

## Hubungan Ekspresi CD133 dan EGFR Terhadap Derajat Keganasan pada Karsinoma Ovarium

Agung Dwi Suprayitno, Dyah Fauziah, Gondo Mastutik

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga  
 RSUD dr. Soetomo  
 Surabaya

Penulis korespondensi: dr. Dyah Fauziah, SpPA(K).  
 Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga  
 Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo 47, Surabaya 60131.  
 e-mail: dyahf73@gmail.com; dyah\_fauziah@yahoo.com

### ABSTRAK

#### Latar belakang

Karsinoma ovarium mencakup 90% dari keganasan pada organ ovarium. *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR), dikenal sebagai ErbB1/HER1, mempunyai peran penting dalam proliferasi sel tumor. CD133 adalah penanda sel induk hematopoietic, proliferasi, *self renewal* dan diferensiasi sel. Tujuan penelitian ini untuk menganalisis perbedaan ekspresi CD133 dan EGFR pada karsinoma ovarium derajat tinggi dan derajat rendah serta menganalisis hubungan antara ekspresi CD133 dan EGFR karsinoma ovarium.

#### Metode

Penelitian dilakukan dengan metode observasi dan *cross sectional* pada blok parafin pasien dengan diagnosis karsinoma ovarium sejak 1 Januari sampai 30 Desember 2017 di Rumah Sakit dr. Soetomo. Karsinoma ovarium dibagi dalam 2 derajat, yaitu derajat rendah dan derajat tinggi. Dilakukan pemeriksaan imunohistokimia EGFR dan CD133. Ekspresi EGFR dan CD133 dievaluasi dengan *immunoreactive score* (IRS). Perbedaan ekspresi CD133 dan EGFR pada karsinoma ovarium dianalisis menggunakan uji Man-Whitney. Hubungan antara ekspresi CD133 dan EGFR pada karsinoma ovarium dianalisis menggunakan uji Spearman.

#### Hasil

Terdapat perbedaan ekspresi CD133 dengan  $p < 0,01$  dan EGFR dengan  $p < 0,01$  pada karsinoma ovarium derajat tinggi dan rendah. Terdapat korelasi positif yang signifikan antara ekspresi CD133 dan EGFR pada karsinoma ovarium ( $p=0,035$ ;  $r=0,37$ ).

#### Kesimpulan

Ekspresi CD133 dan EGFR lebih tinggi pada karsinoma ovarium derajat tinggi. Ekspresi CD133 tinggi akan meningkatkan ekspresi EGFR pada karsinoma ovarium. Kedua petanda ini dapat digunakan sebagai faktor prognostik

**Kata kunci:** karsinoma ovarium, CD133, EGFR.

## Correlation between CD133 and EGFR Expression with Grading of Ovarian Carcinoma

### ABSTRACT

#### Background

Ovarian carcinoma account for 90% of all malignant ovarian tumors. Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), also known as ErbB1/HER1, has an important role in tumor cell proliferation. CD133 is a marker for hematopoietic stem cell and it is involved in tumor cell proliferation, self renewal and cell differentiation. The objective to analyze the expression of CD 133 and EGFR in high grade and low grade ovarian carcinoma, and to determine the correlation between the expression of CD133 and EGFR expression in ovarian carcinoma.

#### Methods

The study was conducted with observational and cross sectional method on paraffin blocks of patients diagnosed as ovarian carcinoma from 1 January until 31 December 2017 in Dr. Soetomo Hospital. Ovarian carcinoma was divided into 2 grade, low grade and high grade. Immunohistochemistry for EGFR and CD133 was performed. Immuno-reactive Score (IRS) was applied to evaluate the expression of EGFR and CD133. The difference expression of CD133 and EGFR in low grade and high grade ovarian carcinoma was analyzed with Mann-Whitney test. Correlation between CD133 with EGFR was analyzed with Spearman test.

#### Results

There were significant difference in expression of CD133 ( $p=0.0001$ ) and EGFR ( $p=0.0005$ ) in high grade and low grade Ovarian Carcinoma. There was significant positive correlation between CD133 and EGFR expression in Ovarian Carcinoma ( $p=0.035$ ;  $r=0.37$ )

#### Conclusion

Expression of CD133 and EGFR were higher in high grade ovarian carcinoma. The higher expression of CD133 will increase expression of EGFR in ovarian carcinoma. Both markers may be used as prognostic factor.

