari β -catenin ke inti sel, yang dapat mengaktifkan faktor transkripsi. Beberapa penelitian membuktikan dengan ekspresi imunohistokimia dari 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

endometrium dibandingkan dengan hiperplasia endometrium non atipik

et al. 2001)(Li & Zang 2010). Dikatakan pula bahwa akumulasi β -catenin

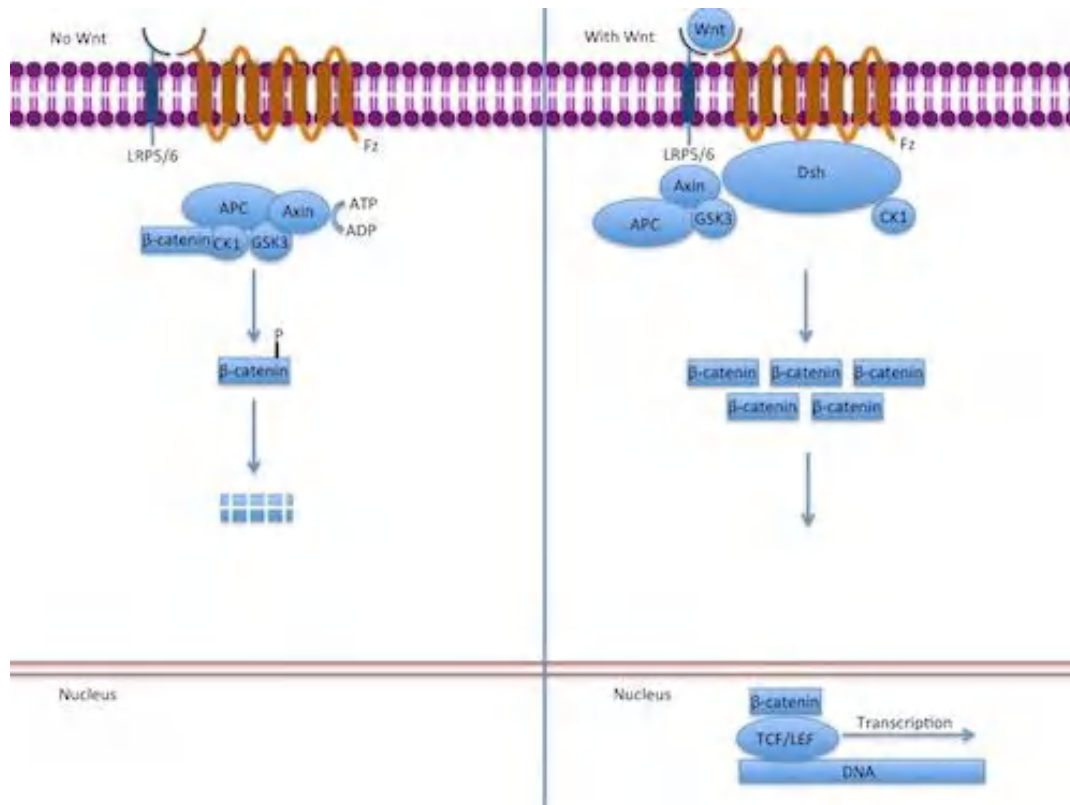
merupakan karakteristik dari karsinoma endometrium dan dapat



ditemukan pada fase awal karsinogenesis. (Carolina et al. 2003; Florescu et al. 2016). Dilaporkan bahwa ekspresi β -catenin abnormal ditemukan 10 % pada hiperplasia endometrium non atipik, 50 % pada HA/EIN, dan 67 % pada Endometrioid carcinoma (Wang et al. 2011). Pada studi retrospektif (Steinback et al. 2011) 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, neoplastic maupun malignan, tergantung pada aktivasi β -catenin pada jalur sinyal transduksi Wnt (Sanderson et al. 2016).

β -catenin melalui Canonical The Wnt/ β -catenin pathway memainkan peranan penting pada tumorigenesis karsinoma endometrium, yaitu dengan cara mengaktivasi gen target melalui stabilisasi β -catenin didalam 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 (Matias-guiu & Prat 2013; Florescu et al. 2016; Sanderson et al. 2016). Telah dilaporkan adanya aktivasi yang berlebihan dari sinyal Wnt pada tumorigenesis karsinoma endometrium. Pada penelitian (Wang et al. 2011; Villacorte et al. 2012), dikemukakan bahwa estrogen dapat menstimulasi proliferasi endometrium dengan cara mengaktivasi sinyal Wnt/ β -catenin pathway.





Gambar 3. Canonical Wnt/ β -catenin signaling pathway yang berperan pada carcinogenesis. (McDonald, 2009)

2.5.2 L1CAM (*L1 Cell Adhesion Molecule*)

Terdapat beberapa anggota dari family molekul adhesi utama, antara lain : integrins, cadherins, immunoglobulin-like CAM dan selectin yang seringkali mengalami penyimpangan regulasi pada kejadian kanker, yang berkontribusi terhadap progresifitas perkembangan sel-sel kanker (Raveh et al 2009; Samatov 2016)

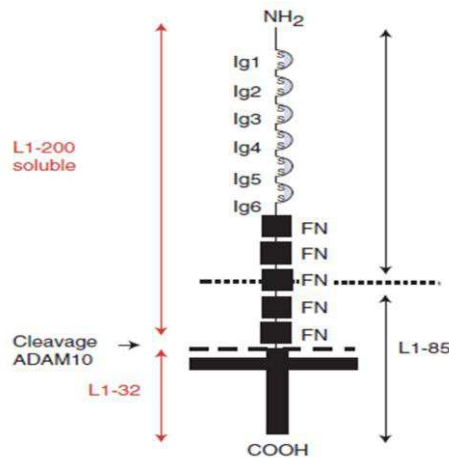
Salah satu yang akan dibahas lebih jauh, yaitu molekul adhesi L1CAM, dalam penelitian satu dekade terakhir, mulai diteliti dan disebutkan memiliki keterlibatan dalam berbagai kanker pada manusia.



L1CAM adalah merupakan molekul adhesi dari anggota *immunoglobulin superfamily of cell adhesion molecules* (IgCAM), yang pada awalnya diidentifikasi pada system saraf dan merupakan glikoprotein transmembran dengan berat 200-220 kDA (Smogeli et al. 2016;Geels et al. 2016;Gool et al. 2016).

L1CAM, dari asalnya memegang peranan utama pada neurogenesis, perkembangan system saraf, regulasi interaksi antar sel pada neurohistogenesis,, perkembangan aksonal, pada sel schwann, dan myelin (Smogeli et al. 2016;Geels et al. 2016;Gool et al. 2016).

L1CAM memiliki region ekstraselular yang terdiri dari enam *immunoglobulin (Ig)-like domains* dan lima *fibronectin (fn)-like repeats type III* (Fogel et al. 2004; Raveh et al.2009; Samatov et al.2016).

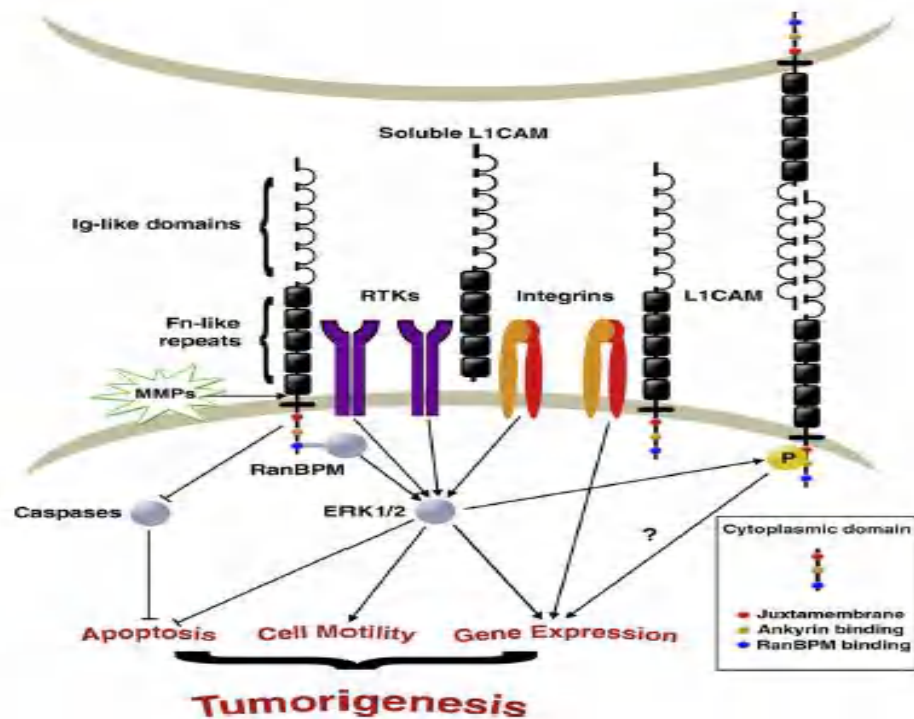


Gambar 4. Struktur L1 cell adhesion molecule (Fogel et al.2004)

L1CAM dapat berikatan dengan cara interaksi homofilik dengan molekul L1CAM sel yang bersebelahan dan juga dapat berikatan dengan cara interaksi dengan *receptor tyrosine kinases (RTKs)* ataupun dengan integrin, yang mengaktifasi ERK 1/2. L1CAM juga dapat dibelah oleh *metalloproteases* yang kemudian berikatan dengan *receptor tyrosine kinases (RTKs)*



ataupun dengan integrin di permukaan membrane sel yang sama maupun dengan sel yang bersebalahan. Komponen intraselular dari L1CAM, yakni the juxtamembrane domain, the ankyrin binding domain and the Ran binding protein M (RanBPM) domain, juga mampu berikatan dengan domain lainnya yang mampu mengaktivasi ERK, yang selanjutnya dapat mencetuskan progresifitas tumor melalui siklus sel, dan menghambat apoptosis (Raveh et al. 2009; Samatov et al. 2016)



Gambar 5. Skema L1CAM dan perannya dalam tumorigenesis (Raveh et al. 2009)

Dari beberapa studi penelitian, diketahui adanya penyimpangan ekspresi L1CAM pada beberapa jenis kanker. Dimana disebutkan adanya ekspresi L1CAM pada beberapa jenis kanker dihubungkan dengan prognosis yang buruk dan stadium penderitanya (Raveh et al. 2009; Gool et al. 2016).



Saat ini, telah disebutkan oleh beberapa penelitian tentang keberadaan L1 cell adhesion molecule (L1CAM) sebagai biomarker terhadap potensial prediktif dan membantu mengidentifikasi karsinoma endometrium dengan outcome yang buruk (Bosse et al. 2014; Gool et al.2016). Dimana ekspresi L1CAM yang diperlihatkan pada karsinoma endometrium, dihubungkan dengan agresifitas subtype histologi (clear cell dan sereous), staging lanjut, terjadinya metastasis jauh, dan prognosis yang jelek, lebih jauh lagi disebutkan bahwa L1CAM berperan penting untuk memprediksi klinikal outcome pada pasien yang telah didiagnosa berdasarkan kalsifikasi FIGO-stage I, secara histologi sebagai Endometrioid endometrium carcinoma (Bosse et al. 2014;Geels et al. 2016).

