

Hubungan antara Ekspresi *E-cadherine* dan Tipe Histopatologik Tumor Ganas Epitel Ovarium

Hera Novianti, R Zuryati Nizar, Aswiyanti Asri

Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas Padang

ABSTRAK

Latar belakang

Tumor ganas epitel ovarium merupakan keganasan ginekologi kedua terbanyak di dunia dan menjadi penyebab kematian kelima akibat keganasan, bersifat proliferasif intra abdomen dengan invasi dan metastasis yang seringkali mengakibatkan kegagalan terapi. Tumor ganas epitel ovarium diklasifikasikan menjadi tipe I dan II. Tipe II dengan prognosis yang lebih buruk dan lebih banyak bermetastasis. Salah satu protein transmembran yang memiliki peran penting dalam proses metastasis dan invasi tumor adalah *E-cadherine*. Ekspresi *E-cadherine* yang menurun ditemukan pada berbagai tumor ganas namun peran *E-cadherine* pada tumor ganas epitel ovarium masih dalam perdebatan. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara ekspresi *E-cadherine* dan tipe histopatologik tumor ganas epitel ovarium.

Metode

Tigapuluh dua kasus tumor ganas epitel ovarium yang telah didiagnosis, dikumpulkan dari beberapa laboratorium Patologi Anatomi di kota Padang. Pada seluruh sampel dilakukan review slide HE untuk menetapkan tipe histopatologik, dilanjutkan dengan pewarnaan imunohistokimia menggunakan *E-cadherin*. Ekspresi *E-cadherine* positif ditandai dengan warna coklat pada membran sel tumor. Hubungan antar variabel dianalisis dengan uji statistik *chi-square* dengan nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna

Hasil

Ekspresi *E-cadherine* positif ditemukan pada 22 kasus, yaitu pada 12 kasus tumor ganas epitel tipe I dan 10 kasus tumor ganas epitel tipe II, $p = 0,704$ ($p > 0,05$). Tidak terdapat hubungan bermakna antara ekspresi *E-cadherine* dengan tipe histopatologik tumor ganas epitel ovarium.

Kesimpulan

Ekspresi *E-cadherine* dan tipe I histopatologik tumor ganas epitel ovarium menunjukkan hubungan positif.

Kata kunci: ekspresi *E-cadherine*, tipe histopatologik, tumor ganas epitel ovarium.

ABSTRACT

Background

Ovarian Epithelial Cancer (OEC) was the second most frequent gynecologic cancer and the fifth leading cause of death from cancer. This tumor is intra abdominal proliferative with invasion and metastasis causing failure of treatment. They are divided into type I and II. Type II has worse prognosis and metastasis more often. E-cadherine is one of transmembran protein that plays important role in metastasis. Decrease of E-cadherine expression has been found in many malignancies, but the role of E-cadherine in ovarian epithelial cancer is still controversial. The purpose of this study is to evaluate the correlation between E-cadherine expression and histopathological type in ovarian epithelial cancer (OEC).

Methods

Thirty two cases of ovarian epithelial cancer diagnosed in Departement of Anatomical Pathology at Padang were included in the study. Samples obtained from paraffin block of tumor tissue from surgery. These tumors are divided into type I and II, samples were reviewed for the histopathological type. Expression of E-cadherine of cells membrane were analyzed using immunohistochemistry assay. Bivariate statistical analysis of chi-square were used and value $p < 0.05$ were considered significant.

Results

Positive E-cadherine expression has been found in 22 cases, 12 type I and 10 type II, $p = 0.704$ ($p > 0.05$). There was not significant correlation between E-cadherine expression with histopathological type in ovarian epithelial cancer.

Conclusion

This study showed there was not E-cadherine expression and histopathological type in ovarian serous carcinoma showed significant correlation.

Key words: E-cadherine expression, histopathological type, ovarian epithelial cancer.

PENDAHULUAN

Tumor ganas ovarium merupakan keganasan ginekologi kedua terbanyak ditemukan setelah kanker servik dengan angka kejadian pada tahun 2011 sebanyak 111 berdasarkan data Badan Registrasi Kanker Indonesia.¹ Sebagian besar kasus tumor ganas ovarium didiagnosis pada stadium lanjut dengan angka harapan hidup hanya 10% untuk tumor ganas dengan metastasis, sedangkan untuk tumor ganas yang masih terbatas pada ovarium angka harapan hidup ini dapat mencapai 80%.²