**Key words:** ovarian carcinoma, CD133, EGFR.

## PENDAHULUAN

Karsinoma ovarium adalah karsinoma yang timbul baik dari lapisan mesothelial ovarium (dari lapisan permukaan epitel atau kista ovarium kortikal yang dibentuk oleh invaginasi epitel permukaan) atau dari epitel tuba falopii. Data *Chinese Cancer Registry Annual Report* tahun 2009 menunjukkan kejadian karsinoma ovarium 7,95/100.000 dan termasuk 10 besar dari karsinoma pada wanita dan ranking 9 kematian pada wanita.<sup>1</sup> Pasien baru karsinoma ovarium di RSUD dr. Soetomo Surabaya, tahun 2014, 2015, dan 2016 secara berurutan adalah 164, 119, 211.<sup>2</sup>

Karsinoma ovarium dibedakan 2 tipe, yaitu tipe I dan tipe II. Karsinoma ovarium yang termasuk tipe I, yaitu *low grade serous carcinoma, endometrioid carcinoma, clear cell carcinoma, mucinous carcinoma* dan tipe II, yaitu *high grade serous carcinoma, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma*. Karsinoma tipe 1 sering berhubungan dengan endometriosis.<sup>3</sup>

*Cluster Differentiation* (CD)133 adalah glikoprotein dengan 5 domain transmembran, dikenal sebagai sel punca neuro-epitelial dari tikus dan sel punca hematopietik dari manusia.<sup>4</sup> CD133 terekspresi positif terutama pada sitoplasma sel tumor primer karsinoma ovarium, karsinoma pankreas dan karsinoma gaster. Penelitian yang telah dilakukan melaporkan hubungan secara klinikopatologi, antara ekspresi CD133 dengan agresivitas secara seluler, termasuk resistensi terhadap kemoterapi dan radioterapi.<sup>5</sup>

*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) disebut juga ErbB1/HER1, prototipe Famili EGFR, yaitu ErbB2 HER2/neu, ErbB3/HER3, dan ErbB4/HER4. EGFR sebagian besar berperan dalam proliferasi sel, differensiasi sel, pertumbuhan sel, migrasi, dan mencegah apoptosis.<sup>6</sup> Peningkatan ekspresi EGFR pada karsinoma ovarium secara klinis menunjukkan agresivitas dan prognosis buruk.<sup>7</sup> Aktivasi EGFR juga berhubungan dengan kesintasan dan metastasis karsinoma ovarium.<sup>8</sup>

CD133 akan meningkatkan regulasi sinyal EGFR-AKT melalui stabilisasi EGFR. Stabilisasi EGFR disebabkan adanya ikatan langsung antara EGFR dengan CD133.<sup>9</sup> Jalur AKT diaktifkan oleh fosforilasi pada Ser473, yang akan terekspresi pada karsinoma ovarium dan dikaitkan dengan proliferasi karsinoma, prognosis yang buruk dan agresivitas tumor.<sup>10</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perbedaan ekspresi CD133 dan EGFR pada karsinoma ovarium derajat rendah dan tinggi, serta menganalisis hubungan antara ekspresi CD133 dengan EGFR pada karsinoma ovarium.

Penelitian ini dilakukan atas dasar, masih sedikit yang meneliti penelitian ini dan saat ini penelitian tersebut belum dilakukan di RSUD dr. Soetomo Surabaya.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*, yang dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD dr. Soetomo Surabaya sejak 1 Januari-31 Desember 2017.

Populasi penelitian adalah semua blok parafin dari penderita karsinoma ovarium yang ditegakkan berdasarkan gambaran histopatologi di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD dr. Soetomo Surabaya periode 1 Januari-31 Desember 2017. Sampel penelitian adalah penderita karsinoma ovarium yang memenuhi kriteria inklusi sebagai berikut: blok parafin berasal dari jaringan tumor ovarium dari sediaan operasi, penegakkan diagnosis karsinoma ovarium dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD dr. Soetomo Surabaya, blok parafin berkualitas baik dan masih memiliki sel tumor yang cukup representatif untuk keperluan pemeriksaan imunohistokimia. Kriteria eksklusi meliputi: sediaan *second opinion* dari luar Rumah Sakit Dr Soetomo. Sampel penelitian yang digunakan sebanyak 66 terdiri atas 25 derajat rendah dan 41 derajat tinggi. Seluruh prosedur penelitian ini telah disetujui oleh komite etik penelitian RSUD Dr Soetomo (No: 1477/KEPK/IX/2019).