Pada karsinoma endometrium dan keganasan lainnya, L1CAM yang terekspresi pada sel-sel tumor oleh karena adanya peningkatan motilitas sel, pertumbuhan tumor, invasi dan metastasis (Geels et al. 2016;Gool et al. 2016). L1CAM yang terwarnai difus dan berada pada sel-sel tumor yang berdekatan dengan daerah stroma, menunjukkan peranan L1CAM terhadap migrasi dan invasi dari sel-sel tumor (Smogeli et al. 2016). Dasar biologis dari kerja L1CAM adalah meningkatkan motilitas sel yang menstimulasi terjadinya invasi sel-sel tumor. Pernyataan ini didukung oleh penelitian yang mengemukakan bahwa L1CAM sering ditemukan dan kadang terekspresi kuat terutama pada batas invasi dari massa tumor. L1CAM meningkatkan motilitas sel dengan cara menurunkan regulasi cadherins dan kapasitasnya yang dapat berikteraksi dengan molekul-matriks ekstraselular (Smogeli et al. 2016).



la kanker endometrium, hilangnya ekspresi ER, PR, dan E-cadherin an dengan overekspresi L1CAM. Aktivasi Wnt-signaling seringkali

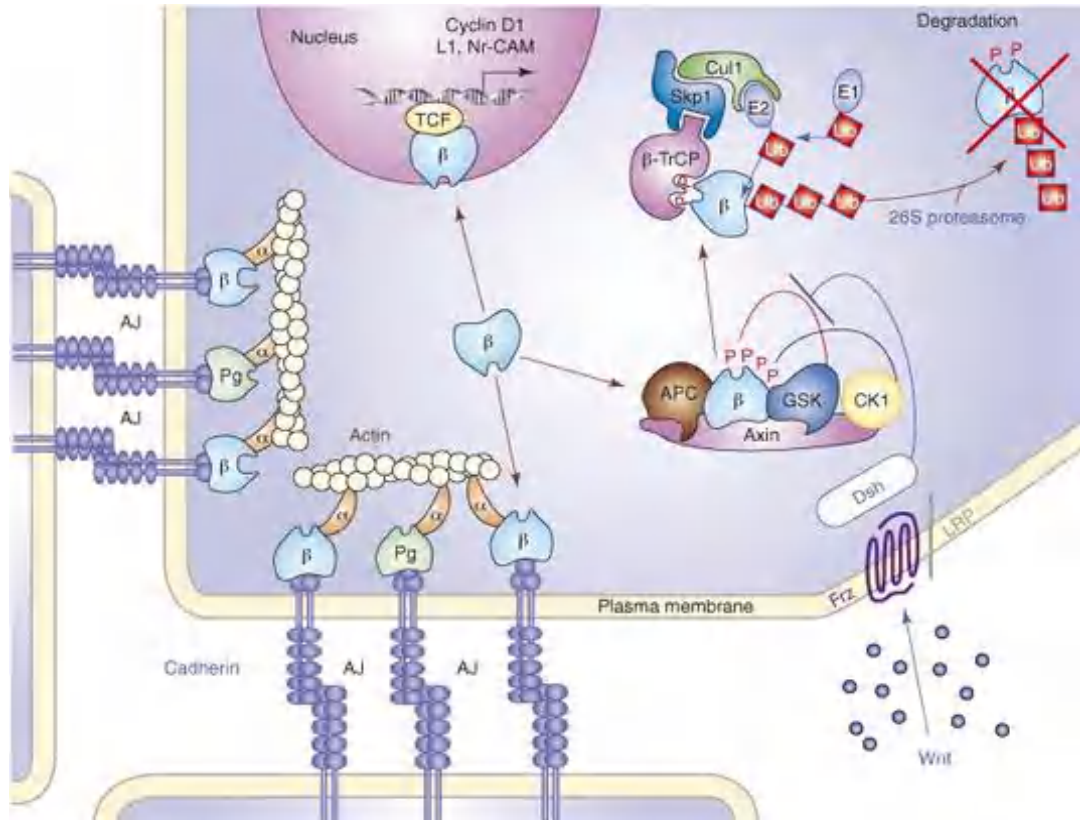
ditemukan pada *low grade endometrioid-type endometrial cancers*. Selanjutnya dikemukakan oleh Bosse et al, bahwa adanya hubungan yang kuat antara L1CAM dengan high grade tumor dan Non endometrioid endometrial carcinoma (Tipe II), bahwa β -catenin memainkan peranan penting dalam regulasi L1CAM pada kanker endometrium (Bosse et al. 2014).

Pada studi penelitian yang dilakukan pada kasus kanker kolorektal dikemukakan bahwa L1CAM dapat menjadi target dari molekul β -catenin melalui jalur Wnt-signalling. Inti yang mengandung β -catenin berdampingan dengan L1CAM terekspresikan pada sel-sel tumor, contohnya pada kanker colon dan mengatur ekspresi L1CAM melalui peningkatan aktivasi transkripsional (Zeimet et al. 2013) (Smogeli et al. 2016). Hal ini didukung oleh penelitian yang melaporkan bahwa pada sel-sel tumor yang invasif didapatkan adanya lokalisasi β -catenin dalam inti yang berbeda pada sel-sel tumor yang berada di area sentral. (Yang & Weinberg 2008). Kemudian L1CAM telah diidentifikasi merupakan suatu target gen dari jalur sinyal Wnt/ β -catenin dan keberadaan β -catenin dalam inti bersama dengan L1CAM (Yang & Weinberg 2008).

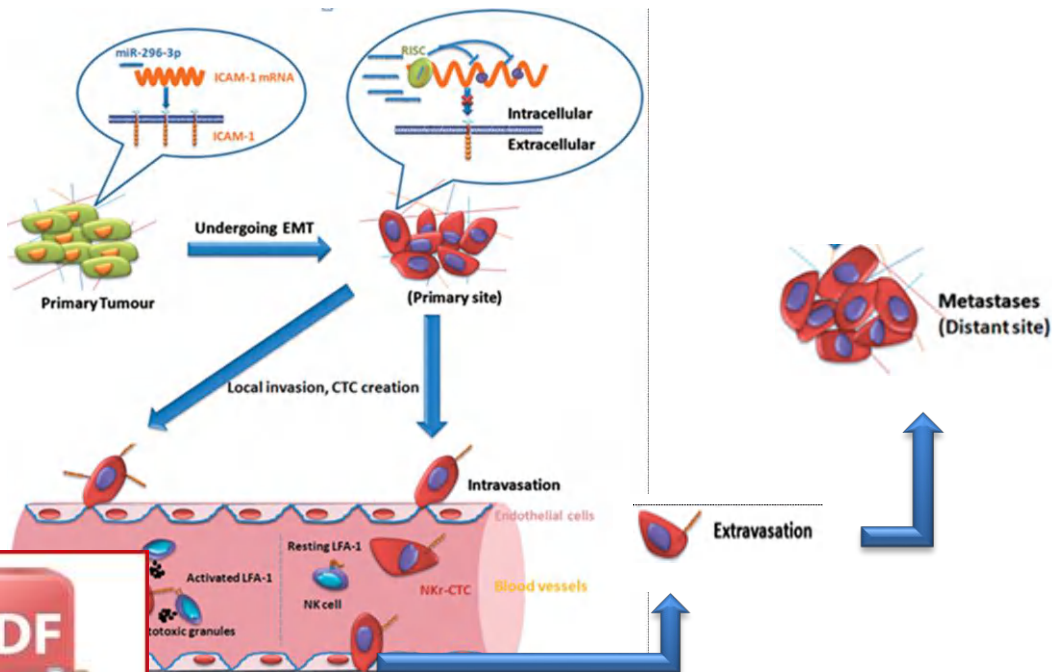
Hal ini menunjukkan bahwa kompleks β -catenin/TCF-LEF yang mengaktifkan proses transkripsi, adalah regulator penting yang langsung bekerja terhadap ekspresi L1CAM. Selanjutnya melalui jalur transkripsi Slug, L1CAM mengaktifkan proses Epithelial-mesenkimal Transition (EMT) yang membuat sel-sel tumor primer memiliki kemampuan untuk bermigrasi dan menginvasi area lokal

(Yang & Weinberg 2008; Pfeifer et al. 2010).





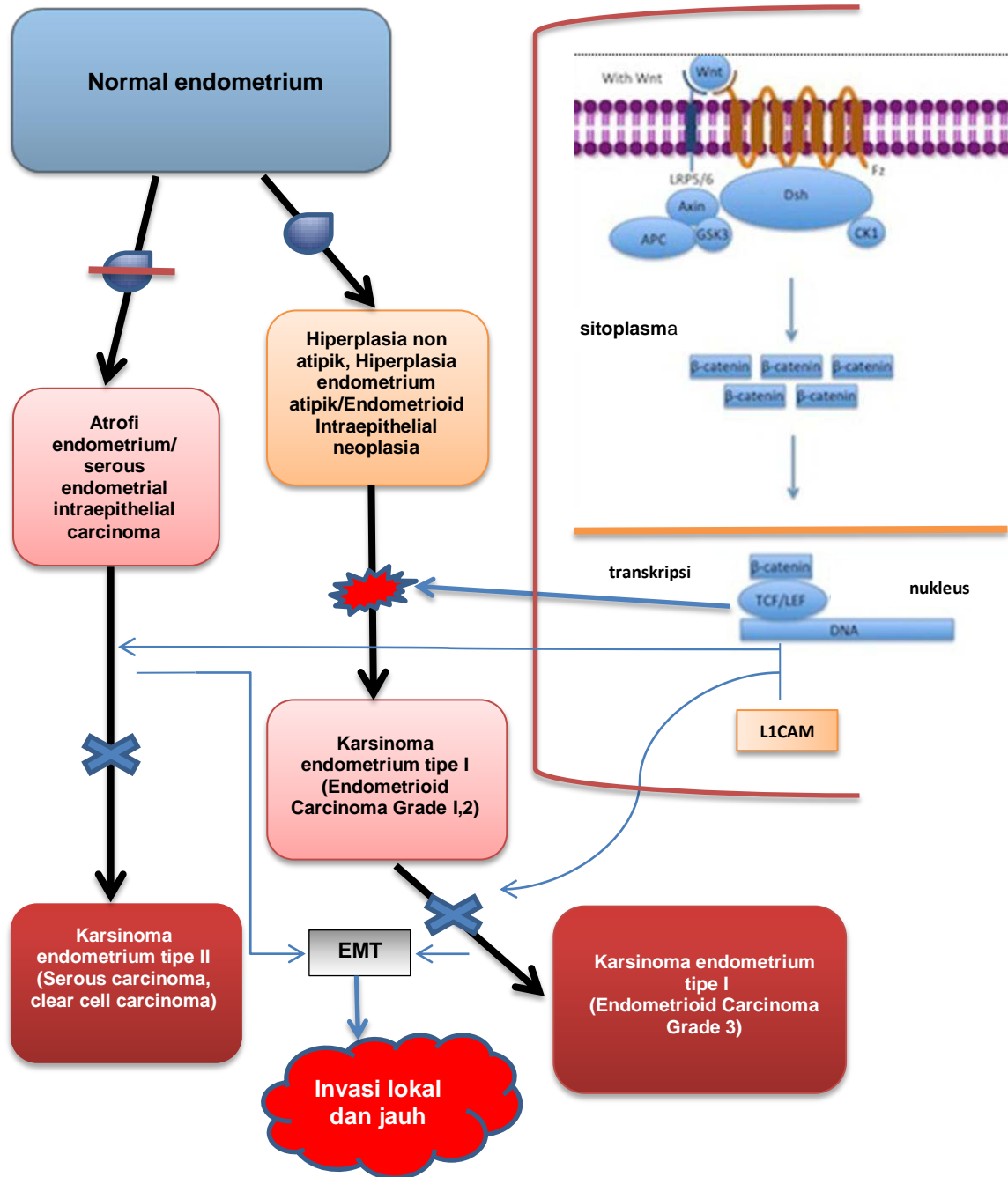
Gambar 6. Skema Canonical Wnt/β-catenin pathway pada carcinogenesis, yang melibatkan kompleks β-catenin-TCF menuju target gen L1CAM, mengaktifkan jalur transkripsi (Pfeifer et al.2010)



7. Skema L1CAM mengaktifkan Epithelial-mesenchymal Transition (EMT), tumor primer mampu bermigrasi lokal maupun bermetastasis jauh (Yang 2008)

