EKSPRESI BCL-2 PADA NEOPLASMA EPITELIAL OVARIUM JINAK, *BORDERLINE*, DAN GANAS SERTA KORELASINYA DENGAN DERAJAT HISTOPATOLOGIK

Rose Khasana Dewi^{*✉}, Arif Satria Hardika*, Diah Prabawati Retnani*, Harun Al Rasyid**

Abstrak

Neoplasma epitelial ovarium diklasifikasikan menjadi 3 kategori yaitu jinak, *borderline*, dan ganas. Neoplasma ganas ovarium termasuk dalam sepuluh besar penyebab kematian tersering akibat kanker pada perempuan di dunia. Penentuan kategori neoplasma ovarium kadang masih menjadi masalah karena dipengaruhi oleh beberapa faktor, termasuk proliferasi dan apoptosis sel serta invasi stroma. Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*) merupakan salah satu protein *prosurvival* yang berfungsi sebagai antiapoptosis dan cukup berperan dalam perkembangan neoplasma. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan ekspresi Bcl-2 pada neoplasma epitelial ovarium jinak, *borderline*, ganas serta untuk mengungkap hubungan ekspresi Bcl-2 dengan derajat histopatologi pada neoplasma ganas. Penelitian ini merupakan penelitian analitik *cross-sectional*. Sampel penelitian berupa 35 blok parafin kasus neoplasma ovarium serosum dan musinosum (13 jinak, 8 *borderline*, 14 ganas) di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang periode 2016-2017. Kelompok neoplasma ganas terdiri dari masing-masing 5 kasus derajat 1 dan 3 (35,7%) serta 4 kasus derajat 2 (28,6%). Perbedaan ekspresi pulasan imunohistokimia Bcl-2 antara neoplasma jinak, *borderline*, dan ganas dianalisis menggunakan uji *Kruskal-Wallis*, sedangkan korelasinya dengan derajat histopatologi dianalisis menggunakan uji korelasi *Spearman*. Hasil penelitian menunjukkan ekspresi Bcl-2 tidak berbeda signifikan antara neoplasma jinak, *borderline*, dan ganas ($p = 0,159$). Bcl-2 pada neoplasma ganas menunjukkan ekspresi yang semakin rendah dengan meningkatnya derajat histopatologi ($p = 0,021$ dan $r = -0,608$). Kesimpulan, tidak terdapat perbedaan ekspresi Bcl-2 yang signifikan antara neoplasma epitelial ovarium jinak, *borderline*, dan ganas. Ekspresi Bcl-2 berkorelasi negatif yang kuat dengan derajat histopatologi pada neoplasma ganas.

Kata kunci: Bcl-2, derajat histopatologi, neoplasma ovarium.

BCL-2 EXPRESSION IN BENIGN, BORDERLINE, MALIGNANT OVARIAN EPITHELIAL NEOPLASMS, AND ITS CORRELATION WITH HISTOPATHOLOGICAL GRADE

Abstract

Epithelial ovarian neoplasms are classified into three categories: benign, borderline and malignant. Malignant ovarian neoplasm turns out to be in the top ten most leading cause of cancer death in women worldwide. Cellular proliferation and apoptosis also stromal invasion take parts in determining the category of ovarian neoplasms, which sometimes still becomes a problem. Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*) is a pro-survival protein that causes it acts as an anti-apoptotic protein and plays a role in tumor development. This study aims to investigate Bcl-2 expression in benign, borderline, malignant ovarian epithelial neoplasms as well as to reveal its correlation with histopathological grade in malignant neoplasms. An analytical cross-sectional study was conducted on a total of 35 paraffin blocks of ovarian serous and mucinous neoplasms which consisted of 13 benign, 8 borderline, and 14 malignant cases in Dr. Saiful Anwar General Hospital Malang within 2016-2017. Malignant category consisted of 5 each grade 1 and grade 3 cases (35.7%), also 4 grade 2 cases (28.6%). Bcl-2 immunexpression comparison between benign, borderline and malignant category was analyzed with the *Kruskal-Wallis* test; whereas its correlation with histopathological grade was analyzed with *Spearman's rho* test. Results showed no significant differences in Bcl-2 expression in benign, borderline, and malignant neoplasms. Bcl-2 in malignant neoplasms shows lower expression in higher histopathological grades ($p = 0.021$ and $r = -0.608$). This study concludes that Bcl-2 expression is not significantly different between benign, borderline, and malignant epithelial ovarian neoplasms. Bcl-2 expression is found to be negatively correlated with histopathological grade in malignant neoplasms.