Ekspresi CD133 dan EGFR pada sampel diamati menggunakan pulasan imunohistokimia. Blok parafin dipotong 4  $\mu$ m, dilakukan deparafinisasi, dan rehidrasi dengan alkohol 96%, 90%, dan 80%. Dihangatkan dengan *buffer citrate* pH6 selama 20 menit dengan *microwave*. Teteskan antibodi primer yaitu antibodi monoklonal CD133 dengan pengenceran 1:1.000 (Thermo, USA) dan antibodi monoklonal EGFR dengan pengenceran 1:100 (Santa Cruz, USA) pada suhu 4°C *overnight*. Teteskan antibodi sekunder dan inkubasi selama 20 menit. Teteskan *diaminbenzidine* (DAB) dan dilakukan *counterstain* dengan Meyer Hematoksilin.

Pulasan imunohistokimia CD133 dan EGFR diinterpretasi dengan pengamatan menggunakan mikroskop cahaya binokuler. Pengamatan dan penilaian dilakukan 2 orang, kemudian dilakukan evaluasi bila ada hasil yang berbeda antara dua pengamat dengan nilai kappa: 0,72. Penilaian berdasarkan *imunoreactive score* (IRS) terdiri atas pengamatan persentase dan intensitas ekspresi CD133 dan EGFR pada sitoplasma sel tumor dengan perbesaran obyektif 40x (lapang pandang besar) pada seluruh area slide. Persentase dikelompokkan menjadi, tidak ada sel yang positif (0), sel positif <10% (1), sel positif 10%-50% (2), sel positif 51%-80% (3), sel positif >80% (4). Intensitas dikelompokkan menjadi: tidak berwarna (0), ringan (1), sedang (2), kuat (3). Skor imunoreaktif adalah hasil perkalian skor persentase sel dan skor intensitas, dikelompokkan menjadi: negatif jika IRS 0-1, lemah jika IRS

2-3, sedang jika IRS 4-8, dan kuat jika IRS 9-12.<sup>11</sup> Data pada seluruh variabel dengan menggunakan uji Mann-Whitney.

Perbedaan ekspresi CD133 dan EGFR pada karsinoma ovarium derajat rendah dan tinggi diuji menggunakan uji *Mann-Whitney*. Korelasi antara ekspresi CD133 dengan EGFR digunakan uji *Spearman*. Hasil bermakna bila didapatkan nilai  $p < 0,05$ .

**HASIL**

Data penelitian ini menunjukkan jenis karsinoma ovarium derajat tinggi yang paling banyak ditemukan adalah jenis serous sebanyak 19 sampel (28,79%), sedang jenis karsinoma ovarium derajat rendah banyak dijumpai yaitu jenis musinus, sebanyak 15 kasus (22,72%) (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik sampel berdasarkan tipe karsinoma ovarium.

Histopatologi	Grading	Frekuensi	%
<i>Serous carcinoma high grade</i>	Derajat tinggi	19	28,79
<i>Endometrioid carcinoma high grade</i>	Derajat tinggi	8	12,12
<i>Clear cell carcinoma</i>	Derajat tinggi	14	21,21
<i>Seous carcinoma low grade</i>	Derajat rendah	7	10,61
<i>Endometrioid carcinoma low grade</i>	Derajat rendah	3	4,55
<i>Mucinous carcinoma</i>	Derajat rendah	15	22,72
Total		66	100

Pada penelitian ini data pasien berdasarkan usia pada pemeriksaan histopatologi karsinoma ovarium derajat rendah dan derajat tinggi, paling muda 21 tahun dan paling tua 80 tahun. Untuk mempermudah pengamatan dilakukan pengelompokan usia menjadi 5 kelompok dengan rentang 10 tahun yaitu 20-30 tahun, 31-40 tahun, 41-50 tahun, 51-60 tahun, dan  $\geq 61$  tahun (Tabel 2).

Tabel 2. Karakteristik sampel berdasarkan usia penderita karsinoma ovarium.