PDF
Optimization Software:
www.balesio.com

2.6. Kerangka Teori



Keterangan :



berestrogen

mutasi PTEN, K-ras, β -catenin, M1

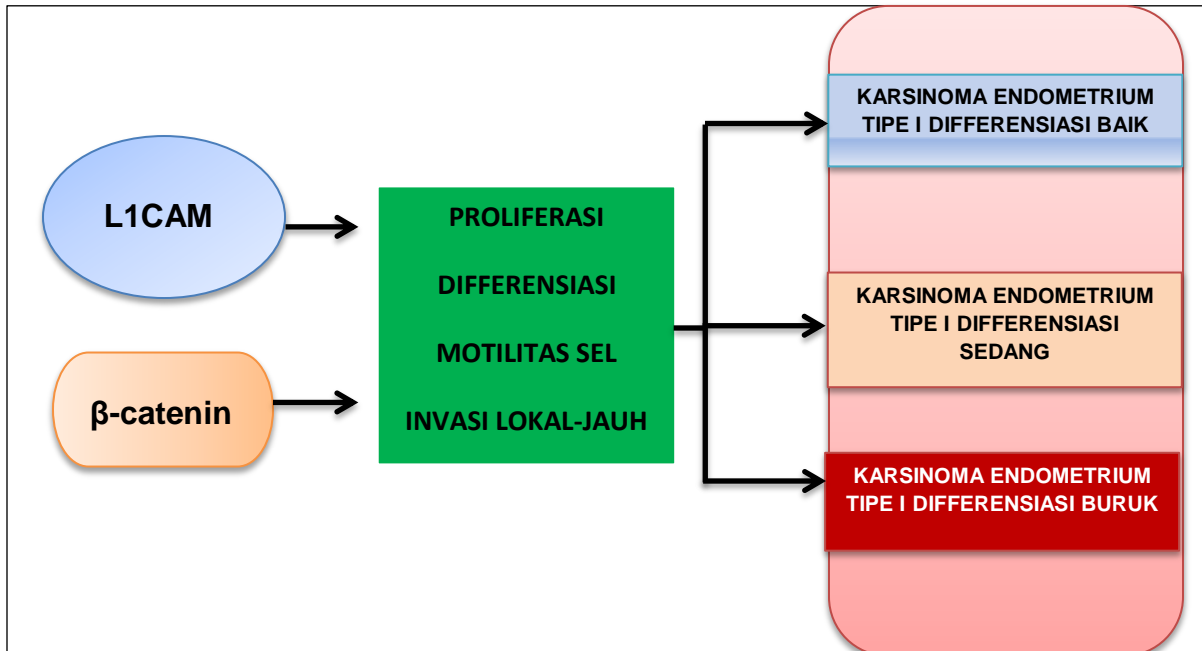
mutasi p53, HER2/neu

overexpression, Loss p16

BAB III

KERANGKA KONSEP

Pada penelitian ini konsep yang akan disajikan sebagai berikut :



VARIABEL PERANCU :
POLIMORFISME GEN
PTEN, K-RAS, P53

- Variabel bebas : L1CAM dan β -catenin
- Variabel Tergantung : Karsinoma Endometrium Tipe I differensi baik, differensi sedang, differensi buruk

Mediator : Antara : Proliferasi, differensi, motilitas sel, invasi local/jauh

Perancu : Polimorfisme Gen PTEN, K-ras, P53



BAB IV

METODOLOGI PENELITIAN

4.1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan suatu penelitian observasi analitik dengan desain *cross sectional* untuk mengetahui ekspresi L1CAM dan β -catenin pada Karsinoma endometrium tipe I differensiasi baik, differensiasi sedang, differensiasi buruk.

4.2. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada bulan Juli 2018 sampai Desember tahun 2018.

4.3. Populasi Penelitian

Populasi penelitian ini adalah jaringan reseksi asal endometrium yang dikirim ke Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan didiagnosis sebagai Karsinoma endometrium tipe I differensiasi baik, differensiasi sedang, differensiasi buruk, dengan pewarnaan H.E. sejak Januari - Desember tahun 2017.



4.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel

Sampel adalah seluruh populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan dipilih berdasarkan urutan masuk jaringan ke Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sampai jumlah sampel terpenuhi (*stratified sampling*).

4.5. Perkiraan Besar Sampel

$$n = \left[\frac{Z\alpha\sqrt{2PQ} + Z\beta\sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2}}{P_1 - P_2} \right]^2$$

Keterangan :

n = jumlah sampel

$Z\alpha$, 5 % = 1,96; $Z\beta$, 20 % = 0,84

P_2 = proporsi karsinoma endometrium = 0,7

Q_2 = $1 - 0,7 = 0,3$

$P_1 - P_2 = 0,2$

$P_1 = P_2 + 0,2 = 0,7 + 0,2 = 0,9$

$Q_1 = 1 - P_1 = 1 - 0,9 = 0,1$

$P = (P_1 + P_2) / 2 = (0,9 + 0,7) / 2 = 0,8$

$Q = 1 - P = 1 - 0,8 = 0,2$

$$n = \left[\frac{1,96\sqrt{2 \times 0,8 \times 0,2} + 0,84\sqrt{0,9 \times 0,1 + 0,7 \times 0,3}}{0,9 - 0,7} \right]^2 = 36$$



4.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

4.6.1. Kriteria Inklusi

- a. Jaringan tumor endometrium yang diterima di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan kesimpulan histopatologik oleh dua ahli patologi sebagai Karsinoma endometrium tipe I differensiasi baik, differensiasi sedang, differensiasi buruk, dengan pewarnaan H. E.
- b. Blok parafin dari jaringan asal Karsinoma endometrium tipe I differensiasi baik, differensiasi sedang, differensiasi buruk, yang diproses sesuai standar imunohistokimia.

4.6.2. Kriteria Eksklusi

- a. Pada data lembar jawaban histopatologi, informasi tidak lengkap mengenai identitas pasien, data klinik dan pemeriksaan makroskopik.
- b. Sediaan blok paraffin dari jaringan Karsinoma endometrium tipe I differensiasi baik, differensiasi sedang, differensiasi buruk, yang sudah rusak, sedikit atau habis.
- c. Sediaan jaringan reseksi Karsinoma endometrium tipe I differensiasi baik, differensiasi sedang, differensiasi buruk, yang rusak saat diproses untuk pewarnaan imunohistokimia.



4.7. Cara Kerja

4.7.1. Alokasi Subjek

Seluruh sampel yang memenuhi syarat berdasarkan pemeriksaan histopatologi sebagai Karsinoma endometrium tipe I differensiasi baik, differensiasi sedang, differensiasi buruk, berdasarkan klasifikasi WHO 2015.

4.7.2. Prosedur Pelaksanaan Laboratorium

a. Prosedur Pewarnaan Hematoksilin Eosin

Setelah jaringan yang telah diblok dikumpulkan, jaringan didinginkan kembali dalam lemari es, kemudian dipotong dengan mikrotom, dengan ketebalan 4 μ . Kaca objek dioles dengan albumin untuk merekatkan sediaan yang telah dipotong. Selanjutnya jaringan potongan mikrotom dimasukkan ke dalam *water bath* (<60°C). Potongan di *water bath* diambil dengan kaca objek tadi, *slide* ditiriskan sampai kering, kemudian *slide* diletakkan di atas *slide warmer* (<60°C) selama 15 menit, selanjutnya *slide* siap diwarnai.

Proses pewarnaan:

- 1) *Slide* yang berisi jaringan hasil blok parafin tadi direndam xylol selama 5 menit yang dilakukan 2 kali pada 2 wadah.
- 2) Rendam dalam larutan alkohol 95% selama 2 menit, dilakukan 2 kali pada 2 wadah.
Rendam dalam larutan alkohol 70% selama 2 menit.
Bilas dengan air mengalir selama 5 menit.



- 5) Rendam larutan *Hematoxyllin Mayer* selama 15 menit
- 6) Bilas dengan air mengalir sampai berwarna biru.
- 7) Rendam dalam larutan eosin 1% selama 5 menit.
- 8) Rendam dalam larutan alkohol 70% selama 2-5 menit.
- 9) Rendam dalam larutan alkohol 95% selama 2-5 menit, dilakukan 2 kali pada 2 wadah.
- 10) Rendam dalam carbol xylol selama 5 menit
- 11) Rendam dalam larutan xylol selama 2-5 menit.
- 12) *Slide* dikeringkan, ditetesi entelan lalu ditutup dengan *deck glass*.
- 13) *Slide* siap untuk dilihat di bawah mikroskop.

b. Prosedur Pewarnaan Imunohistokimia

Jaringan dalam blok paraffin dipotong dengan ukuran 3µm 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 antibody monoklonal β-catenin dan policlonal L1CAM concentrated untuk sampel yang berbeda dengan dilusi 1:50. Hasil pewarnaan imunohistokimia dievaluasi

dengan menggunakan mikroskop cahaya oleh dua orang ahli patologi dan peneliti.



4.8. Interpretasi Hasil Imunohistokimia

Ekspresi β -catenin adalah terakumulasi protein pada sitoplasma dan inti sel, dan L1CAM pada membran sel, yang dideteksi dengan metode imunohistokimia. Bila terekspresi positif, maka dengan menggunakan mikroskop cahaya akan tampak berwarna coklat pada lokasi antigen yang akan dideteksi. Ekspresi dihitung menggunakan sistem skoring berdasarkan intensitas warna dan proporsi sel yang terwarnai.

4.9. Defenisi Operasional dan Kriteria Objektif

Ekspresi β -catenin adalah terakumulasi protein pada sitoplasma dan inti sel, dan L1CAM pada membran sel, yang dideteksi dengan metode imunohistokimia. Bila terekspresi positif, maka dengan menggunakan mikroskop cahaya akan tampak berwarna coklat pada lokasi antigen yang akan dideteksi. Ekspresi dihitung menggunakan sistem skoring berdasarkan intensitas warna dan proporsi sel yang terwarnai.

4.9.1. Defenisi Operasional

a. Karsinoma endometrium Tipe I adalah semua jaringan histopatologi endometrium dengan gambaran penambahan kelenjar-kelenjar endometrium dengan bentuk bermacam-macam : bulat, memanjang, bercabang, vilous, atau solid, hingga bentukan kelenjar sudah tidak dapat dikenali lagi, membrane basalis sudah tidak intak, tampak tersebar di stroma sekitarnya, dilapisi epitel

inti atipik, pleomorfik, hiperkromatik, inti vesikuler, dan nucleoli. Differentiasi baik apabila terdapat massa solid kurang dari 5 % dari tumor, differentiasi sedang apabila terdapat 6-50 % massa solid dari



keseluruhan massa tumor, differensiasi buruk apabila terdapat lebih dari 50 % massa solid dari keseluruhan massa tumor.

- b. Invasi miometrial adalah kedalaman massa tumor dari karsinoma endometrium yang diukur kurang dari 50 % atau lebih dari 50 % ketebalan lapisan dinding uterus.
- c. Invasi limfovaskular adalah adanya massa tumor dari karsinoma endometrium yang ditemukan dalam lumen pembuluh darah dan atau pembuluh limfe.
- d. Metastasis adalah adanya massa tumor dari karsinoma endometrium yang ditemukan pada jaringan lain, yaitu kelenjar getah bening, atau omentum.

4.9.2.Kriteria Objektif

Immunoekspresi L1CAM dan β -catenin dinyatakan dalam estimasi semi-kuantitatif dengan sistem skoring, yaitu :

- a. Penilaian ekspresi L1CAM (Zeimet et al,2016) :

Presentasi area yang terwarnai pada membran sel tumor :

- 1. Tidak ada area terwarnai (skor 0)
- 2. Area terwarnai < 10 % (skor 1)
- 3. Area terwarnai 11-50 % (skor 2)
- 4. Area terwarnai >50 % (skor 3)

Interpretasi skor terbagi menjadi menjadi dua kategori :

skor 0-1 = low ekspresi

skor 2-3 = overekspresi



b. Penilaian ekspresi β -catenin (Florescu et al,2016; Scholten et al, 2006)

Intensitas warna β -catenin

1. Tidak ada sel epitel normal / tumor yang terwarnai (skor 0)
2. Lemah (skor 1)
3. Sedang (skor 2)
4. Kuat (skor 3)

Presentase area yang terwarnai :

1. Tidak ada area terwarnai (skor 0)
2. Area terwarnai < 10 % (skor 1)
3. Area terwarnai 10-25 % (skor 2)
4. Area terwarnai 25-50 % (skor 3)
5. 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 :

0 - 4 = ekspresi negatif

5 - 7 = ekspresi positif (overekspresi)



4.10. Pengolahan dan Analisis Data

Data yang terkumpul dikelompokkan berdasarkan tujuan dan jenis data kemudian ditentukan metode statistik yang sesuai yaitu:

1. Analisis univariat

Digunakan untuk mendeskripsi karakteristik data dasar yang diperoleh berupa distribusi frekuensi, rentangan dan nilai rata-rata yang disajikan dalam bentuk tabel.