Keywords: Bcl-2, histopathological grade, ovarian neoplasms.

* Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya

** Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat dan Kedokteran Pencegahan, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya

✉ E-mail: rosenade.dr@gmail.com

Pendahuluan

Neoplasma epitelial ovarium terbagi menjadi jinak, *borderline*, dan ganas menurut *World Health Organization* (WHO) 2014.¹ Data GLOBOCAN tahun 2012 menunjukkan bahwa neoplasma ganas epitelial (karsinoma) ovarium merupakan keganasan tersering urutan ketujuh di dunia yang mengenai perempuan. Kurang lebih 152.000 kasus kematian yang ditemukan menjadikan karsinoma ovarium sebagai penyebab kematian tersering urutan kedelapan akibat kanker pada perempuan di dunia.² Data Badan Registrasi Kanker (BRK) tahun 2014 menunjukkan neoplasma ovarium sebagai neoplasma terbanyak ketiga pada perempuan di Indonesia setelah neoplasma payudara dan neoplasma leher rahim.³

Pasien dengan neoplasma ganas ovarium sering tidak menimbulkan gejala. Hal ini menyebabkan pasien baru terdiagnosis setelah tumor memasuki stadium lanjut dan mengalami penyebaran ke tempat lain.^{4,5} Neoplasma tipe epitelial menempati sekitar 90% dari seluruh keganasan pada ovarium.^{6,7} Subtipe serosum adalah subtipe histopatologi yang paling banyak ditemukan.⁷

Neoplasma yang dikategorikan sebagai *borderline* memiliki karakteristik berupa proliferasi seluler dengan sel yang menunjukkan atipia inti, namun tidak ditemukan adanya invasi destruktif pada stroma.⁸ Meskipun kriteria penentuan neoplasma *borderline* telah diketahui, namun dalam penerapannya masih merupakan suatu masalah.⁹

Diagnosis neoplasma ovarium *borderline* saat preoperatif sangat sulit, karena karakteristik makroskopiknya secara radiologi dapat menyerupai tumor jinak maupun tumor ganas.¹⁰ Neoplasma *borderline* dapat dibedakan dari neoplasma jinak dan neoplasma ganas, karena memiliki karakteristik dan perilaku klinis yang berbeda.⁹ Sebagian besar neoplasma *borderline* terbatas pada ovarium dan memiliki prognosis yang baik setelah tindakan

operasi, namun dapat pula rekuren atau mengalami progresi menjadi neoplasma ganas pada sekitar 15% kasus.¹¹ Neoplasma *borderline* juga dapat meluas ke ekstra ovarium (peritoneum) meskipun bersifat indolen.¹²

Bcl-2 termasuk dalam *Bcl-2 family proteins* yang berfungsi meregulasi apoptosis melalui jalur intrinsik (mitokondrial-dependen). Apoptosis berpengaruh terhadap pertumbuhan neoplasma, karena homeostasis sel dipengaruhi oleh keseimbangan antara kecepatan proliferasi dan apoptosis sel.¹³ Keseimbangan antara protein proapoptotik dan protein *prosurvival* sangat penting. Ketidakseimbangan kedua kelompok protein tersebut dapat mengakibatkan hambatan apoptosis sehingga memfasilitasi transformasi onkogenik, pertumbuhan tumor, juga resistensi terhadap kemoterapi.^{14,15}

Terdapat perbedaan yang signifikan ekspresi Bcl-2 yang lebih tinggi pada adenokarsinoma ovarium dibandingkan dengan tumor *borderline*.¹⁶ Namun, bukti lain menyebutkan bahwa ekspresi Bcl-2 lebih rendah pada tumor ganas dibandingkan pada tumor jinak ovarium.¹³

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan imunoekspresi Bcl-2 pada neoplasma epitelial ovarium jinak, *borderline*, dan ganas. Selain itu, juga untuk mengetahui ada tidaknya hubungan antara ekspresi Bcl-2 dengan derajat histopatologik neoplasma ganas. Adanya pengetahuan tentang perbedaan ekspresi Bcl-2 antara neoplasma jinak, *borderline*, dan neoplasma ganas dengan berbagai derajat histopatologik, diharapkan dapat menjadi dasar penggunaan imunoekspresi protein Bcl-2 sebagai modalitas pendukung diagnostik dan prognostik pada neoplasma epitelial ovarium.