Usia	Karsinoma ovarium derajat rendah	Karsinoma ovarium derajat tinggi	Total
20-30	6	1	7
31-40	2	4	6
41-50	9	11	20
51-60	1	18	19
$\geq 61$	7	7	14
Total	25	41	66

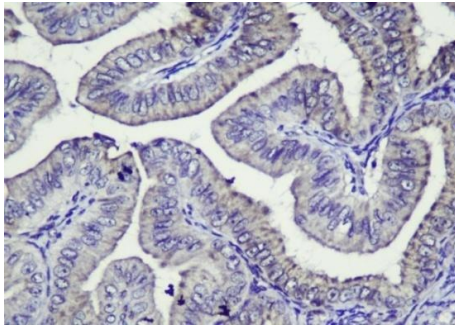
Ekspresi CD133 dapat diamati pada karsinoma ovarium derajat rendah maupun

derajat tinggi (Gambar 1,2,3). Sebagian besar karsinoma ovarium derajat tinggi menunjukkan ekspresi CD133 dengan IRS yang sedang (11 sampel, 55%) dan kuat (6 sampel, 30%). Sebanyak 69,24% sampel karsinoma ovarium derajat rendah menunjukkan CD133 dengan skor IRS lemah. (Tabel 3).

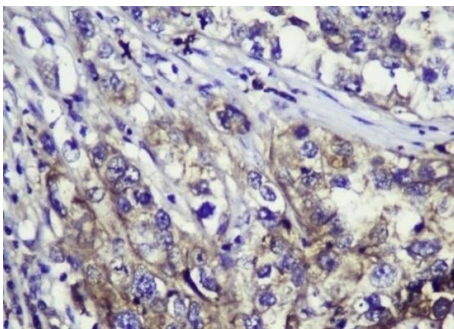
Uji statistik dengan uji Mann-Whitney menunjukkan adanya perbedaan ekspresi CD133 yang bermakna pada karsinoma ovarium derajat rendah dan derajat tinggi ( $p < 0,05$ ).

Tabel 3. Ekspresi CD133 pada karsinoma ovarium derajat rendah dan derajat tinggi.

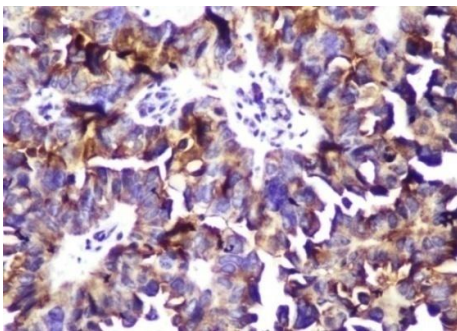
Ekspresi CD133	Kategori	Karsinoma ovarium derajat rendah (%)	Karsinoma ovarium derajat tinggi (%)	p
Skor IRS	Ringan	69,24	15	0,0001
	Sedang	15,38	55	
	Kuat	0	30	
	Negatif	15,38	0	



Gambar 1. Ekspresi CD133 pada sitoplasma sel tumor karsinoma ovarium dengan intensitas lemah (400X).



Gambar 2. Ekspresi CD133 pada sitoplasma sel tumor karsinoma ovarium dengan intensitas sedang (400X).



Gambar 3. Ekspresi CD133 pada sitoplasma sel tumor karsinoma ovarium dengan intensitas kuat (400X).

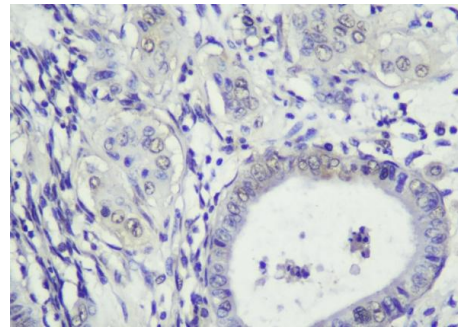
Ekspresi EGFR pada karsinoma ovarium dapat diamati pada karsinoma derajat tinggi dan derajat rendah (Gambar 4,5,6). Sebagian besar karsinoma ovarium derajat tinggi menunjukkan ekspresi EGFR dengan IRS yang kuat (63,16%). Sebanyak 63,16% sampel karsinoma ovarium derajat tinggi menunjukkan IRS kuat. Sebanyak 50% sampel karsinoma ovarium derajat rendah menunjukkan IRS lemah (Tabel 4).

Uji statistik dengan Mann-Whitney menunjukkan adanya perbedaan ekspresi EGFR

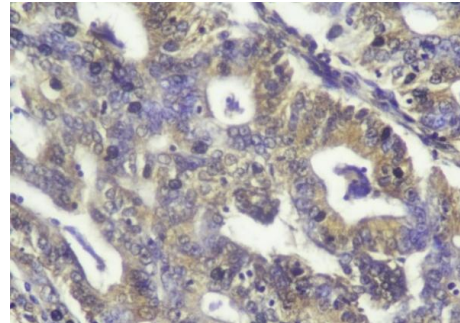
pada karsinoma ovarium derajat rendah dan derajat tinggi ( $p < 0,05$ ).