2. Analisis bivariat

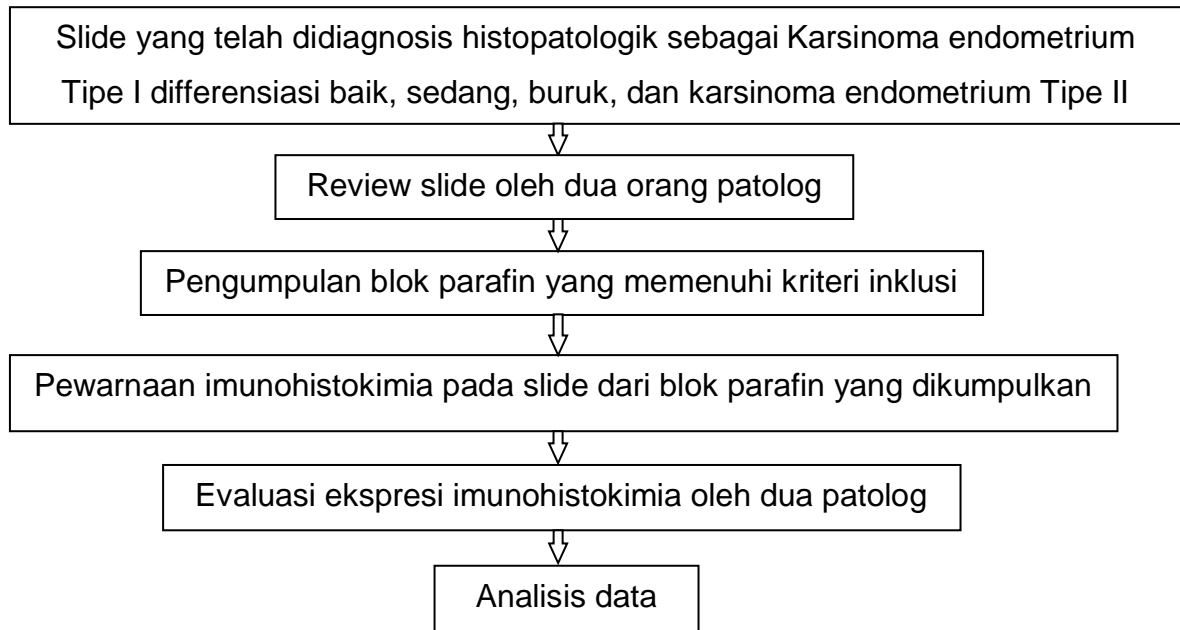
- Uji X^2 digunakan untuk sampel tidak berpasangan yang datanya berskala nominal dikotom. Uji ini untuk membandingkan variabel berskala nominal antara ≥ 2 kelompok yang tidak berpasangan.

3. Penilaian hasil uji hipotesis

- a. Tidak bermakna bila $p > 0,05$
- b. Bermakna bila $p < 0,05$



4.11. Alur Penelitian



4.12. Personalia Penelitian

Pelaksana : dr. Yolanda Manule

Pembimbing I : Dr.dr. Rina Masadah, M.Phil, Sp.PA(K)

Pembimbing II : Dr.dr. Berti J.Nelwan, M.Kes, SpPA

Pembimbing Metodologi Penelitian : Dr.dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM



BAB V

PEMBAHASAN

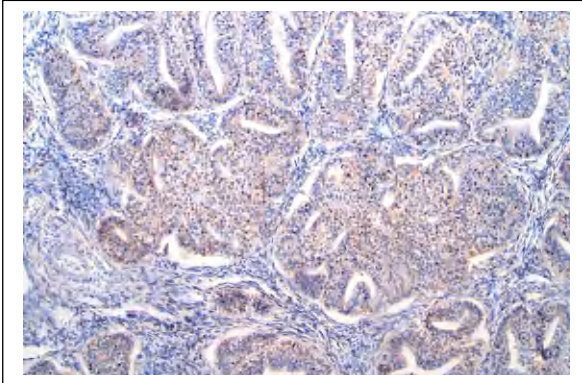
5.1 Hasil penelitian

5.1.1 Jumlah sampel

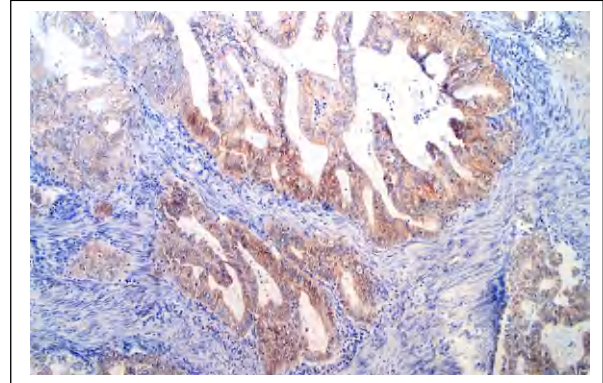
Pada penelitian ini dikumpulkan data kasus dari Laboratorium Patologi Anatomi RS Wahidin Sudirohusodo Makassar, RS Universitas Hasanuddin dan Sentra Diagnostik Patologia Makassar selama periode Januari 2017-Desember 2017 dengan diagnosis histopatologi sebagai karsinoma endometrium tipe I (*endometrioid type*), yang memenuhi kriteria inklusi.

Data kasus yang dikumpulkan kemudian dievaluasi ulang oleh dua orang ahli patologi anatomi dan sampel kasus dengan diagnosis yang konsisten selanjutnya akan dilakukan proses pewarnaan imunohistokimia untuk melihat ekspresi β -catenin dan L1CAM pada masing-masing sampel. Dari hasil proses tersebut, dikumpulkan 53 kasus, namun hanya 49 kasus yang memenuhi kriteria inklusi, yang terdiri dari 15 kasus karsinoma endometrium Tipe I grade I, 20 kasus grade 2, dan 14 kasus grade 3, kemudian 49 kasus diantaranya terdapat 40 kasus yang dapat dievaluasi kedalaman invasi miometrial, yang terdiri dari 24 kasus dengan kedalaman invasi miometrial > 50 % dan 16 kasus dengan kedalaman invasi miometrial < 50 %. Dan untuk penilaian skor terhadap kejadian metastasis, dikumpulkan sejumlah 13 sampel yang memenuhi kriteria inklusi.

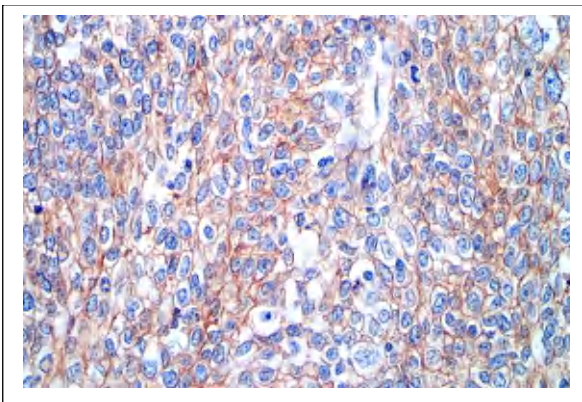




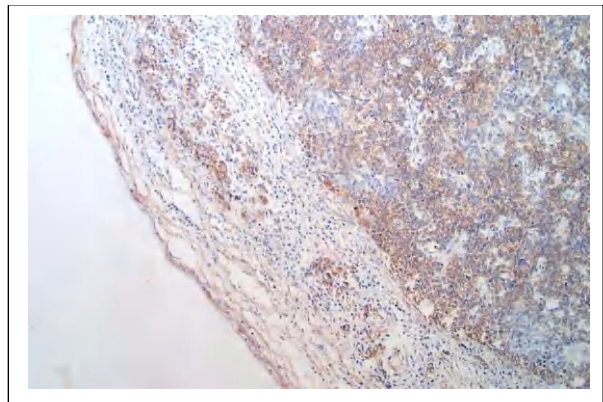
Gambar 8. Overekspresi L1CAM pada Karsinoma endometrium Tipe I Grade 1 (100 x)



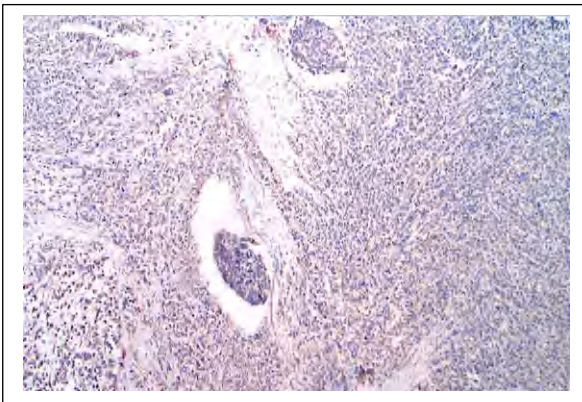
Gambar 9. Overekspresi L1 CAM pada Karsinoma endometrium Tipe I Grade 2 (100 x)



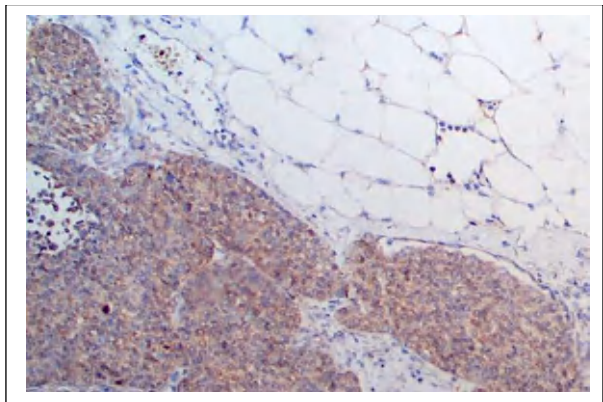
Gambar 10. Overekspresi L1 CAM pada Karsinoma endometrium Tipe I Grade 3 (400 x)



Gambar 11. Overekspresi L1 CAM pada Karsinoma endometrium Tipe I Grade 3 dengan kedalaman invasi miometrium > 50 % (100 x)

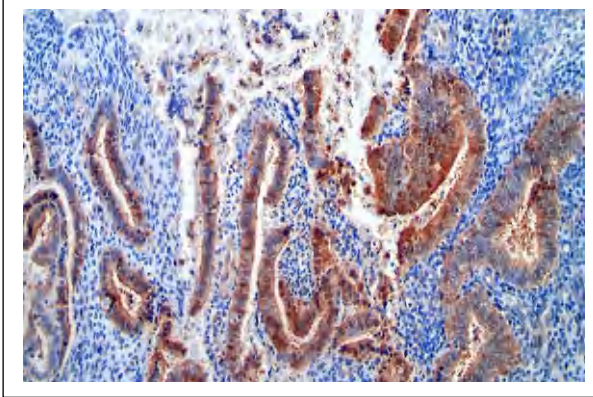


Gambar 12. Overekspresi L1CAM sel-sel tumor yang mengalami invasi limfovaskular (100 x)

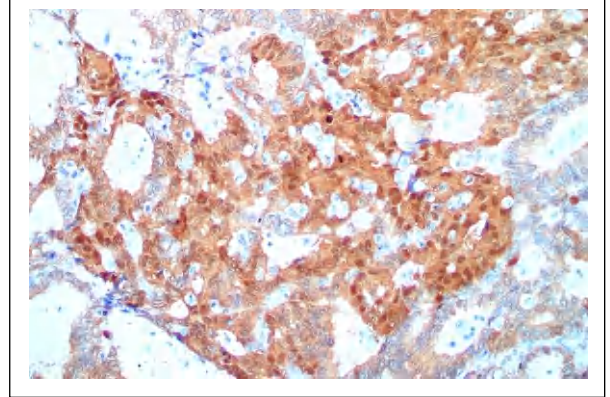


Gambar 13. Overekspresi L1CAM sel-sel tumor yang bermetastasis pada jaringan omentum (100 x)

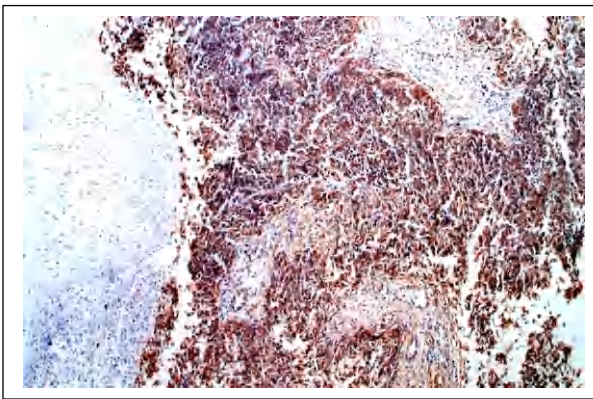




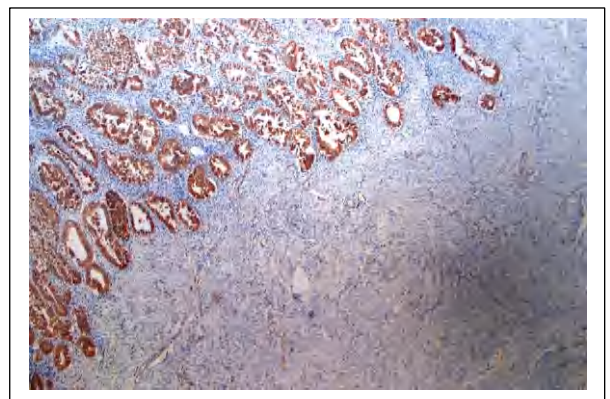
Gambar 14. Overekspresi β -catenin pada Karsinoma endometrium Tipe I Grade 1 (200 x)