Bahan dan Metode

Desain Penelitian

Penelitian ini dirancang menggunakan desain penelitian analitik *cross-sectional*.

Sampel yang digunakan adalah blok parafin dari kasus neoplasma epitelial ovarium jinak, *borderline*, dan ganas tipe serosum dan musinosum yang didiagnosis secara histopatologi di Instalasi Patologi Anatomi RSUD Dr. Saiful Anwar Malang periode tahun 2016-2017. Kriteria eksklusi sampel adalah blok parafin rusak atau tidak dapat ditemukan; sediaan mengandung area nekrotik luas; dan sediaan berasal dari kasus yang telah mendapat kemoterapi sebelumnya.

Sampel yang representatif dan memenuhi kriteria inklusi didapatkan sebanyak 35 kasus. Seluruh kasus dilakukan pembacaan ulang secara mikroskopik dan dikategorikan sebagai neoplasma jinak, *borderline*, atau ganas berdasarkan kriteria WHO tahun 2014. Sediaan neoplasma ganas juga diklasifikasikan berdasarkan derajat histopatologiknya menurut kriteria *Silverberg grading system*. Komponen yang dievaluasi untuk menentukan derajat histopatologi adalah arsitektur (skor 1 = glandular; 2 = papiler; 3 = solid), atipia inti (skor 1 = ringan; 2 = sedang, 3 = berat), dan jumlah mitosis/10 LPB (skor 1 = 0-9/10LPB; skor 2 = 10-24/10LPB; skor 3 = $\geq 25/10LPB$). Seluruh skor dijumlahkan dan menghasilkan total skor yang dikategorikan sebagai derajat 1 (skor 3-5); derajat 2 (skor 6-7); derajat 3 (skor 8-9).¹⁷

Pulasan Imunohistokimia (IHK)

Blok parafin dari kasus yang telah dibaca ulang, dilakukan pemotongan menggunakan mikrotom dengan ketebalan 4 μm dan ditempelkan pada *poly-L-lysine coated slide*. Deparafinisasi menggunakan xylol dan rehidrasi menggunakan alkohol konsentrasi menurun. Larutan *hydrogen peroxide* digunakan untuk proses *blocking* aktivitas endogen peroksidase. Tahapan *antigen retrieval* menggunakan prinsip *heat-induced* dengan direndam dalam *antigen retrieval buffer solution* dan dimasukkan ke dalam *decloacking chamber*, 90 °C; ± 45 menit. Inkubasi antibodi primer menggunakan *mouse*

monoclonal Bcl-2 antibody (Biocare Medical, CM 003 A,C), dilusi 1:200, ± 60 menit. Inkubasi *polymer-based secondary antibody*, ± 30 menit, dilanjutkan inkubasi 3,3'-Diaminobenzidine (DAB) *chromogen*, ± 10 menit. Pulasan *counterstaining* menggunakan Hematoxyllin, dilanjutkan proses dehidrasi menggunakan alkohol bertingkat, *clearing* dengan larutan xylol, dan proses *mounting*. Pulasan kontrol positif menggunakan sediaan tonsil.

Evaluasi Ekspresi Bcl-2

Hasil pulasan imunohistokimia diamati menggunakan mikroskop cahaya binokuler, merk Olympus CX23 dengan pembesaran 400x. Ekspresi Bcl-2 akan tampak sebagai warna coklat pada sitoplasma atau membran inti sel epitelial tumor. Persentase dihitung dari banyaknya jumlah sel yang positif mengekspresikan Bcl-2 dari 200 sel epitel tumor per lapang pandang dikalikan 100%. Persentase ekspresi Bcl-2 dihitung pada 5 lapang pandang di area yang paling representatif. Seluruh preparat dibaca secara acak tanpa mengetahui data klinis maupun histopatologinya (*blind*).

