

# BAB 1 PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Kanker endometrium adalah kanker paling sering pada saluran genitalia wanita dan merupakan kanker kelima paling sering pada wanita di seluruh dunia setelah payudara, kolorektal, paru, serviks uteri, (dan keempat belas paling sering dari seluruh kanker). Di dunia sekitar 320.000 kasus baru didiagnosis pada tahun 2012 dan jumlahnya hampir 5 persen dari seluruh kasus baru kanker pada wanita (2 persen dari keseluruhan kanker). Angka ini meningkat dibandingkan sekitar 290.000 kasus baru yang didiagnosis pada tahun 2008 (Ellenson and Pirog, 2015). Penyakit ini 53% terdapat di negara-negara maju, insiden tertinggi adalah Amerika Utara, Eropa Tengah, Eropa Timur dan insiden terendah di Afrika Tengah, Afrika Barat dan Asia (Ferlay *et al.*, 2012; Amant *et al.*, 2012; Ellenson and Pirog, 2015). Berdasarkan data *American Cancer Society* (2006), sekitar 40.880 kasus baru didiagnosis di Amerika Serikat dengan angka kematian 7.400. Angka kejadian ini meningkat menjadi 47.130 kasus baru yang didiagnosis pada tahun 2012 dengan angka kematian diprediksi mencapai 8010.

Kanker endometrium merupakan salah satu kanker yang menjadi paradigma kesehatan di seluruh dunia termasuk di negara yang sedang berkembang. Meskipun angka kejadian kanker endometrium di negara berkembang lebih rendah, tetapi angka kematian lebih tinggi dibandingkan negara maju (Tangjitgamol *et al.*, 2009; Varughese and Richman, 2010; Amant *et al.*, 2012). Angka kejadian kanker endometrium cenderung meningkat setiap tahunnya di Indonesia, menempati urutan ke 9 pada tahun 2006 dan menjadi urutan ke 7 pada tahun 2008. Di Sumatera

Barat kanker endometrium didiagnosis sebanyak 326 kasus pada tahun 2006 dan meningkat menjadi 469 kasus didiagnosis pada tahun 2009 (Badan registrasi kanker IAPI, 2013).

Risiko kanker endometrium meningkat dengan bertambahnya usia, sebagian besar penyakit ini didiagnosis *postmenopause*. Data *Cancer Research UK* (2013), 73% penyakit ini di diagnosis pada wanita berusia antara 40 – 74 tahun dan sekitar 25% didiagnosis pada usia 75 tahun atau lebih pada tahun 2009 sampai 2011 di Inggris. Angka kejadian berdasarkan kelompok usia meningkat tajam dari usia sekitar 40 tahun ke kelompok usia 70 -74 tahun sebagai usia puncak kejadian kanker endometrium dan kemudian menurun terus setelah usia tersebut. Angka kejadian menurut usia meningkat di negara-negara yang mengalami transisi dari ekonomi rendah ke tinggi (Jackson, 2013).

Berdasarkan data *Cancer Research UK* (2013), angka harapan hidup 5 tahun menurut usia lebih tinggi pada wanita usia yang lebih muda dan angka ini terus menurun dengan bertambahnya usia. Di Inggris pada tahun 2007-2011 angka harapan hidup 5 tahun berkisar 86,6% pada usia 40 - 49 tahun, dan menurun sampai 56,1% pada usia lebih dari 70 tahun.

Endometrium merupakan jaringan yang melapisi dinding bagian dalam uterus. Lapisan ini mengikuti proses perubahan siklus menstruasi selama masa subur kehidupan seorang wanita. Sebagian besar kanker yang terjadi pada uterus adalah kanker endometrium, terutama adenokarsinoma (Young B, 2007). Karsinoma endometrium didefinisikan sebagai tumor epitel ganas primer, biasanya dengan diferensiasi kelenjar, yang berpotensi menginvasi ke dalam miometrium dan menyebar ke lokasi yang jauh (Silverberg *et al*, 2003).