Kriteria klinikopatologi, gambaran molekuler, perbedaan jenis sel dan perbedaan diferensiasi sel pada pemeriksaan histopatologik menjadi dasar perkembangan terbaru yang membagi tumor ganas epitel permukaan ovarium atas dua kelompok besar yaitu tipe I dan tipe II. Klasifikasi terbaru tumor ganas epitel permukaan ovarium tersebut dapat memberikan perbedaan gambaran yang lebih jelas tentang epidemiologi dan faktor risiko genetik, lesi prekursor, pola penyebaran, kejadian molekuler selama proses onkogenesis berlangsung, respon terhadap kemoterapi dan prognosis.³

Tipe I dianggap berasal dari perkembangan lesi jinak sebelumnya sedangkan tipe II diduga terbentuk secara *de novo* atau berasal dari lesi prekursor yang tidak dikenali yang berkembang sangat cepat dan lebih sering bermetastasis dan melibatkan peritoneum.⁴ Invasi dan metastasis mengakibatkan kegagalan terapi. Metastasis tumor ini melalui beberapa tahapan yang melibatkan adesi sel pada tumor primer, sebagian besar metastasis tumor ganas berhubungan dengan gangguan regulasi fenotip adesi terutama ditandai dengan hilangnya *E (epitelial) cadherine*.^{5,6}

E-cadherine merupakan salah satu pemeriksaan imunohistokimia yang dapat berperan sebagai faktor prognostik pada tumor ganas epitel ovarium. Gangguan adesi seringkali muncul pada tumor ganas dan dapat meningkatkan migrasi dan proliferasi sel-sel tumor. Berkurangnya ekspresi *E-cadherine*, beta *catenine*, dan gama *catenine* pada tumor ganas epitel ovarium seringkali ditemukan terutama pada tipe histopatologik tumor serosa dan endometrioid.⁷ Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis ekspresi *E-cadherine* dan tipe I histopatologik tumor ganas epitel ovarium.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi komparatif potong lintang analitik menggunakan populasi penelitian kasus tumor ganas epitel ovarium yang didiagnosis di Laboratorium Patologi Anatomi di Padang sepanjang tahun 2013-2015. Sampel sediaan tumor ganas epitel ovarium yang didiagnosis secara histopatologik, dilakukan peninjauan ulang dan dikelompokkan menjadi tipe 1 dan 2. Pemeriksaan imunohistokimia *E-cadherine* terhadap sampel tersebut dikerjakan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Hasan Sadikin Bandung dan dinilai sebagai ekspresi *E-cadherine* positif dan negatif.

Kasus tumor ganas epitel ovarium yang memenuhi kriteria inklusi dibagi menjadi 2 kelompok yaitu tumor ganas epitel ovarium tipe 1 dan tipe 2, kemudian diambil secara acak dari masing-masing kelompok sehingga mencukupi besar sampel yang telah ditentukan sebelumnya yaitu 32 sampel. Ekspresi *E-cadherine* adalah tampilan warna coklat pada membran sel tumor setelah pemberian antibodi *E-cadherine* dengan menggunakan metode imunohistokimia. Hasil pewarnaan *E-cadherine* dinilai menggunakan kriteria dari Rodrigues, 2009 di mana skala 0 jika seluruh sel tumor tidak terwarnai, skala 1 jika pewarnaan sel-tumor positif lemah ditemukan pada membran sel <10%, skala 2 jika terdapat pewarnaan membran sel tumor 10-49%, skala 3 jika tampak warna coklat mewarnai >50% membran tumor. Ekspresi positif jika skala 1, 2 dan 3, ekspresi negatif jika skala 0.⁸

Data yang didapatkan berupa tipe histopatologik dan ekspresi *E-cadherine* dianalisa secara statistik berupa analisis univariat terhadap karakteristik dasar. Analisis bivariat menggunakan uji *chi-square* terhadap hubungan antara tipe histopatologik dan ekspresi *E-cadherine* tumor ganas epitel ovarium

HASIL

Rentang usia penderita tumor ganas epitel adalah antara 33-77 tahun, dengan distribusi usia tipe 1 33-77 tahun, usia rata-rata 50,5±12,94 tahun dan tipe 2 rentang usia 42-61 tahun, dengan usia rata-rata 51±5,56 tahun.

Tabel 1. Distribusi frekuensi usia pada tumor ganas epitel ovarium menurut tipe histopatologik.