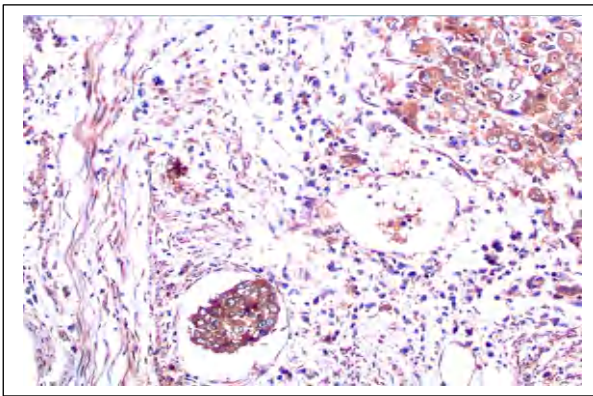
Gambar 15. Overekspresi β -catenin pada Karsinoma endometrium Tipe I Grade 2 (200 x)



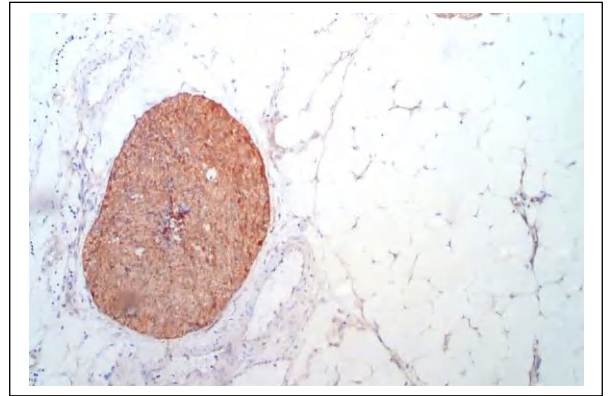
Gambar 16. Overekspresi β -catenin pada Karsinoma endometrium Tipe I Grade 3 (100 x)



Gambar 17. Overekspresi β -catenin pada Karsinoma endometrium Tipe I Grade 1 dengan kedalaman invasi miometrium < 50 % (100 x)



Gambar 18. Overekspresi β -catenin sel-sel tumor yang mengalami invasi limfovaskular (200 x)



Gambar 19. Overekspresi β -catenin sel-sel tumor yang bermetastasis pada jaringan omentum (200 x)



5.1.2 Karakteristik sampel

Karakteristik sampel penelitian ini dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 4. 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)
Kedalaman invasi miometrial	
< 50 %	24 (49,0)
> 50 %	16 (32,7)
Tidak diketahui	9(18,4)
Invasi limfovaskular	
Ada	17 (34,7)
Tidak ada	32 (65,3)
Metastasis	
ya	5 (38,5)
tidak	8 (61,5)

Berdasarkan tabel diatas didapatkan usia rata-rata pasien karsinoma endometrium Tipe I adalah usia 51 tahun, dari 49 sampel yang memenuhi kriteria inklusi, usia penderita yang kurang dari 50 tahun sebanyak 21 orang (42,9 %), dan yang lebih dari 50 tahun sebanyak 28 orang (57,1 %).

Distribusi sampel berdasarkan diagnosis grading histopatologi didapatkan 15 kasus karsinoma endometrium Tipe I grade 1 sebanyak 15 kasus (30,6%),



grade 2 sebanyak 20 kasus (40,8%), grade 3 sebanyak 14 kasus (28,6 %). Untuk penilaian terhadap dengan kedalaman invasi miometrial > 50 % sebanyak 24 kasus (49,0%), kedalaman invasi miometrial < 50 % sebanyak 16 kasus (32,7 %), dan terdapat sampel yang tidak diketahui karena tidak dapat dievaluasi, yaitu sebanyak 9 kasus (18,4 %). Untuk jumlah kasus karsinoma endometrium tipe I yang disertai invasi limfovaskular sebanyak 17 kasus (34,7 %), dan tanpa disertai invasi limfovaskular sebanyak 32 kasus (65,3 %). Sedangkan dari seluruh sampel yang dikumpulkan hanya terdapat 13 kasus yang mengirimkan sampel berupa kelenjar getah bening dan omentum untuk evaluasi adanya metastasis karsinoma endometrium tipe I, yakni 5 kasus yang bermetastasis, dan 8 kasus lainnya tidak bermetastasis.



5.1.3 Analisis perbedaan skor ekspresi L1CAM antara karsinoma endometrium Tipe I grade 1 dengan grade 2 dan grade 3

Tabel 5. Perbedaan skor ekspresi L1CAM antara karsinoma endometrium tipe I grade I dengan karsinoma endometrium grade 2 dan grade 3

	Diagnosa histopatologi		Total	Nilai <i>p</i>
	Grade 1	Grade 2 dan Grade 3		
Over ekspresi (skor 2-3)	7 46.7%	33 97.1%	40 81.6%	0,0001
Low ekspresi (skor 0-1)	8 53.3%	1 2.9%	9 18.4%	
Total	15 100.0%	34 100.0%	49 100.0%	

Uji Chi-Square

Dari tabel di atas, memperlihatkan bahwa over ekspresi L1CAM terdapat pada 40 sampel skor positif, yang terdiri dari 7 sampel grade 1, 33 sampel untuk grade 2 dan grade 3, sedangkan terdapat 9 sampel low ekspresi, terdiri dari 8 sampel pada grade 1 dan 1 sampel grade 2 atau grade 3. Dengan uji chi-square diperoleh hasil $p = 0,000$ ($p < 0,05$), yang berarti terdapat perbedaan bermakna skor ekspresi L1CAM antara karsinoma endometrium Tipe I grade 1, grade 2, dan grade 3.



5.1.4 Analisis perbedaan skor ekspresi L1CAM antara karsinoma endometrium Tipe I : kedalaman invasi miometrial >50 % dengan kedalaman invasi miometrial <50 %

Tabel 6. Perbedaan skor ekspresi L1CAM antara karsinoma endometrium tipe I menurut kedalaman invasi miometrial

	Diagnosa histopatologi		Total	Nilai <i>p</i>
	Invasi miometrial >50 %	Invasi miometrial <50 %		
Over ekspresi (skor 2-3)	23 95.8%	7 43.8%	30 75.0%	0,0001
Low ekspresi (skor 0-1)	1 4.2%	9 56.2%	10 25.0%	
Total	24 100.0%	16 100.0%	40 100.0%	

Uji Chi-Square

Dari tabel di atas, memperlihatkan bahwa over ekspresi L1CAM terdapat pada 30 sampel skor positif, yang terdiri dari 23 sampel dengan invasi miometrial > 50 %, dan 7 sampel dengan invasi miometrial < 50 %, sedangkan terdapat 10 sampel low ekspresi, terdiri dari 1 sampel pada karsinoma endometrium tipe I dengan kedalaman invasi miometrial > 50 % dan 9 sampel pada karsinoma endometrium tipe I dengan kedalaman invasi miometrial < 50 %. Dengan uji chi-square diperoleh hasil $p = 0,000$ ($p < 0,05$), yang berarti terdapat perbedaan

skor ekspresi L1CAM antara karsinoma endometrium Tipe I dengan invasi > 50 % jika dibandingkan dengan karsinoma endometrium Tipe I dalam invasi < 50 %.



5.1.5 Analisis perbedaan skor ekspresi L1CAM antara karsinoma endometrium Tipe I : ada invasi limfovaskular dengan tidak ada invasi limfovaskular

Tabel 7. Perbedaan skor ekspresi L1CAM pada karsinoma endometrium tipe I menurut ada / tidaknya invasi limfovaskular

	Diagnosa histopatologi		Total	Nilai <i>p</i>
	Ada invasi limfovaskular	Tidak ada invasi limfovaskular		
Over ekspresi (skor 2-3)	14 82.4%	0 0.0%	14 28.6%	0,0001
Low ekspresi (skor 0-1)	3 17.6%	32 100.0%	35 71.4%	
Total	17 100.0%	32 100.0%	49 100.0%	

Uji Chi-Square

Pada tabel di atas, memperlihatkan bahwa over ekspresi L1CAM terdapat pada 14 sampel, yang keseluruhannya ditunjukkan pada karsinoma endometrium Tipe I yang disertai adanya invasi limfovaskular, sedangkan 35 sampel menunjukkan low ekspresi pada karsinoma endometrium Tipe I, terdapat pada 3 sampel dengan adanya invasi limfovaskular, dan 32 sampel yang tidak disertai invasi limfovaskular. Dengan uji chi-square diperoleh hasil $p = 0,000$ ($p < 0,05$), yang berarti terdapat perbedaan bermakna skor ekspresi L1CAM antara karsinoma Tipe I dengan adanya invasi limfovaskular, dan karsinoma Tipe I tanpa invasi limfovaskular.



5.1.6 Analisis perbedaan kategori skor ekspresi L1CAM antara karsinoma endometrium Tipe I : bermetastasis dengan yang tidak bermetastasis

Tabel 8. Perbedaan skor ekspresi L1CAM pada karsinoma endometrium tipe I yang bermetastasis dan tidak bermetastasis

	Diagnosa histopatologi		Total	Nilai <i>p</i>
	Bermetastasis	Tidak bermetastasis		
Over ekspresi (skor 2-3)	5 100.0%	0 0.0%	5 38.5%	0,001
Low ekspresi (skor 0-1)	0 0.0%	8 100.0%	8 61.5%	
Total	5 100.0%	8 100.0%	13 100.0%	

Uji Chi-Square

Dari tabel di atas, menunjukkan bahwa dari 13 sampel terdapat over ekspresi L1CAM pada 5 sampel karsinoma endometrium Tipe I yang bermetastasis dan terdapat low ekspresi pada 8 sampel yang seluruhnya ditunjukkan pada sampel karsinoma endometrium Tipe I yang tidak bermetastasis. Dengan uji chi-square diperoleh hasil $p = 0,001$ ($p < 0,05$), yang berarti terdapat perbedaan bermakna skor ekspresi L1CAM antara karsinoma endometrium Tipe I yang bermetastasis dengan yang tidak bermetastasis.



5.1.7 Analisis perbedaan skor ekspresi β -catenin antara karsinoma endometrium Tipe I grade 1 dengan grade 2 dan grade 3

Tabel 9. Perbedaan skor ekspresi β -catenin antara karsinoma endometrium tipe I grade I dengan karsinoma endometrium 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

Dari tabel 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.