Analisis Statistik

Hasil perhitungan ekspresi Bcl-2 akan dibandingkan antara kelompok neoplasma jinak, *borderline*, dan ganas. Sebelumnya, dilakukan uji normalitas data terlebih dahulu menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Bila distribusi data normal, akan dilanjutkan dengan analisis komparatif menggunakan uji *one way ANOVA*. Namun bila distribusi data tidak normal, analisis komparatif menggunakan uji *Kruskal-Wallis*. Bila analisis komparatif menunjukkan nilai yang signifikan ($p < 0,05$), akan dilanjutkan dengan uji *post hoc* untuk mengetahui perbedaan antar masing-masing kelompok. Ekspresi Bcl-2 juga akan dianalisis korelasinya dengan derajat histopatologi hanya pada kasus neoplasma ganas dengan menggunakan uji korelasi *Spearman*.

Hasil

Karakteristik Sampel

Penelitian ini dilakukan terhadap 35 sampel yang memenuhi kriteria inklusi. Karakteristik klinikopatologi dari seluruh sampel dapat dilihat pada Tabel 1. Sampel penelitian memiliki rentang usia antara 30 hingga 72 tahun dengan lebih dari separuh sampel (62,9%) berusia 50 tahun ke atas. Rata-rata usia pasien adalah 51,49 tahun. Sebagian besar sampel berukuran lebih dari sama dengan 20 cm (54,3%) dengan rata-rata ukuran tumor 19,21 cm. Sampel terdiri dari 13 kasus neoplasma jinak (37,1%), 8 kasus neoplasma *borderline* (22,9%), serta 14 kasus neoplasma ganas (40%). Dari seluruh kasus neoplasma ganas, didapatkan 5 kasus derajat 1 (35,7%); 4 kasus derajat 2 (28,6%); dan 5 kasus derajat 3 (35,7%). Subtipe histopatologi dari sampel terbagi menjadi subtipe serosum sebanyak 15 kasus (42,9%) dan musinosum sebanyak 20 kasus (57,1%).

Perbandingan Ekspresi Bcl-2 antara Neoplasma Jinak, *Borderline*, Ganas

Ekspresi Bcl-2 dengan pulasan imuno-histokimia pada neoplasma jinak memiliki rentang antara 4,6%-93,3% dengan median 39,2% dan rata-rata 45,0%. Rentang ekspresi Bcl-2 pada neoplasma *borderline* antara 3,4%-45% dengan median 18,6% dan rata-rata 20,0%. Neoplasma ganas memiliki rentang ekspresi Bcl-2 antara 3,2%-87,5% dengan median 18,6% dan rata-rata 25,7%. Hasil pulasan IHK ditunjukkan pada Gambar 1. Uji *Shapiro-Wilk* menunjukkan neoplasma ganas memiliki distribusi tidak normal ($p = 0,02$), sehingga tidak memenuhi syarat untuk dianalisis menggunakan uji komparatif *one way ANOVA*. Analisis komparatif dapat dilakukan menggunakan uji non parametrik *Kruskal-Wallis*. Hasil analisis menunjukkan tidak terdapat perbedaan ekspresi Bcl-2 yang signifikan antara kelompok neoplasma jinak, *borderline*, dan ganas ($p = 0,159$) seperti yang tertera pada Tabel 2.

Tabel 1. Karakteristik klinikopatologi neoplasma epitelial ovarium (n = 35).

Karakter	Frekuensi (f)	Persentase (%)	Keterangan
Kelompok usia (tahun)			
<50	13	37,1	min-maks: 30-72
≥50	22	62,9	rerata±SD: 51,49±10,34
Ukuran tumor (cm)			
<20	16	45,7	min-maks: 2,5-48
≥20	19	54,3	rerata±SD: 19,21±9,81
Perilaku biologi			
Jinak	13	37,1	
Borderline	8	22,9	
Ganas	14	40,0	
Derajat 1	5	35,7	
Derajat 2	4	28,6	
Derajat 3	5	35,7	
Subtipe histopatologi			
Serosum	15	42,9	
Musinosum	20	57,1	

Tabel 2. Hasil analisis statistik perbedaan ekspresi Bcl-2 pada neoplasma jinak, *borderline*, dan ganas (n = 35).