Beberapa faktor telah diidentifikasi dalam memprediksi prognosis karsinoma endometrium. Faktor-faktor tersebut antara lain adalah tipe histopatologik, derajat histopatologik, kedalaman invasi miometrium, stadium, serta invasi limfovaskuler (Tangjitgamol *et al.*, 2009; Rosai J, 2011; Siegell *et al.*, 2012). Prognosis karsinoma endometrium sebenarnya cukup baik apabila dijumpai pada stadium dini dan ditangani secara tepat, tetapi beberapa karsinoma endometrium telah menyebar atau telah bermetastasis saat didiagnosis pertama kali. Hal ini mungkin disebabkan karena karsinoma endometrium tidak mempunyai gejala yang khas dan belum ada metode deteksi dininya (Nurseta *et al.*, 2008; Milam *et al.*, 2012; Werner *et al.*, 2013).

Stadium sistem FIGO (*Federation of Gynecology and Obstetrics*) tahun 1988 yang telah direvisi tahun 2009 merupakan stadium operatif yang didasarkan pada pemeriksaan histopatologik dari jaringan histerektomi total. Penentuan stadium sangat ditentukan oleh kedalaman invasi berdasarkan pemeriksaan histopatologik dan dipakai sebagai dasar menentukan faktor prognosis (Werner *et al.*, 2012). Sistem FIGO membagi stadium berdasarkan kedalaman invasi miometrium (kurang atau lebih dari  $\frac{1}{2}$  ketebalan miometrium), perluasan ke serviks dan salpingooforektomi, lesi ekstrauterin, invasi limfovaskuler, dan sitologi peritoneum. Invasi yang melebihi  $\frac{1}{2}$  ketebalan miometrium akan memudahkan akses tumor ke sistem limfatik, penyebaran ekstrauterin dan rekurensi, serta merupakan salah satu faktor prognostik buruk (Colombo *et al.*, 2011).

Tipe dan derajat histopatologik karsinoma endometrium berdasarkan klasifikasi WHO (*World Health Organization*) merupakan gambaran kunci yang mempengaruhi kemungkinan perluasan dan rekurensi penyakit. Derajat

histopatologik tumor dinilai berdasarkan gambaran arsitektur massa tumor yaitu pertumbuhan memadat dibandingkan bentuk kelenjar dari sel-sel tumor dan gambaran inti yang atipik. Aktivitas mitosis tergantung variasi histologik, biasanya mitosis meningkat dengan meningkatnya derajat inti (Kurman *et al.*, 2011; Helpman *et al.*, 2014).

Pasien dengan stadium 1 dibagi menjadi tiga kategori risiko, yaitu risiko rendah: stadium IA (tidak ada atau  $< \frac{1}{2}$  invasi miometrium), derajat histopatologik 1 dan 2 dengan tipe endometrioid; risiko menengah: stadium IA, derajat histopatologik 3 dengan tipe endometrioid, stadium IB (invasi miometrium  $\geq \frac{1}{2}$ ), derajat histopatologik 1 dan 2 dengan tipe endometrioid; risiko tinggi: stadium IB, derajat histopatologik 3 dengan tipe endometrioid, semua stadium dengan tipe non-endometrioid. Faktor-faktor yang telah diidentifikasi pada stadium awal yang mempunyai risiko relatif tinggi terhadap rekurensi adalah tipe endometrioid derajat histopatologik 3, invasi miometrium  $\geq 50\%$ , invasi limfovaskuler, dan diameter tumor  $> 2$  cm (Colombo *et al.*, 2011).

Berdasarkan klinikopatologik dan gambaran genetik molekuler karsinoma endometrium dibagi menjadi tipe I (*estrogen dependent tumours*) dan tipe II (*non estrogen dependent tumours*). Karsinoma endometrium tipe I merupakan tipe yang paling sering terjadi (80%-85%), didominasi oleh tipe endometrioid dan sering berhubungan dengan hiperplasia endometrium atipik. Karsinoma endometrium tipe II berkisar 10%-15% dan tidak berhubungan dengan hiperplasia endometrium (Murali *et al.*, 2014). Hubungan patogenesis berkembangnya hiperplasia endometrium menjadi suatu karsinoma endometrium dipengaruhi oleh aktivitas paparan estrogen yang mengakibatkan proliferasi yang tidak terkontrol. Aktivitas

proliferasi tersebut tidak hanya dijelaskan secara sederhana dengan adanya peningkatan stimulasi pertumbuhan sel tetapi juga disebabkan oleh hilangnya faktor supresi dan pengendali proliferasi sel serta perubahan pada proses apoptosis (kematian sel yang terprogram) yang mempunyai peranan dalam proses karsinogenesis (Cahyanti, 2008; Dorjgochoo, 2013). Banyak penelitian molekuler telah dilakukan untuk mengidentifikasi faktor-faktor yang berperan pada karsinogenesis dan prognostik karsinoma endometrium, antara lain K-ras, PTEN, EGFR, CMYC, HER-2/neu, dan Bcl-2 (Dorjgochoo, 2013).