5.1.8 Analisis perbedaan skor ekspresi β -catenin antara karsinoma endometrium Tipe I kedalaman invasi miometrial >50 % dengan kedalaman invasi miometrial <50 %

Tabel 10. Perbedaan skor ekspresi β -catenin antara karsinoma endometrium tipe I menurut kedalaman invasi miometrial

	Diagnosa histopatologi		Total	Nilai <i>p</i>
	Invasi miometrial >50 %	Invasi miometrial <50 %		
Over ekspresi (skor 5-7)	23 95.8%	16 100.0%	39 97.5%	0,600
Low ekspresi (skor 0-4)	1 4.2%	0 0.0%	1 2.5%	
Total	24 100.0%	16 100.0%	40 100.0%	

Uji Chi-Square

Pada tabel di atas, memperlihatkan bahwa over ekspresi β -catenin terdapat pada hampir seluruh sampel, dengan 39 sampel menunjukkan overekspresi terbagi atas 23 sampel positif pada karsinoma endometrium Tipe I dengan kedalaman invasi > 50 % dan 16 sampel positif pada karsinoma endometrium Tipe I dengan kedalaman invasi < 50 %, sedangkan hanya 1 sampel skor negatif, yaitu pada karsinoma endometrium Tipe I dengan kedalaman invasi > 50 %. Dengan uji chi-square diperoleh hasil $p = 0,600$ ($p > 0,005$), yang berarti tidak terdapat

bermakna skor ekspresi β -catenin antara karsinoma endometrium Tipe I dengan kedalaman invasi miometrial > 50 % dengan kedalaman invasi miometrial <



5.1.9 Analisis perbedaan skor ekspresi β -catenin antara karsinoma endometrium Tipe I invasi limfovaskular positif dengan invasi limfovaskular negatif

Tabel 11. Perbedaan skor ekspresi β -catenin pada karsinoma endometrium tipe I menurut ada / tidaknya invasi limfovaskular

	Diagnosa histopatologi		Total	Nilai p
	Ada invasi limfovaskular	Tidak ada invasi limfovaskular		
Over ekspresi (skor 5-7)	17 100.0%	0 0.0%	17 34.7%	0,0001
Low ekspresi (skor 0-4)	0 0.0%	32 100.0%	32 65.3%	
Total	17 100.0%	32 100.0%	49 100.0%	

Uji Chi-Square

Pada tabel di atas, memperlihatkan bahwa over ekspresi β -catenin terdapat pada 17 sampel, yang keseluruhannya ditunjukkan pada karsinoma endometrium Tipe I yang disertai adanya invasi limfovaskular, sedangkan 32 sampel menunjukkan skor negatif pada karsinoma endometrium Tipe I, terdapat pada sampel tanpa invasi limfovaskular. Dengan uji chi-square diperoleh hasil $p = 0,000$ ($p < 0,05$), yang berarti terdapat perbedaan bermakna skor ekspresi β -catenin antara karsinoma endometrium Tipe I dengan adanya invasi limfovaskular, dan endometrium Tipe I tanpa invasi limfovaskular.



5.1.10 Analisis perbedaan kategori skor ekspresi L1CAM antara karsinoma endometrium Tipe I yang bermetastasis dengan yang tidak bermetastasis

Tabel 12. Perbedaan skor ekspresi β -catenin pada karsinoma endometrium tipe I yang bermetastasis dan tidak bermetastasis

	Diagnosa histopatologi		Total	Nilai <i>p</i>
	Bermetastasis	Tidak bermetastasis		
Over ekspresi (skor 2-3)	4 80.0%	0 0.0%	4 30.8%	0,007
Low ekspresi (skor 0-1)	1 20.0%	8 100.0%	9 69.2%	
Total	5 100.0%	8 100.0%	13 100.0%	

Uji Chi-Square

Dari tabel di atas, menunjukkan bahwa dari 13 sampel terdapat over ekspresi β -catenin pada 4 sampel karsinoma endometrium Tipe I yang bermetastasis dan terdapat 9 yang menunjukkan ekspresi skor negatif, terdiri dari 1 sampel pada karsinoma endometrium Tipe I yang bermetastasis dan 8 sampel karsinoma endometrium Tipe I yang tidak bermetastasis. Dengan uji chi-square diperoleh hasil $p = 0,007$ ($p < 0,05$), yang berarti terdapat perbedaan bermakna skor ekspresi β -catenin antara karsinoma endometrium Tipe I yang bermetastasis dengan yang tidak bermetastasis.



5.1.11 Analisis hubungan skor ekspresi L1CAM dengan β -catenin pada karsinoma endometrium Tipe I berdasarkan invasi miometrium

Tabel 13. Hubungan skor ekspresi L1CAM dengan β -catenin pada karsinoma endometrium tipe I berdasarkan invasi miometrial

		Diagnosa histopatologi		Total	Nilai <i>p</i>
		Invasi miometrial >50 %	Invasi miometrial <50 %		
Skor IHC	β -catenin (+) L1CAM (+)	22 91.7%	7 43.8%	29 72.5%	0,0001
	β -catenin (+) L1CAM (-)	1 4.2%	9 56.2%	10 25.0%	
	β -catenin (-) L1CAM (+)	1 4.2%	0 0.0%	1 2.5%	
	Total	24 100.0%	16 100.0%	40 100.0%	

Uji Chi-Square

Dari tabel di atas, memperlihatkan bahwa terdapat 24 sampel dengan kedalaman invasi miometrial > 50 %, yang terdiri dari 22 sampel (91,7 %) menunjukkan over ekspresi dari β -catenin maupun L1CAM. Terdapat 1 sampel (4,2 %) yang menunjukkan overekspresi β -catenin namun L1CAM skor negatif. Serta terdapat 1 sampel (4,2 %) yang menunjukkan β -catenin dengan skor negatif namun L1CAM menunjukkan overekspresi. Hasil uji chi-square diperoleh hasil

1 ($p < 0,005$), yang berarti terdapat perbedaan bermakna antara skor β -catenin dan L1CAM pada karsinoma endometrium tipe I berdasarkan miometrial.



5.1.12 Analisis hubungan skor ekspresi L1CAM dengan β -catenin pada karsinoma endometrium Tipe I berdasarkan kedalaman invasi limfovaskular

Tabel 14. Hubungan skor ekspresi L1CAM dengan β -catenin pada karsinoma endometrium tipe I berdasarkan kedalaman invasi limfovaskular

		Diagnosa histopatologi		Total	Nilai p
		Ada invasi limfovaskular	Tidak ada invasi limfovaskular		
Skor IHC	β -catenin (+) L1CAM (+)	14 82.4%	0 0.0%	14 28.6%	0,0001
	β -catenin (+) L1CAM (-)	2 11.8%	0 0.0%	2 4.1%	
	β -catenin (-) L1CAM (-)	1 5.9%	32 100.0%	33 67.3%	
	Total	17 100.0%	32 100.0%	49 100.0%	

Uji Chi-Square

Dari tabel di atas, menunjukkan bahwa dari 17 sampel yang disertai invasi limfovaskular, terdapat 14 sampel (82,4 %) yang menunjukkan over ekspresi dari β -catenin maupun L1CAM. Terdapat 2 sampel (11,8 %) yang menunjukkan overekspresi β -catenin namun L1CAM skor negatif. Serta terdapat 1 sampel (5,9 %) yang menunjukkan baik β -catenin dan L1CAM dengan skor negatif. Pada tabel di atas, juga menunjukkan skor negatif dari β -catenin maupun L1CAM, pada 32 sampel (100 %) yang tidak disertai adanya invasi limfovaskular. Hasil uji diperoleh hasil $p = 0,0001$ ($p < 0,005$), yang berarti terdapat bermakna antara skor ekspresi β -catenin dan L1CAM pada karsinoma tipe I berdasarkan invasi limfovaskular.



5.1.13 Analisis hubungan skor ekspresi L1CAM dengan β -catenin pada karsinoma endometrium Tipe I berdasarkan ada tidaknya kejadian metastasis

Tabel 15. Hubungan skor ekspresi L1CAM dengan β -catenin pada karsinoma endometrium tipe I berdasarkan ada tidaknya kejadian metastasis

		Diagnosa histopatologi		Total	Nilai <i>p</i>
		Bermetastasis	Tidak bermetastasis		
Skor IHC	β -catenin (+) L1CAM (+)	4 80.0%	0 0.0%	4 30.8%	0,0001
	β -catenin (-) L1CAM (+)	1 20.0%	0 0.0%	1 7.7%	
	β -catenin (-) L1CAM (-)	0 0.0%	8 100.0%	8 61.5%	
	Total	5 100.0%	8 100.0%	13 100.0%	

Uji Chi-Square

Dari tabel di atas, menunjukkan bahwa dari 5 sampel yang bermetastasis, terdapat 4 sampel (80 %) yang menunjukkan over ekspresi dari β -catenin maupun L1CAM, terdapat 1 sampel (20 %) yang menunjukkan overekspresi β -catenin namun L1CAM skor negatif. Kemudian dari 8 sampel yang tidak bermetastasis, keseluruhannya (100 %) yang menunjukkan skor negatif dari β -catenin maupun

hasil uji chi-square diperoleh hasil $p = 0,0001$ ($p < 0,005$), yang berarti perbedaan bermakna antara skor ekspresi β -catenin dan L1CAM pada endometrium tipe I berdasarkan ada tidaknya kejadian metastasis.



5.2 Pembahasan

Karsinoma endometrium adalah keganasan pada traktus genitalia wanita yang sering ditemukan, disebutkan bahwa di Amerika Serikat, Western, negara industri lainnya, karsinoma endometrium menjadi keganasan yang tersering pada traktus genitalia wanita, menempati posisi keempat keganasan yang tersering pada wanita setelah kanker payudara, paru-paru, dan kolorektal (Geels et al, 2016; Putten et al, 2016; Smogeli et al., 2016). Bila ditemukan pada stadium awal, penderita akan memiliki prognosis yang lebih baik, dengan angka harapan hidup sekitar 85 % dalam 5 tahun (Notaro et al, 2016). Karsinoma endometrium Tipe I (endometrioid type) itu sendiri, memiliki prognosis yang lebih baik jika dibandingkan dengan penderita dengan karsinoma endometrium Tipe II (Non-endometrioid type) (Puten et al, 2016). Oleh karenanya, kemampuan untuk mendeteksi penderita yang memiliki risiko tinggi terhadap karsinoma endometrium dapat memberi dampak yang besar bagi para penderita.

Penentuan prognosis terhadap penderita karsinoma endometrium dapat dilakukan dengan melakukan penilaian terhadap tipe histologi, grading tumor, invasi miometrial, invasi limfovaskular, dan usia penderita (Amant et al, 2015; Smogeli et al, 2016). Sedangkan penatalaksanaan untuk penderita karsinoma endometrium, yaitu dengan melakukan tindakan pembedahan, dilanjutkan dengan terapi adjuvant, yang direkomendasikan berdasarkan penilaian terhadap faktor

outcome (Putten et al, 2016; Smogeli et al, 2016).

as et al, 2018, disebutkan bahwa penatalaksanaan standar bagi karsinoma endometrium, yaitu tindakan histerektomi disertai dengan



salingooforektomi bilateral, dan limfadenektomi pelvikal dan para aorta, yang mana selajutnya disebutkan bahwa terdapat perdebatan mengenai diperlukan atau tidak suatu tindalan limfadenektomi, begitupun terapi adjuvant berikutnya. Sehingga menurutnya adalah suatu tantangan untuk menemukan suatu biomarker prognostik, yang dapat digunakan sebagai landasan untuk pengambilan keputusan; apakah suatu tindaan limfadenektomi dan ataupun tindakan terapi adjuvant, berupa radioterapi dan kemoterapi tersebut dapat dilakukan.

Oleh karenanya penentuan prediktif outcome dalam hal ini bagi penderita karsinoma endometrium yang berisiko untuk memiliki prognosis yang buruk, dapat membantu dalam penatalaksanaan selanjutnya.

Pada penelitian ini telah dikumpulkan sampel sebanyak 49 kasus yang memenuhi kriteria inklusi, yang terdiri dari 15 kasus karsinoma endometrium Tipe I (endometrioid type) grade 1, 20 kasus grade 2, dan 14 kasus grade 3. Serta dikumpulkan 13 kasus karsinoma endometrium Tipe I untuk evaluasi hubungan skor ekspresi L1CAM dan β -catenin terhadap keterlibatan adanya metastasis, dalam hal ini, dievaluasi 13 sampel dari seluruh kasus yang dinilai dengan menyertakan sampel jaringan kelenjar getah bening ataupun omentum.



5.2.1. Analisis ekspresi L1 CAM terhadap derajat histopatologi, kedalaman invasi miometrial, adanya invasi limfovaskular, dan kejadian metastasis pada karsinoma endometrium tipe I (endometrioid type)

Pada Tabel 5 digunakan uji Chi-Square untuk membandingkan antara skor ekspresi L1CAM antara karsinoma endometrium Tipe I (endometrioid type) berdasarkan derajat histopatologi. Dalam hal ini, untuk mengefektifkan penilaian dan analisa statistik, derajat histopatologi digolongkan menjadi 2 kategori, yaitu karsinoma endometrium tipe I grade I, dengan karsinoma endometrium tipe I grade 2 dan grade 3. Dari hasil uji statistik diperoleh nilai $p = 0,0001$ ($p < 0,05$) yang berarti terdapat perbedaan bermakna ekspresi L1CAM menurut derajat histopatologi.