Kategori	n	Ekspresi Bcl-2 (%)		Distribusi Data (Uji Shapiro-Wilk)	Nilai p (Uji Kruskal-Wallis)
		median (min-maks)	mean $\pm$ SD		
Neoplasma					
Jinak	13	39,20 (4,60-93,30)	45,0 $\pm$ 34,5	p = 0,063	p = 0,159
Borderline	8	18,60 (3,40-45,00)	20,0 $\pm$ 15,8	p = 0,281	
Ganas	14	18,50 (3,20-87,50)	25,7 $\pm$ 27,0	p = 0,02	

Keterangan: Uji Kruskal-Wallis. Tidak dilakukan analisis post hoc (p > 0,05).

Gambar 1. Ekspresi Bcl-2 pada neoplasma jinak & *borderline* pada tipe serosum dan musinosum (tanda panah hitam).

Keterangan: A. Ekspresi Bcl-2 pada neoplasma jinak serosum (pembesaran 400x) B. Ekspresi Bcl-2 pada neoplasma jinak musinosum (pembesaran 400x) C. Ekspresi Bcl-2 pada neoplasma *borderline* serosum (pembesaran 400x) D. Ekspresi Bcl-2 pada neoplasma *borderline* musinosum

Hubungan Ekspresi Bcl-2 dengan Derajat Histopatologik pada Neoplasma Ganas

Neoplasma ganas derajat 1 menunjukkan nilai rata-rata ekspresi Bcl-2 50,7%, 10,7% pada neoplasma ganas derajat 2 dan 12,7% pada neoplasma ganas derajat 3. Hasil pulasan IHC dapat dilihat pada Gambar 2. Hasil perhitungan ekspresi Bcl-2 dilakukan

uji statistik menggunakan uji korelasi *Spearman* untuk mencari ada tidaknya hubungan dengan derajat histopatologik. Hasil uji statistik menunjukkan adanya korelasi yang signifikan (p = 0,021) antara ekspresi Bcl-2 dengan derajat histopatologik berupa korelasi negatif yang kuat (r = - 0,608) seperti tertera pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil analisis korelasi ekspresi Bcl-2 dengan derajat histopatologik neoplasma ganas (n = 14).

Derajat Histopatologik	f (%)	Ekspresi Bcl-2 (%) rerata $\pm$ SD	Nilai p (Uji korelasi Spearman)
Derajat 1	5 (35,7)	50,7 $\pm$ 31,7	p = 0,021
Derajat 2	4 (28,6)	10,7 $\pm$ 8,3	
Derajat 3	5 (35,7)	12,7 $\pm$ 10,3	

Keterangan: Uji korelasi Spearman's rho. Nilai koefisien korelasi r = - 0.608

Gambar 2. Ekspresi Bcl-2 pada neoplasma ganas serosum dan musinosum.

Keterangan: A. Ekspresi Bcl-2 pada neoplasma ganas serosum derajat 1 (pembesaran 400x), B. Ekspresi Bcl-2 pada neoplasma ganas musinosum derajat 1 (pembesaran 400x). C. Ekspresi Bcl-2 pada neoplasma ganas serosum derajat 2 (pembesaran 400x) D. Ekspresi Bcl-2 pada neoplasma ganas musinosum derajat 2 (pembesaran 400x), E. Ekspresi Bcl-2 pada neoplasma ganas serosum derajat 3 (pembesaran 400x), F. Ekspresi Bcl-2 pada neoplasma ganas

Pembahasan

Menurut Klasifikasi WHO, neoplasma epitelial pada ovarium dapat dikategorikan menjadi neoplasma jinak, neoplasma *borderline*, dan neoplasma ganas.¹ Pada penelitian ini didapatkan distribusi neoplasma jinak sebesar 37,1%, neoplasma *borderline* sebesar 22,9%, dan neoplasma ganas sebesar 40%. Literatur menyebutkan neoplasma jinak, *borderline*, dan ganas bertanggung jawab terhadap 60%, 5%, dan 35% dari seluruh kasus neoplasma epitelial.¹⁷