Proses apoptosis diatur melalui 2 jalur yaitu jalur ekstrinsik (sitoplasma) melalui aktifitas Fas *death receptor* dan jalur intrinsik (mitokondria) yang memicu dilepaskannya sitokrom-c dari mitokondria. Protein famili *B Cell Lymphoma-2* (Bcl-2) adalah suatu protoonkogen yang telah diidentifikasi sebagai komponen penting jalur intrinsik (mitokondria). Gen Bcl-2 merupakan salah satu anggota anti apoptosis yang dapat menyebabkan terjadinya perpanjangan kelangsungan hidup sel dengan mencegah apoptosis. Bcl-2 menekan apoptosis dengan dua cara yaitu mencegah lepasnya *cytochrome c* secara langsung dan menghambat berubahnya *pro caspase* (Apaf 1) menjadi *caspase* aktif. Ekspresi Bcl-2 mampu mencegah hambatan pertumbuhan yang dilakukan p53 *wild*. Kelainan p53 juga berperan dalam proses lanjut dari tumor tipe I dan dianggap penting dalam perkembangan tumor menjadi derajat diferensiasi buruk. Hilangnya diferensiasi sel tumor menyebabkan menurunnya ekspresi *E-cadherin* yang berbanding terbalik dengan kedalaman invasi miometrium (Martin and Dowsett, 2013; Dorjgochoo *et al.*, 2013; Ellenson and Pirog, 2015).

Pada kanker payudara ekspresi Bcl-2 dilaporkan dimodulasi oleh hormon steroid dan berkorelasi langsung dengan reseptor hormon steroid. Protein Bcl-2 juga telah dinyatakan terlibat dalam penghambatan apoptosis, mendukung akuisisi mutasi genetik dan metastasis pada kanker payudara. Peranan Bcl-2 selain pada karsinoma payudara, mungkin memiliki peran juga dalam menekan apoptosis pada karsinoma endometrium *hormone-dependent*, sehingga mendukung akuisisi dan akumulasi perubahan genetik (Mariani *et al.*, 2006; Cecka *et al.*, 2008).

Penelitian sebelumnya mengemukakan bahwa apoptosis mengontrol keseimbangan sel endometrium selama siklus menstruasi normal yang berhubungan dengan kerja hormon seks steroid. Hal ini terlihat selama siklus menstruasi ditemukan peningkatan ekspresi Bcl-2 saat fase proliferasi yang disertai dengan peningkatan kadar estrogen dan reseptor estrogen. Ekspresi Bcl-2 ditemukan lebih rendah pada awal sekresi (Cahyanti, 2008; Guset *et al.*, 2010; Dorjgochoo, 2013).

Hormon steroid pada wanita mempunyai peranan penting pada regulasi dan diferensiasi endometrium. Ketidakseimbangan antara peningkatan estrogen sebagai stimulator proliferasi sel dan defisiensi progesteron yang mendiferensiasikan sel endometrium menyebabkan proses apoptosis terganggu dan memicu proliferasi sel endometrium serta mempengaruhi peranan *growth factor* untuk memicu aktivitas mitosis. Sejak ditemukannya reseptor estrogen  $\alpha$  dan  $\beta$  yang juga terdapat pada sel endometrium, dikemukakan bahwa mekanisme sinyal pada reseptor estrogen berhubungan dengan mitokondria dan membran plasma. Pada dua bagian sel ini juga terdapat mekanisme aktivasi proses apoptosis. Aktivasi reseptor estrogen terjadi melalui 3 jalur yaitu melalui genomik DNA yang mengkode gen, non genomik melalui aktivasi *second messenger*, serta aktivasi mitokondria. *Cross-talk* antara

genomik dan jalur *second messenger* mempunyai peranan dalam mengatur proliferasi sel dan inhibisi apoptosis dengan mengaktivasi gen anti-apoptosis terutama Bcl-2 pada mitokondria (Cahyanti, 2008).