Beberapa penelitian sebelumnya telah mengemukakan kesimpulan yang serupa bahwa ekspresi positif dari hasil pemeriksaan imunohistokimia L1 CAM memiliki hubungan yang kuat terhadap high grade tumor maupun stadium lebih lanjut (Bosse et al, 2014; Geels et al, 2016; Van Gool et al, 2016). Hal senada disebutkan oleh penelitian yang dilakukan Dellinger et al, 2013; Smogeli et al, 2016 dan Corrado et al, 2018, bahwa terdapat hubungan yang kuat antara ekspresi positif pemeriksaan imunohistokimia L1CAM terhadap derajat diferensiasi histopatologi karsinoma endometrium maupun pada pasien yang berisiko tinggi

...ian relaps.

...tabel 6 dengan menggunakan uji Chi-Square untuk membandingkan ... ekspresi L1CAM antara karsinoma endometrium Tipe I (endometrioid



type) berdasarkan kedalaman invasi miometrial dalam hal ini pada kedalaman invasi miometrial >50 % dan <50 % , diperoleh nilai $p = 0,0001$ ($p < 0,05$), yang berarti terdapat perbedaan bermakna ekspresi L1CAM menurut invasi miometrial antara kedalaman invasi >50 % dengan kedalaman invasi <50 %.

Begitupun hasil uji Chi-Square (tabel 7) untuk membandingkan antara skor ekspresi L1CAM antara karsinoma endometrium Tipe I (endometrioid type) berdasarkan ada tidaknya invasi limfovaskular, didapatkan bahwa over ekspresi L1CAM terdapat sejumlah 14 dari 17 kasus karsinoma endometrium Tipe I yang disertai invasi limfovaskular, dan 3 kasus lainnya menunjukkan low ekspresi. Sedangkan untuk sampel karsinoma endometrium Tipe I sejumlah 32 yang tidak disertai adanya invasi limfovaskular, keseluruhan sampel menunjukkan ekspresi negatif dari L1CAM. Hasil analisa statistik diperoleh nilai $p = 0,0001$ ($p < 0,05$), yang berarti terdapat perbedaan bermakna ekspresi L1CAM menurut adanya invasi limfovaskular.

Pada studi penelitian sebelumnya oleh Dellinger et al, 2016; Van Gool et al, 2016, keduanya menemukan bahwa terdapat hubungan antara ekspresi positif L1CAM dengan kedalaman invasi miometrial maupun terhadap adanya invasi limfovaskular pada karsinoma endometrium. Selanjutnya penelitian lain yang dilakukan oleh Geels et al, 2016 dan Freitas et al, 2018, juga menyebutkan bahwa adanya hubungan antara ekspresi L1CAM terhadap adanya invasi limfovaskular

karsinoma endometrium.



Pada karsinoma, telah diketahui bahwa adanya invasi limfovaskular merupakan satu faktor prognosis untuk kejadian metastasis pada kelenjar getah bening, bahkan disebutkan bahwa adanya invasi limfovaskular merupakan faktor prognosis yang sangat kuat meskipun belum diketahui adanya kejadian metastasis pada kelenjar getah bening itu sendiri (Reis R et al,2015). Pada penelitian yang dilakukan oleh Tangen IL et al, 2017, dikemukakan bahwa terdapat hubungan antara ekspresi positif L1 CAM terhadap adanya kejadian metastasis pada kelenjar getah bening.

Dari tabel 8 dengan menggunakan uji Chi-Square untuk membandingkan antara skor ekspresi L1CAM antara karsinoma endometrium Tipe I (endometrioid type) yang bermetastasis dan tidak bermetastasis, dalam hal ini dinilai pada sampel metastasis pada kelenjar getah bening atau omentum, hasil yang diperoleh nilai $p = 0,0001$ ($p < 0,05$), yang berarti terdapat perbedaan bermakna ekspresi L1CAM antara karsinoma endometrium tipe I yang bermetastasis dan yang tidak bermetastasis.

Hasil ini senada dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Suh et al, 2014 yang meneliti hubungan antara ekspresi L1CAM dengan kejadian metastasis pada kelenjar getah bening dan kondisi stadium lanjut pada penderita karsinoma endometrium disertai diabetes mellitus, yang mana dia menemukan adanya hubungan diantara keduanya. Penelitian yang terbaru juga menyebutkan

hubungan erat antara ekspresi L1 CAM dengan keterlibatan atau kejadian metastasis pada kelenjar getah bening penderita karsinoma endometrium (Tangen et al, 2017; Freitas et al, 2018).



Keberadaan L1CAM, dalam 15 tahun terakhir telah diteliti keterlibatannya dalam perkembangan tumor. Disebutkan oleh Mecttersheimer et al, 2001; Friedli et al, 2009, bahwa L1CAM baik dalam bentuk intak maupun dalam bentuk *cleaved*, keduanya turut berperan dalam migrasi sel tumor, kelangsungan hidup sel tumor, angiogenesis dan progresi dari sel-sel tumor.

Melalui suatu studi multisenter terhadap ekspresi L1CAM pada karsinoma endometrium oleh Zeimet et al, 2013, menyebutkan bahwa ada 3 jalur yang dapat menginterpretasikan kehadiran ekspresi L1CAM pada karsinoma endometrium. Pertama, hal tersebut menunjukkan adanya suatu fokus sekelompok sel yang mengalami perubahan diferensiasi ke arah tipe serous ataupun clear cell, yang selanjutnya menunjukkan prognosis yang lebih buruk. Interpretasi kedua, disebutkan bahwa, adanya "*epithelial-mesenchymal transition*" pada sel-sel tumor ganas endometrium, yang berperan penting dalam kejadian invasi miometrial, maupun metastasis. Dimana sel-sel tumor asal kelenjar yang telah berubah secara morfologi disebut sebagai "*MELF*" (*microcystic, elongated, dan fragmented*). Area MELF ini umumnya memiliki ekspresi negatif terhadap hormone receptor dan E-caderin. Dan interpretasi yang ketiga berkaitan dengan keberadaan protein L1CAM dalam neurogenesis dan keterlibatannya pada kelainan neuronal, dimana ekspresi L1CAM dapat menginterpretasikan adanya kemungkinan diferensiasi neuroendokrin pada *high tumor*, ini terbukti dengan

erekspsi L1CAM pada 85 % sel-sel tumor yang berdiferensiasi
krin pada kasus small cell carcinoma paru.



Lebih lanjut dijelaskan juga bahwa peran epithelial-mesenchymal transition (EMT) sangat erat dalam hubungannya dengan ekspresi L1 CAM dengan kejadian invasi maupun metastasis pada karsinoma endometrium, yaitu dalam kemampuannya untuk meningkatkan motilitas maupun potensi untuk bermetastasis dari sel-sel tumor (Huszar et al, 2010; Gavert et al, 2010).

5.2.2. Analisis ekspresi β -catenin terhadap derajat histopatologi, kedalaman invasi miometrial, adanya invasi limfovaskular, dan kejadian metastasis pada karsinoma endometrium tipe I (endometrioid type)

Pada Tabel 9 digunakan uji Chi-Square untuk membandingkan antara skor ekspresi β -catenin dengan karsinoma endometrium Tipe I (*endometrioid type*) berdasarkan derajat histopatologi. Berbeda dengan hasil yang diperoleh dari hasil uji statistik terhadap ekspresi L1CAM, untuk hasil uji statistik ini diperoleh nilai $p = 0,694$ ($p > 0,05$) yang berarti tidak terdapat perbedaan bermakna skor ekspresi β -catenin menurut derajat histopatologi.

Hasil uji statistik untuk membandingkan skor ekspresi β -catenin antara karsinoma endometrium Tipe I (*endometrioid type*) dengan kedalaman invasi $>50\%$ dan $<50\%$, yang ditunjukkan pada tabel 10, diperoleh nilai $p = 0,600$ ($p > 0,05$), yang berarti tidak terdapat perbedaan bermakna skor ekspresi β -catenin menurut

invasi miometrial.



Sedangkan pada tabel 11 menunjukkan hasil uji statistik yang membandingkan skor ekspresi β -catenin antara karsinoma endometrium Tipe I (*endometrioid type*) yang terdapat invasi limfovaskular dengan tidak ada invasi limfovaskular, yang diperoleh nilai $p = 0,0001$ ($p < 0,05$), yang berarti terdapat perbedaan bermakna skor ekspresi β -catenin menurut adanya invasi limfovaskular.

Hasil yang sama ditemukan pada uji statistik untuk membandingkan ekspresi β -catenin antara karsinoma endometrium Tipe I (*endometrioid type*) yang bermetastasis dengan yang tidak bermetastasis, yang diperoleh nilai $p = 0,007$ ($p < 0,05$), yang berarti terdapat perbedaan bermakna ekspresi β -catenin menurut kejadian adanya metastasis, yang dalam penelitian ini dievaluasi pada metastasis ke kelenjar getah bening atau omentum.

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 bening.

Hal yang tidak jauh berbeda pada penelitian terbaru yang diperoleh Young-Il 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 dan metastasis ke kelenjar getah bening.



β -catenin melalui Canonical The Wnt/ β -catenin pathway memainkan peranan penting pada tumorigenesis karsinoma endometrium, yaitu dengan cara mengaktivasi gen target melalui stabilisasi β -catenin didalam 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 (Matias-guiu & Prat 2013; Florescu et al. 2016; Sanderson et al. 2016).

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 (Saegusa et al. 2001; Li & Zang 2010). Dikatakan pula bahwa akumulasi β -catenin pada inti merupakan karakteristik dari karsinoma endometrium dan dapat ditemukan pada fase awal karsinogenesis. (Carolina et al. 2003; Florescu et al. 2016). Dilaporkan bahwa ekspresi β -catenin abnormal ditemukan 10 % pada hiperplasia endometrium non atipik, 50 % pada HA/EIN, dan 67 % pada Endometrioid carcinoma (Wang et al. 2011).

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 I (well differentiated), Grade II (moderately differentiated), dan Grade III (poorly differentiated). Juga tidak ditemukan perbedaan bermakna terhadap kedalaman



invasi miometrial, yang mana didapatkan hasil ekspresi β -catenin positif pada 48 dari 49 sampel yang dievaluasi.

5.2.3. Analisis hubungan skor ekspresi β -catenin dengan L1CAM terhadap kedalaman invasi miometrial, adanya invasi limfovaskular, dan kejadian metastasis pada karsinoma endometrium tipe I (endometrioid type)

Untuk menganalisis hubungan antara skor ekspresi β -catenin dengan skor ekspresi L1CAM terhadap kedalaman invasi miometrial, adanya invasi limfovaskular dan kejadian metastasis pada karsinoma endometrium tipe I, digunakan analisa statistik dengan uji chi-square. Pada tabel 13 menunjukkan hasil uji statistik terhadap skor ekspresi β -catenin dengan L1CAM menurut kedalaman invasi miometrial , yang diperoleh hasil nilai $p = 0,0001$ ($p < 0,05$), yang berarti terdapat perbedaan yang bermakna antara skor ekspresi β -catenin dengan L1CAM terhadap kedalaman invasi miometrial. Dari tabel tersebut ditunjukkan bahwa keadaan overekspresi dari kedua gen baik β -catenin dan L1CAM bersama-sama mempengaruhi tingkat kedalaman invasi miometrium, jika dibandingkan dengan salah satu di antara kedua gen tersebut menunjukkan ekspresi negatif, hal tersebut sangat kecil hubungannya untuk mempengaruhi tingkat kedalaman invasi miometrium.

Hasil yang sama ditunjukkan pada tabel 14, hasil uji statistik terhadap skor

β -catenin dengan L1CAM menurut adanya invasi limfovaskular, yang
hasil nilai $p = 0,0001$ ($p < 0,05$), yang berarti terdapat perbedaan yang
antara skor ekspresi β -catenin dengan L1CAM terhadap adanya invasi



limfovaskular pada karsinoma endometrium tipe I. Dari tabel tersebut juga ditunjukkan bahwa keadaan overekspresi dari kedua gen baik β -catenin dan L1CAM bersama-sama mempengaruhi tingkat invasi limfovaskular, jika dibandingkan dengan salah satu di antara kedua gen tersebut menunjukkan ekspresi negatif, hal tersebut sangat kecil hubungannya untuk mempengaruhi tingkat invasi limfovaskular.