Hasil penelitian ini menunjukkan neoplasma ganas dengan derajat rendah hanya didapatkan pada sekitar 35,7% kasus. Hal ini sesuai dengan literatur yang menyebutkan bahwa karsinoma serosum derajat rendah lebih jarang ditemukan (<10%) dibandingkan dengan derajat tinggi.¹⁷

Bcl-2 merupakan protein yang meregulasi apoptosis dan ditemukan overekspresi pada berbagai neoplasma ganas termasuk pada karsinoma ovarium.^{15,16} Bcl-2 menghambat apoptosis melalui jalur mitokondria intrinsik sebagai respons terhadap adanya kerusakan DNA.^{14,15,18} Pertumbuhan neoplastik tidak hanya disebabkan oleh adanya proliferasi sel tetapi juga akibat penurunan kematian sel. Oleh karena itu keseimbangan antara protein pro dan antiapoptotik sangat penting.^{13,14}

Ekspresi Bcl-2 pada penelitian ini menunjukkan nilai rerata yang lebih tinggi pada neoplasma jinak (45%) dibandingkan pada neoplasma *borderline* (20%) dan neoplasma ganas (25,7%). Hal ini tidak sesuai dengan teori di atas dan dengan penelitian yang dilakukan oleh Zeren *et al.* yang menyebutkan terdapat keseimbangan imunoreaktivitas Bcl-2 dan Bax pada tumor *borderline*. Namun, keseimbangan tersebut menjadi berubah pada adenokarsinoma ovarium yang mengekspresikan Bcl-2 secara kuat namun lemah terhadap Bax dan p53.¹⁶

Hal ini dapat dijelaskan berdasar pada literatur yang menyebutkan bahwa terdapat domain yang meregulasi p53 pada gen Bcl-2 yang tidak ditranslasikan, yang dapat menghambat ekspresi Bcl-2. Hal ini menunjukkan bahwa *downregulation* ekspresi Bcl-2 dapat merupakan akibat dari efek inhibisi ekspresi p53 pada Bcl-2 selama proses karsinogenesis neoplasma ovarium.¹⁹ Oleh karena itu, sebagian besar penelitian yang mengevaluasi ekspresi Bcl-2, juga melakukan evaluasi p53, Bax, atau protein proapoptotik lainnya untuk mengetahui hubungannya.

Penelitian yang dilakukan oleh Chaudhry *et al.* juga menunjukkan ekspresi protein antiapoptotik Bcl-2 yang lebih tinggi pada tumor jinak, sedangkan tumor ganas mengekspresikan protein proapoptotik Bax yang lebih tinggi.¹³ Hal ini sesuai dengan hasil yang didapatkan pada penelitian ini. Demikian pula dengan penelitian yang dilakukan oleh Gursan *et al.* yang menunjukkan overekspresi Bcl-2 hanya didapatkan pada neoplasma jinak dan *borderline*, sedangkan neoplasma ganas hanya menunjukkan imunoreaktivitas sedang. Pada penelitian tersebut juga didapatkan korelasi yang negatif antara ekspresi Bcl-2 dengan ekspresi p53.²⁰

Perbandingan ekspresi Bcl-2 pada penelitian ini tidak menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara neoplasma jinak, *borderline*, maupun ganas dengan nilai $p = 0,159$ ($p > 0,05$). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilaporkan oleh Ozer *et al.* yang menyebutkan bahwa pulasan Bcl-2 pada tumor serosum jinak, *borderline*, dan ganas sama-sama menunjukkan hasil yang positif, namun tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik.²¹ Penelitian oleh Arik *et al.* juga menyimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan ekspresi Bcl-2 antara kategori jinak, *borderline*, dan ganas pada tumor serosum.²²

Pada penelitian ini, ekspresi Bcl-2 juga dihubungkan dengan derajat histopatologi neoplasma ganas.

