

# Imunoekspresi EphB4 pada Karsinoma Endometrium

*Sylvia Soeng*

*Bagian Biologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha  
Jl. Prof. drg. Suria Sumantri MPH No. 65 Bandung 40164 Indonesia*

## **Abstrak**

Karsinoma endometrium merupakan keganasan invasif pada traktus genitalia wanita yang paling sering terjadi. Ketidakseimbangan hormonal yang salah satu penyebabnya adalah paparan estrogen yang berlebihan, dapat menyebabkan hiperplasia endometrium yang berisiko untuk menjadi karsinoma. Reseptor EphB4 merupakan salah satu subtipe dari reseptor Eph yang termasuk dalam reseptor tirosin kinase. Aktivasi reseptor EphB4 oleh ligannya, ephrin-B2, memegang peranan penting dalam embriogenesis dan morfogenesis berbagai organ dewasa termasuk endometrium, serta pada karsinogenesis berbagai jaringan. Penelitian imunohistokimia dilakukan dengan menggunakan antibodi EphB4 terhadap 30 sampel karsinoma endometrium. Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui distribusi dan intensitas imunoekspresi reseptor EphB4 pada karsinoma endometrium diferensiasi baik, sedang, dan buruk, serta hubungan imunoekspresi EphB4 dengan gradasi histopatologis karsinoma endometrium. Hasil penelitian menunjukkan bahwa imunoekspresi EphB4 tampak pada permukaan lumen, membran, dan sitoplasma sel epitel kelenjar endometrium. Distribusi imunoekspresi reseptor EphB4 pada karsinoma endometrium diferensiasi baik, sedang, dan buruk berbeda tidak bermakna, sedangkan intensitas imunoekspresi EphB4 tampak paling kuat pada karsinoma endometrium diferensiasi baik dan paling lemah pada karsinoma endometrium diferensiasi buruk ( $p < 0,01$ ). Intensitas imunoekspresi EphB4 berhubungan terbalik yang bermakna ( $p < 0,01$ ) dengan gradasi histopatologis karsinoma endometrium, semakin lemah intensitasnya, semakin tinggi gradasinya. Simpulan penelitian ini adalah intensitas imunoekspresi EphB4 dapat digunakan sebagai indikator keganasan dan memungkinkan untuk diagnosis dini karsinoma endometrium.

**Kata kunci:** karsinoma endometrium, imunoekspresi reseptor EphB4, gradasi histopatologis.

## *EphB4* Immunoexpression in Endometrial Cancer

### **Abstract**

Endometrial cancer is one of the most invasive gynaecological malignancies. Hormonal imbalance has several causes, one of which is the excessive estrogen exposure. The imbalance has been linked to the development of endometrial hyperplasia, which has a considerable risk of malignant progression. EphB4 receptor is a subtype of the Eph receptor, which is the largest member of the tyrosine kinases receptor. Activation of EphB4 receptor by ephrin-B2 ligands is thought to play an important role in the embryogenesis and the morphogenic processes of various adult organs, including the endometrium. Its role is also significant in the oncogenesis of various tissues. An immunohistochemistry study was conducted by using EphB4 antibody to analyze 30 endometrial cancer samples. The study aims to expose the distribution and intensity of the immunoexpression of EphB4 in well, moderately and poorly differentiated endometrial cancers, and to find the correlation between the immunoexpression of EphB4 and the grading of endometrial cancer. The result showed that EphB4 receptor was expressed at the luminal surfaces, cell membrane and cytoplasm of the glandular epithelial cells. There were no significant differences in the distribution of EphB4 expressing cells of these three variables, but we observed significant differences ( $p < 0,01$ ) of the intensity, which were strong in well differentiated endometrial cancer and weak in the poorly differentiated. There was a significant correlation ( $p < 0,01$ ) between the immunoexpression of EphB4 and the grading of the tumors, the weakest expression of which was found in the highest grading. This study concludes that EphB4 probably is an indicator of the development of a malignant tumor, and therefore, it may represent a tool for an early diagnosis.