Begitupun hasil uji statistik yang diperlihatkan pada tabel 15, yaitu menilai hubungan antara skor ekspresi β -catenin dengan L1CAM menurut adanya kejadian metastasis, yang menunjukkan hasil nilai $p = 0,0001$ ($p < 0,05$), yang berarti terdapat perbedaan yang bermakna antara skor ekspresi β -catenin dengan L1CAM menurut adanya kejadian metastasis pada karsinoma endometrium tipe I. Dari tabel tersebut juga menunjukkan bahwa keadaan overekspresi dan tidak terekspresi dari kedua gen baik β -catenin dan L1CAM bersama-sama sangat kuat mempengaruhi tingkat kejadian metastasis, jika dibandingkan dengan salah satu di antara kedua gen tersebut menunjukkan ekspresi negatif, hal tersebut sangat kecil hubungannya untuk mempengaruhi tingkat kejadian metastasis.

Sampai saat ini peneliti belum menemukan referensi penelitian-penelitian sebelumnya, yang menghubungkan antara skor ekspresi β -catenin dengan L1CAM pada karsinoma endometrium Tipe I (*endometrioid type*).

Telah disebutkan sebelumnya di dalam tinjauan pustaka, bahwa L1CAM mempengaruhi EMT pada beberapa kanker termasuk pada karsinoma endometrium. Penelitian sebelumnya disebutkan bahwa peristiwa upregulasi L1CAM



pada kejadian karsinoma endometrium diinduksi oleh β -catenin dan TGF β / SLUG (Huzsar et al, 2010). Lebih jauh dijelaskan L1CAM merupakan target gen dari *Wnt/ β -catenin signaling pathway*, yang mana akumulasi β -catenin pada inti menunjukkan lokasi yang sama dengan L1CAM, sehingga ini dapat menerangkan bahwa kompleks transkripsional β -catenin/TCF-LEF diduga merupakan *direct regulator* dari ekspresi L1CAM (Yang & Weinberg 2008; Pfeifer et al. 2010). Di sisi lain oleh Huzsar et al,2010, juga dikemukakan bahwa pada sel-sel tumor dari karsinoma endometrium terdapat proses *Epithelial-mesechymal transtitionom (EMT)* yang diinduksi oleh TGF- β , yang selanjutnya membuat up regulasi L1CAM bersama vimentin, yang keduanya men-down regulasi E-Chaderin, yang mana mekanisme ini tergantung pada faktor transkripsi Slug.

Berdasarkan teori tersebut di atas, selanjutnya Pfeifer et al, 2010, melakukan studi penelitian yang mana dia menyebutkan bahwa gen L1CAM memiliki 2 promoter aktif secara fungsional yaitu Slug dan β -catenin yang terlibat dalam regulasi transkripsional dari L1CAM. Pfeifer melakukan analisa gen L1CAM secara detail dengan teknik PCR, dan pada dia menyimpulkan bahwa regulasi dari ekspresi L1CAM pada sel-sel tumor pada karsinoma endometrium dilakukan oleh dua promoter region yang berbeda, yang mana faktor transkripsi Slug merupakan faktor transkripsi yang relevan pada regulasi L1CAM ini.

Beberapa teori inilah yang dapat menjelaskan bahwa pada penelitian ini

adanya perbedaan bermakna antara skor ekspresi β -catenin dengan pada karsinoma endometrium Tipe I, yaitu menurut adanya invasi invasi limfovaskular dan kejadian metastasis.



BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan

1. Terdapat hubungan antara ekspresi L1CAM dengan derajat histopatologi, tingkat kedalaman invasi miometrium, kejadian invasi limfovaskular, dan kejadian metastasis pada karsinoma endometrium tipe I.
2. Tidak terdapat hubungan antara ekspresi β -catenin dengan derajat histopatologi, dan kedalaman invasi miometrial pada karsinoma endometrium tipe I.
3. Terdapat hubungan antara ekspresi β -catenin dengan kejadian invasi limfovaskular, dan kejadian metastasis pada karsinoma endometrium tipe I.
4. Kecenderungan overekspresi dari β -catenin bersama-sama dengan L1CAM dapat meningkatkan progresifitas sel-sel tumor pada karsinoma endometrium tipe I, yaitu dalam kemampuannya untuk menginvasi miometrium, invasi limfovaskular, dan metastasis ke jaringan lain.



6.2. Saran

1. L1CAM dan β -catenin, dapat digunakan sebagai marker prognostik pada penderita karsinoma endometrium.
2. Untuk pengembangan penelitian selanjutnya, dapat melakukan analisis perbedaan skor ekspresi L1CAM maupun β -catenin, dengan menggunakan sampel endometrium non tumor dan lesi precursor/atypical.
2. Untuk penelitian yang melakukan analisis skor ekspresi berdasarkan pemeriksaan imunohistokimia, dapat menggunakan blok jaringan yang tersendiri yang disiapkan khusus untuk penelitian.



DAFTAR PUSTAKA

- Allison, K.H. et al., 2008. Immunohistochemical Markers in Endometrial Hyperplasia : Is There a Panel With Promise ? A Review. , 16(4).
- Amant, F. et al., 2015. International Journal of Gynecology and Obstetrics Cancer of the corpus uteri. International Journal of Gynecology and Obstetrics, 131, pp.S96–S104. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.06.005>.
- Armstrong, A.J. et al., 2012. Diagnosis and Management of Endometrial Hyperplasia. The Journal of Minimally Invasive Gynecology, 19(5), pp.562–571. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2012.05.009>.
- Bosse, T. et al., 2014. L1 cell adhesion molecule is a strong predictor for distant recurrence and overall survival in early stage endometrial cancer: Pooled PORTEC trial results. , 31, pp.2602–2610.
- 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.
- Corrado, G. et al., 2018. Endometrial cancer prognosis correlates with the expression of L1CAM and miR34a biomarkers. Journal of Experimental and Clinical Cancer Research 37:139. Available at :<https://doi.org/10.1186/s13046-018-0816-1>.
- Dellinger, TH., et al. 2016. L1CAM is an independent predictor of poor survival in endometrial cancer - an analysis of The Cancer Genome Atlas (TCGA). Gynecol Oncol 141(2):336-340.
- Espindola, D., Kennedy, K.A. & Fischer, E.G., 2007. Management of Abnormal Uterine Bleeding and the Pathology of Endometrial Hyperplasia. , 34, pp.717–737.
- Florescu, M.M. et al., 2016. E-cadherin and B-catenin immunoexpression in endometrioid endometrial carcinoma, 57(4) :1235-1240.

et al., 2003. Mechanisms of disease L1 expression as a predictor of expression and survival in patients with uterine and ovarian carcinomas. ,

et al., 2004. L1(CD171) as a novel biomarker for ovarian and



endometrial carcinomas, 462.

- Freitas, D, et al., 2018. I1 Cell Adhesion Molecule (L1CAM) expression in endometrioid endometrial carcinomas: A possible pre operative surrogate of lymph vascular space invasion. Available at:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209294>.
- Gavert, N., et.al., 2010. Nuclear factor-kappaB signaling and ezrin are essential for L1-mediated metastasis of colon cancer cells. *J Cell Sci* 123(Pt 12): 2135-2143.
- Geels, Y.P. et al., 2016. L1CAM Expression is Related to Non-Endometrioid Histology , and Prognostic for Poor Outcome in Endometrioid Endometrial Carcinoma.
- Gool, I.C. Van et al., 2016. Prognostic significance of L1CAM expression and its association with mutant p53 expression in high-risk endometrial cancer. *Modern Pathology*, pp.1–8. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2015.147>.
- Horn, L. et al., 2007. Histopathology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma An update. , 11, pp.297–311.
- Huang, E.C. et al., 2010. Clinical outcome in diagnostically ambiguous foci of “ gland crowding ” in the endometrium. , pp.1486–1491.
- Huszar, M.et al., 2010. Up regulation of L1CAM is linked to loss hormone receptors and E-cadherin in aggressive subtypes of endometrial carcinomas.*J pathol.*2010;220(5):551-61.
- Kane, S.E. & Hecht, J.L., 2012. Endometrial Intraepithelial Neoplasia Terminology in Practice : 4-year Experience at a Single Institution. , pp.160–165.
- Kubyskin, A. V et al., 2016. Endometrial hyperplasia-related inflammation : its role in the development and progression of endometrial hyperplasia. *Inflammation Research*.
- Kurman, 2014. WHO Pathology Female Genital Organs - 2014.pdf.
- Laas, E., Ballester, M., Cortez, A., Gonin, J., Daraï, E., et al., 2014. Gynecologic Oncology Supervised clustering of immunohistochemical markers to distinguish atypical endometrial hyperplasia from grade 1 endometrial cancer. *Gynecologic Oncology*, 133(2), pp.205–210. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.02.018>.

Ballester, M., Cortez, A., Gonin, J., Canlorbe, G., et al., 2014. Supervised clustering of immunohistochemical markers to distinguish atypical and non-atypical endometrial hyperplasia. , 3590, pp.1–4.

Yang, C., 2010. Immunohistochemical characterization of β -catenin in



gynecologic tumor and its diagnostic value. , 9(6), pp.354–355.

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).

Matias-guiu, X. et al., 2001. Molecular Pathology Premalignancy Molecular Pathology of Endometrial Hyperplasia and Carcinoma. , pp.569–577.

Matias-guiu, X. & Prat, J., 2013. Molecular pathology of endometrial carcinoma. , pp.111–123.

Moore, E., 2013. Endometrial hyperplasia. , pp.88–93.

Mutter, G.L. et al., 2007. Benign Endometrial Hyperplasia Sequence and Endometrial Intraepithelial Neoplasia. , pp.103–114.

Notaro, Sara., et al., 2016. Evaluating L1CAM expression in human endometrial cancer using qRT-PCR, Oncotarget, Vol.7,No.26, pp.40221-33.

Pfeifer, M. et al., 2010. L1CAM expression in endometrial carcinomas is regulated by usage of two different promoter regions. , pp.1–14.

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>.

Putten, L.J.M. Van Der et al., 2017. Molecular profiles of benign and (pre) malignant endometrial lesions. , 38(3), pp.329–335.

Raveh, Shani et al., 2009. L1 cell adhesion molecule (L1CAM) in invasive tumors,, pp.137–145.

Reis R, et al., 2015. Lymphovascular Space Invasion Portend Poor Prognosis in Low-Risk Endometrial Cancer. Int J Gynecol Cancer.25(7):1292-9.

Saegusa, M. et al., 2001. β - Catenin mutations and aberrant nuclear expression during endometrial tumorigenesis. , 84(October 2000), pp.209–217.

Samatov T.R. et al., 2016. L1CAM : Cell adhesion and more, pp.25-32.

Sanderson, P.A. et al., 2016. New concepts for an old problem : the diagnosis of endometrial hyperplasia. , pp.1–23.

Scholten AN, et al. Combined E-cadherin, a-catenin, and b-catenin expression is a valuable prognostic factor in endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2016: 1379-85.

et al., 2016. L1CAM as a prognostic marker in stage I endometrial : a validation study. BMC Cancer, pp.1–8. Available at: dx.doi.org/10.1186/s12885-016-2631-4.



- Sorosky, J.I., 2012. Endometrial Cancer. , 120(2), pp.383–397.
- Suh, DH., 2014. L1 cell adhesion molecule expression is associated with pelvic lymphonode metastasis and advanced stage in diabetic patients with endometrial cancer:a matedhed case control study.J cancer Prev.2014;19:231-9.
- Tangen II, et al., 2017. Expression of I1CAM in curretage or high L1CAM level in preoperative blood samples predicts lymph node metastases and poor outcome in endometrial cancer patients. br J Cancer, 2017;117(6):840-7.
- Villacorte, M. et al., 2012. b -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>.
- Wang, Y. et al., 2011. Altered protein expression in serum from endometrial hyperplasia and carcinoma patients. , pp.1–8.
- Yang, J. & Weinberg, R.A., 2008. Review Epithelial-Mesenchymal Transition : At the Crossroads of Development and Tumor Metastasis.
- Yang, Y. et al., 2012. Pathology – Research and Practice Prediction of coexistent carcinomas risks by subjective EIN diagnosis and comparison with WHO classification in endometrial hyperplasias. Pathology -- Research and Practice, 208(12), pp.708–712. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prp.2012.08.009>.
- 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.
- Zeimet, A.G. et al., 2013. L1CAM in Early-Stage Type I Endometrial Cancer : Results of a Large Multicenter Evaluation. , 105(15).