Hasil penelitian menunjukkan korelasi negatif yang kuat ($p = 0,021$; $r = -0,608$) antara ekspresi Bcl-2 dengan derajat histopatologik. Artinya semakin tinggi derajat histopatologiknya, ekspresi protein Bcl-2 akan semakin rendah dan sebaliknya. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Anderson *et al.* yang menyebutkan penurunan intensitas ekspresi Bcl-2 berkaitan dengan derajat tumor yang lebih tinggi, namun perbedaannya tidak signifikan secara statistik.¹⁵

Penelitian lain juga menyebutkan bahwa ekspresi protein Bcl-2 pada karsinoma ovarium serosum derajat 1 dan 2 menunjukkan hasil yang sebanding, namun menunjukkan hasil yang negatif pada derajat 3.²² Pada literatur disebutkan bahwa penurunan ekspresi Bcl-2 sejalan dengan progres tumor. Hal ini merupakan konsekuensi dari adanya disregulasi protein Bcl-2 yang secara normal diperlukan untuk dapat mempertahankan fungsi fisiologis dan integritas dari epitel permukaan ovarium.¹⁹

Penelitian oleh Anderson *et al.* juga menyebutkan kadar Bcl-2 urin meningkat pada karsinoma ovarium dibanding normal atau neoplasma jinak. Hal ini menunjukkan penurunan ekspresi Bcl-2 pada sel epitel dengan meningkatnya progres tumor dapat dipahami sebagai suatu transisi dari ekspresi seluler menjadi Bcl-2 yang disekresikan sejalan dengan progres tumor.^{15,23}

Kesimpulan

Penelitian ini menunjukkan tidak terdapat perbedaan ekspresi Bcl-2 yang signifikan antara kelompok neoplasma epitelial ovarium jinak, *borderline*, maupun ganas. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa imunoekspresi Bcl-2 memiliki korelasi negatif dengan derajat histopatologik neoplasma ganas epitelial yang artinya semakin tinggi derajat neoplasma ganas, maka semakin rendah ekspresi Bcl-2, atau sebaliknya.

Saran

Penelitian mengenai ekspresi Bcl-2 pada neoplasma ovarium perlu dilakukan lebih lanjut terutama dengan jumlah sampel yang lebih banyak dan dapat dilakukan bersama dengan evaluasi mutasi p53, rasio dengan protein Bax atau protein proapoptotik lainnya. Penelitian yang mengevaluasi faktor penentu keganasan lainnya seperti adanya invasi stroma, angiainvasi, atau metastasis pada neoplasma ovarium juga masih perlu dilakukan untuk dapat menunjang proses diagnostik maupun sebagai faktor prognostik.

Daftar Pustaka

1. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs 4th Edition*. Lyon: IARC. 2014. p 11-28.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, Methods and Major Patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015; 136 (5):E359-86.
3. Badan Registrasi Kanker, Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia. *Kanker di Indonesia Tahun 2014 Data Histopatologik*. Jakarta: Yayasan Kanker Indonesia. 2018.
4. Le Page C, Huntsman DG, Provencher DM, Mes-Masson AM. Predictive and Prognostic Protein Biomarkers in Epithelial Ovarian Cancer: Recommendation for Future Studies. *Cancers*. 2010; 2(2):913-54.
5. Lowe KA, Chia VM, Taylor A, O'Malley C, Kelsh M, Mohamed M, Mowat FS, Goff B. An International Assessment of Ovarian Cancer Incidence and Mortality. *Gynecologic oncology*. 2013; 130(1):107-14.