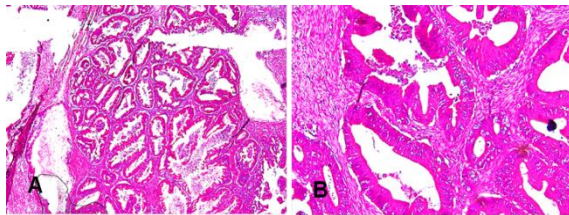
Tipe histopatologik	Usia		
	Min-maks (tahun)	Rata-rata (tahun)	Standar deviasi
Tipe 1	33-77	50,5	12,94
Tipe 2	42-61	51	5,56

Tabel 2. Analisis bivariat hubungan ekspresi *E-cadherine* dengan tipe histopatologik tumor ganas epitel ovarium.

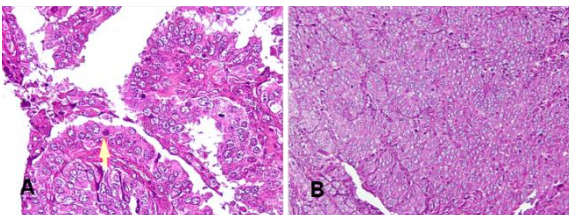
Ekspresi <i>E-cadherine</i>	Tipe histopatologik		f (%)
	Tipe 1 f (%)	Tipe 2 f (%)	
Negatif	4 (40%)	6 (60%)	10 (100)
Positif	12 (54,5%)	10 (45,5%)	22 (100)
Total	16 (100%)	16 (100%)	32 (100%)

p = 0,704

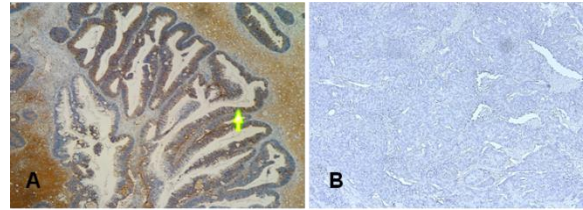
Tabel 2 memperlihatkan ekspresi *E-cadherine* positif lebih banyak pada tumor ganas epitel ovarium tipe 1 (54,5%) dibanding tipe 2 (45,5%). Kasus tumor ganas epitel ovarium tipe 1 dengan ekspresi *E-cadherine* positif ditemukan pada 12 sampel, sedangkan 4 sampel dari kasus tumor ganas epitel ovarium tipe 1 memiliki ekspresi *E-cadherine* negatif. Gambaran mikroskopik ekspresi *E-cadherine* dapat dilihat pada Gambar 2. Setelah dianalisis dengan uji *chi-square* tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara ekspresi *E-cadherine* dengan tipe histopatologik, dengan p=0,704 (p>0,05).



Gambar 1. Tumor ganas epitel ovarium tipe rendah. A. Pola glandular (pulasan H&E, dengan pembesaran 40x); B. Membran monomorf dan mitosis jarang ditemukan (pulasan H&E, dengan pembesaran 200x).



Gambar 2. Tumor ganas epitel ovarium tipe 1. A. Mitosis mudah ditemukan (pulasan H&E, dengan pembesaran 400x); B. Pola solid (pulasan H&E, dengan pembesaran 100x).



Gambar 3. A. Pewarnaan *E-cadherine* positif tampak memberikan warna coklat pada membran sel. Sebagian besar membran plasma terwarnai (pembesaran 100x); B. Pewarnaan *E-cadherine* negatif tidak memberikan warna coklat sama sekali (40x).

DISKUSI

Berdasarkan tabel distribusi frekuensi usia, usia pada tumor ganas epitel ovarium tipe 1 memiliki rentang usia 33-77 tahun, dengan usia rata-rata 50,50±12,96. Pasien termuda berusia 33 tahun dan tertua 77 tahun. Beberapa penelitian menemukan pada umumnya tumor ganas epitel ovarium terjadi pada usia di atas 45 tahun.⁹ Menurut WHO 2014 tumor ganas epitel ovarium rata-rata terjadi pada usia 63 tahun.¹⁰

Usia pasien tumor ganas epitel ovarium tipe 1 pada penelitian ini relatif lebih muda dibandingkan dengan penelitian di luar negeri. Data epidemiologi di Indonesia, karsinoma ovarium banyak terjadi di usia 45-54 tahun.² Variasi insiden tumor ganas epitel ovarium berdasarkan usia pada berbagai penelitian dapat disebabkan oleh adanya faktor-faktor lain yang ikut berperan dalam perkembangan tumor ini.¹¹