Ketidakseimbangan antara proliferasi dan apoptosis pada endometrium menghasilkan suatu gambaran hiperplasia. Gambaran hiperplasia endometrium terjadi akibat adanya perubahan rasio antara kelenjar dan stroma dengan belum adanya suatu gambaran sel yang atipik. Gambaran hiperplasia ini ditentukan oleh aktivitas proliferasi sel kelenjar endometrium. Pada hiperplasia didapat kemampuan mitosis yang lebih tinggi dibandingkan aktivitas apoptosisnya. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa pada hiperplasia endometrium terjadi peningkatan reseptor estrogen serta ekspresi Bcl-2. Temuan ini menunjukkan bahwa ekspresi Bcl-2 mungkin berada dibawah kontrol hormon yang distimulasi oleh estrogen dan *down regulated* oleh progesteron (Mariani *et al.*, 2006; Boren and Miller, 2010). Apabila terdapat mutasi protein PTEN (*phosphatase and tensin homolog*), kemudian terjadi akuisisi mutasi gen lainnya seperti MSI (*microsatellite instability*), K-ras dan ekspansi klonal selama bertahun-tahun mengakibatkan terdapatnya suatu gambaran hiperplasia atipik yang selanjutnya menginisiasi suatu bentuk adenokarsinoma endometrium tipe I (Cahyanti, 2008).

Lebih dari 50% karsinoma endometrium memperlihatkan ekspresi Bcl-2 yang persisten, hal ini mungkin menunjukkan peranan Bcl-2 dalam mencegah apoptosis dan mendukung karsinogenesis endometrium. Wawasan mengenai patogenesis karsinoma endometrium ini telah menyebabkan perkembangan obat-obat yang menargetkan jalur molekuler penting, salah satunya termasuk jalur apoptosis ini (Mariani *et al.*, 2006; Boren and Miller, 2010; Amant *et al.*, 2012).

Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa ekspresi Bcl-2 berhubungan dengan tipe karsinoma endometrium, derajat histopatologi tumor, kedalaman invasi miometrium, stadium, serta invasi limfovaskuler. Ekspresi Bcl-2 lebih tinggi pada karsinoma endometrium tipe I (endometrioid) dibandingkan tipe II. Beberapa penelitian juga melaporkan ekspresi bcl-2 lebih tinggi pada derajat histopatologik berdiferensiasi buruk. Hubungan ini masih menjadi kontroversi diantara peneliti. Berdasarkan hal tersebut dan sebagian besar kejadian karsinoma endometrium merupakan tipe I (80%-85%) serta belum adanya penelitian tentang karsinoma endometrium dan hubungannya dengan ekspresi Bcl-2 di Sumatera Barat, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian ini.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian dalam latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

- 1.2.1 Apakah terdapat hubungan ekspresi Bcl-2 dengan derajat histopatologik pada adenokarsinoma endometrium tipe I?
- 1.2.2 Apakah terdapat hubungan ekspresi Bcl-2 dengan invasi miometrium pada adenokarsinoma endometrium tipe I?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan ekspresi Bcl-2 pada adenokarsinoma endometrium tipe I.



### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- a. Mengetahui distribusi frekuensi kelompok usia, derajat histopatologik, invasi miometrium, dan ekspresi Bcl-2 pada adenokarsinoma endometrium tipe I.
- b. Mengetahui distribusi kelompok usia berdasarkan derajat histopatologik dan invasi myometrium pada adenokarsinoma endometrium tipe I.
- c. Mengetahui hubungan ekspresi Bcl-2 dengan derajat histopatologik pada adenokarsinoma endometrium tipe I.
- d. Mengetahui hubungan ekspresi Bcl-2 dengan invasi miometrium pada adenokarsinoma endometrium tipe I.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Manfaat untuk Ilmu Pengetahuan**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran peranan Bcl-2 pada adenokarsinoma endometrium tipe I sehingga menambah referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian yang lebih lanjut.

#### **1.4.2 Manfaat untuk Institusi**

Menjadi data penelitian adenokarsinoma endometrium di bagian patologi Anatomi yang berada di wilayah Sumatera Barat.

#### **1.4.3 Manfaat untuk Praktisi**

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu masukan bagi praktisi dalam tata laksana penderita karsinoma endometrium tipe I.