**Keywords:** endometrial cancer, EphB4 immunoexpression, histological grading.

### **Pendahuluan**

Karsinoma endometrium merupakan keganasan pada korpus uteri yang paling sering menjadi invasif. Di Amerika Serikat, karsinoma endometrium menempati posisi keempat dari tumor invasif pada wanita setelah karsinoma mammae, paru-paru, dan colon.<sup>1,2</sup> Diperkirakan pada tahun 2008 terdapat 40.100 kasus karsinoma endometrium dengan angka kematian sekitar 7.400.<sup>3</sup> Tjandrabumi dan Mangunkusumo<sup>4</sup> mengutip data dari *CME Prevention and Early Detection of Cancer, Jakarta, Medical Faculty, University of Indonesia, 1998*, frekuensi karsinoma korpus uteri pada tahun 1988 adalah 3,09%, tahun 1989 3,15%, tahun 1990 3,48%, tetapi tahun 1991 menurun menjadi 3,00%. Hadijono dkk<sup>5</sup> melaporkan bahwa keganasan pada traktus

genitalia wanita meliputi 23,8% dari seluruh keganasan pada wanita, dan frekuensi dari karsinoma korpus uteri adalah 6,9%. Menurut M Farid Aziz<sup>6</sup> berdasarkan *histopathological report* tahun 2002, karsinoma ginekologis di Indonesia yang tersering adalah karsinoma serviks (2.532 kasus) yang menduduki peringkat pertama, karsinoma ovarium (829 kasus) pada peringkat ketiga, dan karsinoma korpus uteri (316 kasus) pada peringkat ke-8.

Karsinoma endometrium lebih sering ditemukan pada wanita pasca menopause dan hanya sekitar 20-25% ditemukan pada wanita premenopause.<sup>2</sup> Sekitar 85% kasus ditemukan pada wanita di atas 50 tahun, sedangkan insidensi tertinggi didapatkan pada usia 55-65 tahun.<sup>1,2</sup> Insidensi karsinoma endometrium lebih

tinggi di negara-negara benua Eropa dan Amerika dibandingkan dengan negara-negara di Asia, dan cenderung lebih banyak pada penduduk perkotaan daripada penduduk pedesaan.<sup>7</sup>

Terdapat dua tipe karsinoma endometrium, tipe I (*estrogen-dependent*) dan tipe II (*estrogen-independent*). Karsinoma endometrium tipe I lebih sering ditemukan pada wanita pre- atau perimenopause yang mendapatkan paparan estrogen yang terus-menerus tanpa diimbangi kadar progesteron yang memadai. Faktor risikonya antara lain diet dan gaya hidup, obesitas dan sindrom metabolik, menstruasi anovulatori, nulipara, *unopposed exogenous estrogens*, kontrasepsi hormonal, terapi sulih hormon, DM, dan hipertensi. Tipe I ini sering didahului oleh hiperplasia endometrium, baik simpleks maupun kompleks, disertai atipia atau tidak. Secara histopatologis biasanya berdiferensiasi baik sampai sedang, 85% merupakan adenokarsinoma yang memiliki pola kelenjar yang masih baik dengan dibatasi sel epitel kolumnar berlapis yang maligna. Tipe ini pada umumnya terdiagnosis pada stadium dini sehingga memberikan prognosis yang lebih baik.<sup>1,2,7,8</sup>

Karsinoma endometrium tipe II terdapat sekitar 10-15%, lebih sering ditemukan pada wanita usia lanjut yang telah lama menopause (usia menopause <50 tahun), biasanya berkembang dari endometrium yang telah atrofi. Tubuh penderita biasanya kurus. Secara histopatologis berdiferensiasi buruk, merupakan *serous papillary carcinoma* dan *clear-cell carcinoma*. *Serous carcinoma* terjadi dari karsinoma endometrium intraepitelial, suatu transformasi maligna dari permukaan endometrium yang atrofi. Faktor risiko dari karsinoma

endometrium tipe II diduga berhubungan dengan usia dan iradiasi pelvik. Dengan bertambah usia, kemungkinan akumulasi dari mutasi yang mengarah pada transformasi maligna akan meningkat. Iradiasi pelvik juga akan menambah akumulasi dari mutasi. Selain itu diduga penurunan kemampuan sistem imun pada usia lanjut juga dapat merupakan penyebabnya.<sup>2</sup> Tipe ini tumbuh lebih agresif, biasanya saat terdiagnosis telah menginvasi miometrium atau kelenjar getah bening, bahkan telah bermetastasis sehingga prognosinya lebih buruk.<sup>1,2,7</sup>