Penelitian ini menilai ekspresi *E-cadherine* pada membran sel. Ekspresi *E-cadherine* positif ditemukan sebanyak 54,5% pada tumor ganas epitel ovarium tipe 1, sedangkan pada tipe 2 ekspresi *E-cadherine* positif sebanyak 45,5%. Persentase ekspresi *E-cadherine* positif pada tumor ganas epitel ovarium tipe 1 lebih tinggi dibandingkan dengan yang negatif, yaitu 54,5% berbanding 40%. Secara statistik perbedaan tersebut tidak bermakna (p>0,05). Penelitian terdahulu terhadap 44 (47,2%) kasus tumor ganas epitel ovarium, melaporkan adanya hubungan yang tidak signifikan dalam memperkirakan prognosis tumor ganas epitel ovarium.¹²

Penelitian lainnya melaporkan 305 tumor ganas epitel ovarium primer dan 44 metastasis, didapatkan data bahwa ekspresi *E-cadherine* dan beta catenin berkurang pada tipe histologik serosum dan endometrioid, sehu-

hubungan dengan semakin meningkat atau memburuknya derajat diferensiasi histopatologik tumor.⁷

Pada penelitian ini tumor diklasifikasikan pada pembagian tipe histopatologik tumor ganas epitel ovarium yaitu tipe 1 yang terdiri atas sebagian besar tumor berdiferensiasi buruk dan tipe 2 yang terdiri atas sebagian besar tumor berdiferensiasi baik, ekspresi *E-cadherine* lebih banyak yang positif pada tipe 1. Jika dilihat dari masing-masing ekspresi *E-cadherine* pada tipe histologiknya, pada penelitian ini sebagian tumor tipe 2 memiliki intensitas ekspresi *E-cadherine* yang kuat (mewarnai lebih dari 75% membran sel atau positif 3). Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa ekspresi berlebihan dari *E-cadherine* justru dianggap dapat mempromosikan kemampuan bergerak sel-sel epitel. Hal ini dapat terjadi saat ekspresi faktor transkripsional Twist di"tidurkan" pada *cell line* tumor ganas epitel ovarium. Pada keadaan ini ekspresi *E-cadherine* justru meningkat pada tumor ganas epitel ovarium.⁵ Peningkatan ekspresi *E-cadherine* pada penelitian ini mungkin berkaitan dengan aktivasi *E-cadherine* selama transformasi fenotipe epitel malignan. Aktivasi ini akan merangsang proliferasi dan pertumbuhan sel-sel tumor ganas pada epitel permukaan ovarium.

Sedangkan penelitian lain melaporkan peran *E-cadherine* sebagai supresor tumor secara umum pada tumor ganas epitel ovarium, dan *E-cadherine* mendukung transformasi perubahan sel-sel epitel permukaan ovarium menjadi fenotipe ganas, sehingga diperlukan penelitian lanjutan untuk menilai fungsi peningkatan ekspresi *E-cadherine* dan adesi sel pada tipe tumor epitel ovarium ini.¹³

E-cadherine secara umum dianggap sebagai supresor tumor pada berbagai keganasan, seperti paru, gaster, laring, pankreas, dan saluran kemih. Hal ini didasarkan pada fakta bahwa *E-cadherine* dapat mencegah tumorigenesis, invasi, dan metastasis melalui peningkatan adesi antar sel dan mencegah terjadinya proses transisi epitel-mesenkim. *E-cadherine* dilaporkan sebagai faktor pertumbuhan independen dan supresi apoptosis pada sel tumor ganas skuamosa pada rongga mulut.¹³

E-cadherine dapat mempengaruhi tumorigenesis pada jaringan yang pada keadaan normal tidak mengekspresikan *E-cadherine*, contohnya pada epitel permukaan ovarium yang pada keadaan normal mengekspresikan *N-*

cadherine. Meskipun begitu, pada karsinoma ovarium, selama proses neoplastik sel-sel memperlihatkan penurunan ekspresi *Ncadherine* dan peningkatan ekspresi *E-cadherine* serta *Pcadherine*.¹³ Dalam hal ini *E-cadherine* berperan pada inisiasi dan diferensiasi yang menentukan karakter karsinogenesis ovarium. Lebih jauh lagi, saat mulai dikenalkan pada epitel ovarium, *E-cadherine* juga merangsang sekresi penanda tumor terkait kanker ovarium CA125 dan mulai menginduksi pertumbuhan, invasi, dan metastasis dari adenokarsinoma. Peristiwa ini menunjukkan bahwa regulasi peningkatan *E-cadherine* mungkin merupakan peristiwa yang mengawali pertumbuhan tumor ganas epitel ovarium, yang ternyata berlawanan dengan dugaan bahwa *E-cadherine* berperan sebagai tumor supresor. Meski begitu bagaimana mekanismenya dan bagaimana *E-cadherine* memainkan perannya selama proses perkembangan tumor ganas epitel ovarium masih belum diketahui dengan jelas. Data kontradiktif ini hanya menyarankan bahwa *E-cadherine* dapat menekan pertumbuhan sel kanker jika protein ini juga menekan sinyal fosfatidylinosol 3-kinase (PI3K)/Akt pada tumor ganas epitel ovarium.¹⁴