6. Vereczkey I, Serester O, Dobos J, Gallai M, Szakacs O, Szentirmay Z, et al. Molecular Characterization of 103 Ovarian Serous and Mucinous Tumors. *Pathology & Oncology Research*. 2011; 17(3):551-9.
7. Rojas V, Hirshfield KM, Ganesan S, Rodriguez-Rodriguez L. Molecular Characterization of Epithelial Ovarian Cancer: Implications for Diagnosis and Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 17(12):2113.
8. Hauptmann S, Friedrich K, Redline R, Avril S. Ovarian Borderline Tumors in the 2014 WHO Classification: Evolving Concepts and Diagnostic Criteria. *Virchows Archiv*, 2017; 470(2):125-142.
9. Ushijima K, Kawano K, Tsuda N, Nishio S, Terada A, Kato H, Tasaki K, Matsukuma K. Epithelial Borderline Ovarian Tumor: Diagnosis and Treatment Strategy. *Obstetrics & gynecology science*. 2015; 58(3):183-7.
10. Fischerova D, Zikan M, Dundr P, Cibula D. Diagnosis, Treatment, and Follow-up of Borderline Ovarian Tumors. *The Oncologist*. 2012; 17(12):1515-33.
11. Curry EW, Stronach EA, Rama NR, Wang YY, Gabra H, El-Bahrawy MA. Molecular Subtypes of Serous Borderline Ovarian Tumor Show Distinct Expression Patterns of Benign Tumor and Malignant Tumor-Associated Signatures. *Modern Pathology*. 2014;27(3):433-442.
12. Morice P, Uzan C, Fauvet R, Gouy S, Duvillard P, Darai E. Borderline Ovarian Tumour: Pathological Diagnostic Dilemma and Risk Factors for Invasive or Lethal Recurrence. *The Lancet Oncology*. 2012;13(3):e103-15.
13. Chaudhry P, Srinivasan R, Patel FD. Differential Expression of Fas Family Members and Bcl-2 Family Members in Benign Versus Malignant Epithelial Ovarian Cancer (EOC) in North Indian Population. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2012; 368(1-2):119-126.
14. Campbell KJ, Tait SW. Targeting BCL-2 Regulated Apoptosis in Cancer. *Open biology*. 2018; 8(5):180002.
15. Anderson NS, Turner L, Livingston S, Chen R, Nicosia SV, Kruk PA. Bcl-2 Expression is Altered with Ovarian Tumor progression: an Immunohistochemical Evaluation. *Journal of Ovarian Research*. 2009; 2(1):16.
16. Zeren T, Inan S, Vatansever HS, Sayhan S. Significance of Apoptosis Related Proteins on Malignant Transformation of Ovarian Tumors: A Comparison between Bcl-2/Bax Ratio and p53 Immunoreactivity. *Acta histochemica*. 2014; 116(8):1251-8.
17. Longacre TA, Gilks CB. Surface Epithelial Stromal Tumors of the Ovary. In: Nucci MR, Oliva E. *Gynecologic Pathology: A Volume in the Series: Foundations in Diagnostic Pathology*. Elsevier Churchill Livingstone. 2009. p 393-426.
18. Frenzel A, Grespi F, Chmielewski W, Villunger A. Bcl2 Family Proteins in Carcinogenesis and the Treatment of Cancer. *Apoptosis*. 2009; 14(4):584-596.
19. Chan WY, Cheung KK, Schorge JO, Huang LW, Welch WR, Bell DA, et al. Bcl-2 and p53 Protein Expression, Apoptosis, and p53 Mutation in Human Epithelial Ovarian Cancers. *The American Journal of Pathology*. 2000; 156(2):409-417.
20. Gursan N, Sipal S, Calik M, Gundogdu C. p53, Bcl-2, ki-67 li (labeling index) Status in Benign, Proliferative, and Malignant Ovarian Surface Epithelial Neoplasms. *The Eurasian journal of medicine*. 2009; 41(1):10.

21. Ozer H, Yenicesu G, Arici S, Cetin M, Tuncer E, Cetin A. Immunohistochemistry with Apoptotic-Antiapoptotic Proteins (p53, p21, Bax, Bcl-2), c-kit, Telomerase, and Metallothionein as a Diagnostic Aid in Benign, Borderline, and Malignant Serous and Mucinous Ovarian Tumors. *Diagnostic Pathology*. 2012; 7(1):124.
22. Arik D, Kulacoglu S. p53, Bcl-2, and nm23 Expressions in Serous Ovarian Tumors: Correlation with the Clinical and Histopathological Parameters. *Turk Patoloji Derg*. 2011; 27(1):38-45.
23. Anderson NS, Bermudez Y, Badgwell D, Chen R, Nicosia SV, Bast Jr RC, Kruk PA. Urinary Levels of Bcl-2 are Elevated in Ovarian Cancer Patients. *Gynecologic oncology*. 2009;112(1): 60-7.