Gradasi histopatologis yang merupakan derajat diferensiasi karsinoma endometrium umumnya menggunakan sistem *International Federation of Gynaecology and Obstetrics* (FIGO) yang telah direvisi pada tahun 1988. Menurut sistem ini, karsinoma endometrium dibagi dalam tiga kelompok berdasarkan pola kelenjar dan pertumbuhan padatnya, 1) Gradasi 1 (diferensiasi baik), apabila masih terdapat pola kelenjar dengan <5% pertumbuhan padat yang nonskuamosa nonmoruler; 2) Gradasi 2 (diferensiasi sedang), apabila terdapat pola kelenjar dengan 6-50% pertumbuhan padat nonskuamosa nonmoruler; 3) Gradasi 3 (diferensiasi buruk), apabila pre-dominan (>50%) pertumbuhan padat nonskuamosa nonmoruler, pola kelenjar sulit dikenali, terdapat atipia inti dan aktivitas mitosis. Namun penilaian menurut sistem FIGO ini kadang-kadang sulit, misalnya untuk mengamati atipia dari inti atau pertumbuhan padat yang sangat sedikit.<sup>7</sup>

Reseptor Eph (*Erythropoietin-producing hepatocellular*) merupakan sub-famili terbesar dari reseptor tirosin kinase. Reseptor EphB4 merupakan salah satu anggota dari sub-kelas B dari

reseptor Eph. Gen *EphB4* terletak pada lengan panjang kromosom 7, pada daerah 2, pita 2 (7q22). Gen ini mengkode protein yang mengandung 987 asam amino. Pada jaringan dewasa yang normal, protein EphB4 paling banyak terdapat pada hati, ginjal, paru-paru, usus, jantung, otot, sumsum tulang, dan plasenta. Dalam sumsum tulang, EphB4 terekspresi pada 45% sel induk hematopoetik.<sup>9,10</sup>

Reseptor tirosin kinase memegang peranan transduksi sinyal yang penting dalam komunikasi antar sel yang mengatur bentuk, proliferasi, diferensiasi, adhesi, dan migrasi sel pada perkembangan embrional.<sup>11,12,13</sup> Reseptor Eph akan berinteraksi dengan ligannya yang disebut ephrin. Eph dan ligannya diketahui terlibat dalam berbagai fungsi sel, antara lain berperan dalam proses pembentukan sistem saraf, batas jaringan, pergerakan sel, pembentukan pembuluh darah pada perkembangan embrional, juga dalam beberapa organ dewasa untuk memodulasi transduksi sinyal,<sup>10,12,14</sup> dan sangat mungkin terlibat dalam proses morfogenesis organ dewasa, termasuk endometrium.<sup>13</sup> Pada jaringan tubuh manusia, EphB4 berperan pada diferensiasi dan pertumbuhan sel, tampaknya lebih berperan pada pembentukan dan mempertahankan arsitektur jaringan daripada proliferasi sel.<sup>15</sup> Reseptor Eph dan ligan ephrin juga terlibat dalam karsinogenesis. Ekspresi dari beberapa sub tipe Eph meningkat pada berbagai karsinoma. Pada karsinoma endometrium, ekspresi gen *EphB4* dan protein EphB4 juga ditemukan meningkat.<sup>13,16,17</sup> Ekspresi EphB4 dan ephrin-B2 bergantung pada tipe sel dan estrogen (*cell-type specific and estrogen-dependent*), hal ini telah dibuktikan oleh penelitian Nikolova dkk<sup>18</sup> pada mencit transgenik dan Berclaz dkk<sup>15</sup> pada karsinogenesis

mammae manusia. Ekspresi EphB4 diduga dipengaruhi oleh reseptor estrogen  $\alpha$  (ER $\alpha$ ).<sup>13</sup> Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola ekspresi, distribusi, dan intensitas imunoekspresi EphB4 pada karsinoma endometrium diferensiasi baik, diferensiasi sedang, dan diferensiasi buruk dan apakah imunoekspresi reseptor EphB4 berhubungan dengan diferensiasi atau gradasi histopatologis karsinoma endometrium.