Penelitian ini bertujuan untuk melihat perbedaan ekspresi *E-cadherine* pada tumor ganas epitel ovarium tipe 1 yang berprognosis baik dengan tipe 2 yang berprognosis buruk, namun data pembandingan yang sama untuk itu belum didapatkan dari kepustakaan yang ada. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk menilai adanya perbedaan distribusi frekuensi ekspresi *E-cadherine* pada tumor ganas epitel ovarium tipe 1 dan tipe 2, kaitan ekspresi *E-cadherine* dengan molekul protein adesi lain seperti alfa, beta dan gamma catenin, serta peran molekul protein family *cadherine* lain yaitu *Ncadherine* yang diharapkan dapat memberikan gambaran yang lebih jelas tentang peran prognostik *E-cadherine* pada tumor ganas epitel ovarium.

KESIMPULAN

Ekspresi *E-cadherine* dan tipe histopatologik tumor ganas epitel ovarium, menunjukkan hubungan positif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Direktorat Jenderal Pelayanan Medik Departemen Kesehatan RI., Kanker di

- Indonesia tahun 2011 Data Histopatologik, Badan Registrasi Kanker, Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Anatomik, Jakarta: Yayasan Kanker Indonesia; 2011.
2. Hannibal, Cortes R, Engholm G, Kjaer SK. 2008. Survival of ovarian cancer patients in Denmark: excess mortality risk analysis of five-year relative survival in the period 1978-2002. *J Eur Inst Oncol.* 2014; 8: 465-678.
 3. Prat, J. New insight into ovarian cancer pathology. *Oxford J Ann Oncol.* 2012. 23: 11-7.
 4. Ricciardelli C, Oehler MK. Review, Diverse molecular pathways in ovarian cancer and their clinical significance. *Maturitas.* 2009; 62: 270-5.
 5. Wang WS, Yu SL, Yang XS, Chang SD, Hou JQ. Expression and significance of twist and E-cadherine in ovarian cancer tissue. *As Pac J Cancer Prev.* 2013. 14: 669-78.
 6. Tang L, Zheng M, Xiong Y, Ding H, Liu FY. Clinical characteristics and prognosis of epithelial ovarian cancer in young women. *Chinese J Cancer.* 2008; 27: 238-42.
 7. Voutilainen KA, Anttila MA, Sillanpa SM, Ropponen KM, Saarikoski SV, Juloha MT, Kosma V-M. Prognostic significance of E-cadherine-catenine complex in epithelial ovarian cancer. *J Clin Pathol.* 2006; 59: 460-7.
 8. Rodrigues Faleiro C, Pinto MI, Pereira D, Lopes CS. Prognostic value of E-cadherine immunoexpression in patients with primary ovarian carcinomas. *Oxford J Ann Oncol.* 2004; 15: 1535-42.
 9. Ellenson LH, Pirog C. The Female Genital Tract. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, editors. *Robbins and Cotran. 2005. Pathologic Basis of Disease. 7th edition.* Elsevier; 2005; p. 1119-1151
 10. Lee, Tavasoli. Surface Epithelial Stromal Tumor. In: Fataneh A, Tavasoli A. *Pathology and Genetic. Tumor of Female Genital Organ.* Lyon: IARC; 2014; p.15-41
 11. Ezzati M, Abdullah A, Shariftabrizi A, Hou J, Kopf M, Jennifer K. *et al.*, Review Article, Recent Advancement in Prognostic Factors of Epithelial Ovarian Carcinoma. *Int Schol Res Notices.* 2014; 1-10. Article ID 953509 <http://dx.doi.org/10.1155/2014/953509>
 12. Ryabtseva LZ, Lukianova N, Polischuk VF. Expression of CD44 and E-cadherine in serous ovarian cancer and its clinical significance. *J Exp Oncol.* 2012; 35: 585-95.
 13. Wheelock MJ, Shintani Y, Maeda M, Fukumoto R, Johnson KR. Cadherine Switching. *J Cell Sci.* 2008. 121: 727-35.
 14. Dominique K, Freitag C, Klamann I, Dahl E, Mustea A. Expression and localisation of E-cadherine in epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer Res Treat.* 2010; 30: 2525-30.