### Bahan dan cara

Bahan penelitian yang digunakan berupa blok parafin jaringan karsinoma endometrium yang berasal dari Bagian Patologi Anatomi FKUP/RSUP dr. Hasan Sadikin, RS Kebonjati, dan RS Immanuel, Bandung, mulai dari Januari 1998 sampai dengan Januari 2005. Bahan penelitian terdiri atas 13 sampel karsinoma endometrium diferensiasi baik, 7 sampel karsinoma endometrium diferensiasi sedang, dan 10 sampel karsinoma endometrium diferensiasi buruk.

Sediaan dengan pulasan HE dipelajari untuk menentukan gradasi/diferensiasi histopatologis. Sediaan imunohistokimia dibuat dengan cara sayatan jaringan setebal 4 mikron dari blok parafin ditempelkan pada kaca objek yang dilapisi larutan 3-aminopropyltriethoxysilane, selanjutnya dilakukan deparafinisasi, rehidrasi, *antigen retrieval* dalam bufer sitrat 10mM, pH 6 dalam *microwave*. Lalu dilakukan pulasan imunohistokimia dengan protokol *labelled streptavidin-biotin complex (LSAB)*, sesuai petunjuk dari kit *LSAB+System-HRP (Dako Cytomation)*. Pertama-tama peroksidase endogen diblok dengan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 3% dalam pelarut air, kemudian diinkubasi dengan antibodi EphB4 klon C-16:sc-7284 (*Santa*

*Cruz Biotechnology, Inc.*) yang diencerkan dengan PBS 1:100 pada suhu kamar selama 1 jam. Setelah dicuci dengan PBS dua kali, diinkubasi dengan *Biotinylated link/biotinylated anti-rabbit, anti-mouse, and anti-goat immunoglobulins* dalam PBS, dicuci lagi dengan PBS dua kali, lalu diinkubasi dengan *streptavidin -HRP*. Larutan kromogen diteteskan, lalu dibilas dengan akuades. Selanjutnya dilakukan *counterstain* dengan Meyers Hematoxylin, dehidrasi, *mounting*, dan diamati dengan menggunakan mikroskop cahaya.

Imunoekspresi reseptor EphB4 diamati menggunakan mikroskop cahaya pembesaran 400x, jumlah sel tumor yang imunoreaktif per 100 sel dihitung, minimal pada lima lapang pandang, dijumlahkan lalu dibagi lima untuk mendapatkan nilai rerata dalam persentase. Imunoekspresi positif (imunoreaktif) ditentukan atas dasar warna coklat pada membran sel dan sitoplasma dengan latar belakang jaringan berwarna ungu. Untuk

distribusi sel imunoreaktif dihitung secara semikuantitatif menurut metode Berclaz dkk (2003),<sup>13</sup> negatif jika tidak ditemukan sel yang imunoreaktif, +1 menunjukkan sel imunoreaktif < 10%, +2 bila 10-50% sel imunoreaktif, +3 bila >50% sel imunoreaktif. Untuk intensitas warna pulasan imuno-histokimia dinilai menurut Dahmoun dkk (2003),<sup>19</sup> negatif jika membran dan sitoplasma sel tumor tidak berwarna, + 1 jika intensitas warna membran dan sitoplasma sel tumor yang imunoreaktif lemah, +2 jika intensitas warna sedang, dan + 3 jika intensitas warna kuat. Data yang diperoleh kemudian dianalisis dengan uji *H Kruskal-Wallis*, uji lanjut *Kruskal-Wallis*, dan analisis korelasi *Pearson*.

### Hasil dan Pembahasan

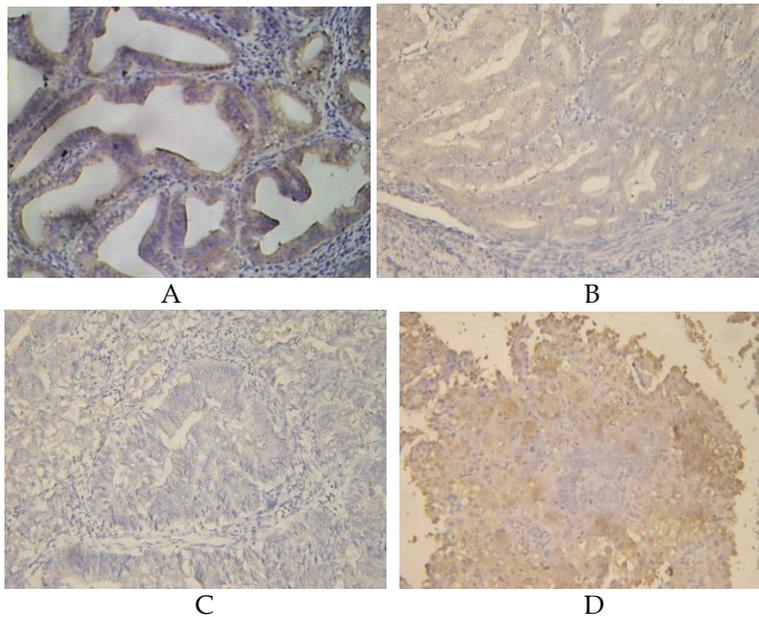
Distribusi dan intensitas imunoekspresi EphB4 pada karsinoma endometrium ditampilkan pada Tabel 1 dan 2.

**Tabel 1.** Distribusi Imunoekspresi EphB4 pada Karsinoma Endometrium

Diferensiasi	Distribusi Imunoekspresi EphB4 (%)				Jumlah
	- Negatif	+ 1 (<10 %)	+ 2 (10-50%)	+ 3 (> 50%)	
Baik	0	1	5	7	13
Sedang	1	2	3	1	7
Buruk	2	3	2	3	10

**Tabel 2.** Intensitas Imunoekspresi EphB4 pada Karsinoma Endometrium

Diferensiasi	Intensitas Imunoekspresi EphB4				Jumlah
	Negatif (0)	Lemah (+ 1)	Sedang (+ 2)	Kuat (+ 3)	
Baik	0	0	5	8	13
Sedang	1	1	5	0	7
Buruk	2	6	1	1	10



**Gambar 1.** Imunoekspresi EphB4 pada Karsinoma Endometrium  
A. Diferensiasi baik                      B. Diferensiasi sedang  
C. Diferensiasi buruk                    D. Pertumbuhan padat

Imunoekspresi reseptor EphB4 berwarna coklat pada permukaan arah lumen serta pada membran dan sitoplasma sel epitel kelenjar karsinoma endometrium. Ekspresi EphB4 tampak tidak merata pada seluruh bagian tumor, terutama pada jaringan tumor yang padat, ekspresinya paling kuat di bagian tepi yang berbatasan dengan stroma (Gambar 1).

Berdasarkan hasil analisis statistik Uji H Kruskal-Wallis diketahui bahwa terdapat perbedaan yang tidak bermakna pada distribusi imunoekspresi EphB4 pada karsinoma endometrium diferensiasi baik, diferensiasi sedang, dan diferensiasi buruk.

Berdasarkan hasil analisis statistik dengan Uji H Kruskal-Wallis, diketahui bahwa terdapat perbedaan intensitas imunoekspresi EphB4 yang sangat

bermakna ( $p < 0,01$ ) antara karsinoma endometrium diferensiasi baik, diferensiasi sedang, dan diferensiasi buruk. Selanjutnya dari hasil uji lanjut *Kruskal-Wallis* diketahui bahwa terdapat perbedaan intensitas imunoekspresi EphB4 yang sangat bermakna ( $p < 0,01$ ) antara karsinoma endometrium diferensiasi baik dengan karsinoma endometrium diferensiasi sedang, dan antara karsinoma endometrium diferensiasi baik dengan karsinoma endometrium diferensiasi buruk, sedangkan pada karsinoma endometrium diferensiasi sedang dengan karsinoma endometrium diferensiasi buruk, intensitas imunoekspresi EphB4 menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa intensitas imunoekspresi EphB4 tampak paling kuat pada karsinoma

endometrium diferensiasi baik dan paling lemah pada karsinoma endometrium diferensiasi buruk. Berdasarkan hasil uji Korelasi Pearson diketahui bahwa intensitas imunoekspresi EphB4 secara bermakna ( $p < 0,01$ ) berhubungan terbalik dengan diferensiasi/gradasi histopatologis karsinoma endometrium, sehingga dapat disimpulkan bahwa semakin lemah imunoekspresi EphB4, semakin buruk diferensiasinya atau tinggi gradasinya.

Reseptor EphB4 adalah suatu reseptor transmembran, karena itu lokalisasi dari imunoekspresi EphB4 tampak pada permukaan arah lumen dari epitel kelenjar endometrium, juga terdapat pada membran dan sitoplasma sel epitel kelenjar karsinoma endometrium diferensiasi baik dan diferensiasi sedang yang masih memperlihatkan sebagian besar pola kelenjar. Hal ini menunjukkan bahwa adhesi sel pada karsinoma endometrium terganggu karena overekspresi dari EphB4 tidak seimbang dengan kepadatan ligannya. Hasil ini sesuai dengan yang dikemukakan oleh Berclaz dkk<sup>13</sup> bahwa ekspresi EphB4 tampak pada sel epitel kelenjar endometrium pada hiperplasia dan karsinoma. Pada jaringan tumor yang merupakan pertumbuhan padat, ekspresi EphB4 tampak tidak merata, terutama terdapat pada sel-sel tumor di bagian tepi yang berbatasan dengan stroma. Hal ini sesuai dengan yang dikemukakan Berclaz dkk<sup>13</sup> bahwa EphB4 terekspresi tidak merata pada seluruh sel tumor, tetapi lebih kuat pada batas antara sel karsinoma dan stroma, ini menunjukkan interaksi antar sel tumor dan matriks ekstraseluler yang mengelilinginya. Interaksi EphB4 dan ephrin-B2 berperan dalam memodulasi perlekatan sel dan matriks, dapat menyebabkan destabilisasi yang

mempengaruhi adhesi antar sel atau sel dan matriks, sehingga dapat menyebabkan invasi dan metastasis.<sup>13</sup> Aktivasi reseptor EphB4 dapat menyebabkan sinyal yang saling menarik atau saling menolak. Sinyal yang saling menolak inilah yang dapat mengurangi adhesi antar sel atau antar sel dan matriks.<sup>20</sup>

Ekspresi EphB4 dipengaruhi oleh berbagai faktor, salah satunya adalah bergantung pada estrogen. Nikolova dkk<sup>18</sup> meneliti tentang peran reseptor EphB4 dan ligan ephrin-B2 dalam morfogenesis yang normal dan maligna pada glandula mammae mencit, ternyata ekspresi EphB4 dan ephrin-B2 bergantung pada tipe sel dan estrogen (*cell-type specific and oestrogen dependent*). Ekspresi EphB4 di endometrium diduga dipengaruhi oleh reseptor estrogen  $\alpha$  ( $ER\alpha$ ).<sup>13</sup> Pada karsinoma endometrioid, reseptor estrogen berkaitan dengan stadium, gradasi Figo, dan perubahan inti.<sup>8</sup> Reseptor estrogen ditemukan dalam konsentrasi lebih tinggi pada karsinoma endometrioid gradasi rendah.<sup>2</sup> Pada karsinoma endometrium, reseptor estrogen akan menurun dibandingkan dengan hiperplasia endometrium, reseptor estrogen yang menurun ini menunjukkan suatu proses karsinogenesis. Karsinoma endometrium sering menunjukkan heterogenitas dalam ekspresi reseptor estrogen, sehingga ada daerah yang ekspresinya tinggi, ada pula daerah yang ekspresinya rendah. Pada daerah dengan ekspresi ER tinggi, distribusi dan intensitas ekspresi estrogen pada karsinoma endometrium gradasi 3 lebih rendah dibandingkan pada gradasi 1 dan 2, sedangkan pada daerah ekspresi ER rendah, tidak ada perbedaan distribusi dan intensitas ekspresi estrogen pada karsinoma endometrium gradasi 1, 2, dan 3.<sup>19</sup> Pada

penelitian ini ditemukan intensitas imunoekspresi EphB4 yang paling kuat pada karsinoma endometrium diferensiasi baik, sedang pada karsinoma endometrium diferensiasi sedang, dan paling lemah pada diferensiasi buruk. Hal ini diduga berkaitan dengan ERα yang menurun pada gradasi yang lebih tinggi.

### Simpulan

Distribusi imunoekspresi EphB4 menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna pada karsinoma endometrium diferensiasi baik, sedang, dan buruk, tetapi intensitas imunoekspresi reseptor EphB4 menunjukkan perbedaan yang sangat bermakna antara ketiga diferensiasi, paling kuat pada karsinoma endometrium berdiferensiasi baik dan paling lemah pada yang diferensiasi buruk. Selain itu terdapat hubungan terbalik antara intensitas imunoekspresi reseptor EphB4 dan gradasi histopatologis, makin lemah imunoekspresi reseptor EphB4, makin tinggi gradasi histopatologisnya. Intensitas imunoekspresi EphB4 mungkin dapat digunakan sebagai indikator keganasan dan diagnosis dini pada karsinoma endometrium.

### Daftar Pustaka

1. Cotran RS, Kumar V, Collins T. In: Robbins, pathologic basis of diseases. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia. W.B. Saunders Co; 1999.
2. Emons G, Fleckenstein G, Hinney B, Huschmand A, Heyl W. Hormonal interactions in endometrial cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2000; 227-42.
3. Anonymous. Endometrial cancer. [cited 2010 March 20]. Available from: [emedicine.medscape.com](http://emedicine.medscape.com).

4. Tjandarbuni D, Mangunkusumo R. Cancer in Indonesia, present and future. *Japan J Clin Oncol*. 2002; 32:S17-S21.
5. Hadijono RS, Pramono N, Soejoenoes. *Reproductive health in Indonesia*. Geneva Foundation for Medical Education and Research, Switzerland. [cited 2003 April 14]. Available from: <http://www.cancerindex.org>. *Endometrial Resources Dictionary*.
6. Aziz, M. F. Gynaecological cancer in Indonesia. [cited 2009 Nov 15]. Available from: [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov).
7. Barakat RR, Greven KM, Markman M. *Endometrial cancer. Cancer management: a multidisciplinary approach*. 2003.
8. Rosai J. *Rosai and Ackerman's surgical pathology*. 9th ed. Mosby. Elsevier Inc.; 2004.
9. Suenobu S, Takakura N, Inada T, Yamada Y, Yuasa H, Zhang XQ, et al. A role of EphB4 receptor and its ligand, ephrin-B2, in erythropoiesis. *Biochem & Biophys Res Comm*. 2002; 293:1124-31.
10. Takai N, Ueda T, Nishida M, Nasu K, Miyakawa I. The relationship between oncogene expression and clinical outcome in endometrial carcinoma. *Curr Cancer Drug Target* 2004; 4: 511-20.
11. Dodelet V, Pasquale EB. Eph receptor and ephrin ligands: embryogenesis to tumorigenesis. *Nature* 2000; 19 (49):5614-19.
12. Himanen JP, Nikolov DB. Eph signaling: a structural view. *Trends in neurosciences*. 2003; 28(1): 46-51.
13. Berclaz G, Karamitopoulou E, Mazzucchelli L, Rohrbach V, Dreher E, Ziemiecki A, et al. Activation of the receptor protein tyrosine kinase EphB4 in endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. *Annals Oncol* . 2003; 14: 220-26.
14. Kullander K, Klein R. Mechanisms and functions of Eph and Ephrin signalling. *Nature Rev*. 2002; 3: 475-86.
15. Berclaz G, Flütsch B, Altermatt HJ, Rohrbach V, Djonov V, Ziemiecki A, et al. Loss of EphB4 receptor tyrosine kinase protein expression during carcinogenesis

- of the human breast. *Oncol Reports*. 2002; 9: 985-9.
16. Takai N, Miyazaki T, Fujisawa K, Nasu K, Miyakawa I. Expression of receptor tyrosine kinase EphB4 and its ligand ephrin-B2 is associated with malignant potential in endometrial cancer. *Oncol. Rep.* 2001; 8(3):567-73.
  17. Nakamoto M, Bergemann AD. Diverse role for the Eph family of receptor tyrosine kinases in carcinogenesis. *Microsc Res Technique* 2002; 59:58-67.
  18. Nikolova Z, Djonov V, Zuercher G, Andres AC, Ziemiecki A. Cell-type specific and estrogen dependent expression of the receptor tyrosine kinase EphB4 and its ligand ephrin-B2 during mammary gland morphogenesis. *J Cell Sci.* 1998; 111:2741-51.
  19. Dahmoun M, Bäckström T, Boman K, Cajander S. Apoptosis, proliferation, and hormone receptors in endometrial carcinoma: Results depending on methods of analysis. *Int J Oncol* 2003; 22: 115-22.
  20. Noren NK, Lu M, Freeman AL, Koolpe M, Pasquale EB. Interplay between EphB4 on tumor cells and vascular ephrin-B2 regulates tumor growth. [cited 2004 March 20]. Available from: <http://www.pnas.org>.