Tabel 4. Ekspresi EGFR pada karsinoma ovarium derajat rendah dan derajat tinggi.

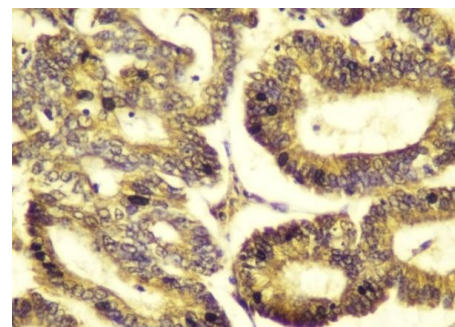
Ekspresi EGFR	Kategori	Karsinoma ovarium derajat rendah (%)	Karsinoma ovarium derajat tinggi (%)	p
Skor IRS	Ringan	50	0	0,0005
	Sedang	35,71	36,84	
	Kuat	14,29	63,16	



Gambar 4. Ekspresi EGFR pada sitoplasma sel tumor karsinoma ovarium dengan intensitas lemah (400X).



Gambar 5. Ekspresi EGFR pada sitoplasma sel tumor karsinoma ovarium dengan intensitas sedang (400X).



Gambar 6. Ekspresi EGFR pada sitoplasma sel tumor karsinoma ovarium dengan intensitas kuat (400X).

Korelasi antara ekspresi CD133 dengan ekspresi EGFR pada karsinoma ovarium diuji menggunakan korelasi Spearman. Hasil uji korelasi Spearman menunjukkan hubungan yang bermakna ( $p=0,035$ ) antara ekspresi CD133 dengan ekspresi EGFR ( $p<0,05$ ) dengan nilai koefisien korelasi sebesar ( $r=0,37$ ). Hasil tersebut menunjukkan bahwa ada hubungan yang kuat pada ekspresi EGFR dan ekspresi CD133 pada karsinoma ovarium derajat rendah dan derajat tinggi, semakin tinggi ekspresi CD133 sejalan dengan peningkatan ekspresi EGFR.

## DISKUSI

Penelitian ini terdiri atas 66 sampel blok parafin karsinoma ovarium. Karsinoma ovarium terpilih karena termasuk keganasan yang paling banyak menyebabkan kematian dan penderita karsinoma ovarium sering datang berobat pada stadium lanjut.<sup>12</sup>

Karsinoma ovarium menempati peringkat 7 di dunia sebagai penyebab kematian dari seluruh kasus kanker pada wanita. Angka harapan hidup selama 5 tahun pada stadium I karsinoma ovarium lebih dari 90%, sedang pada stadium III/IV mempunyai angka harapan hidup 5 tahun sekitar 30%.<sup>13</sup> Data histopatologik Badan Registrasi Kanker Indonesia tahun 2009 menyatakan kanker ini menempati urutan kelima dari seluruh keganasan pada wanita setelah organ payudara dan leher rahim.<sup>14</sup>

Karsinoma ovarium tipe serous merupakan tipe karsinoma ovarium yang paling sering, sekitar lebih dari 50% dari karsinoma ovarium.<sup>10</sup> Penelitian yang dilakukan Rojas *et al* menunjukkan bahwa karsinoma ovarium tipe *serous* merupakan tipe paling banyak dijumpai mencakup 68%-71%. *Clear cell carcinoma* sekitar 12%-13%, tipe endometrioid mencakup 9-11% dari keseluruhan karsinoma ovarium.<sup>3</sup> Penelitian yang dilakukan Ricci *et al* melaporkan kasus *Mucinous carcinoma* lebih sedikit bila dibandingkan kasus karsinoma ovarium yang lain. *Mucinous carcinoma* mencakup sekitar 10% dari seluruh kasus karsinoma ovarium.<sup>15</sup>

Hasil penelitian ini menunjukkan *serous carcinoma low grade* dan *high grade* sebanyak 26 kasus (39,39%) terdiri atas 19 kasus *serous carcinoma high grade* dan 7 kasus *serous carcinoma low grade*. *Serous carcinoma high grade* merupakan karsinoma ovarium yang agresif dan mempunyai prognosis yang jelek. Mutasi gen BRCA 1 dan BRCA 2, serta riwayat

keluarga dengan karsinoma ovarium merupakan faktor resiko *serous carcinoma high grade*.<sup>16</sup> Karier mutasi BRCA1 dan BRCA2 mempunyai resiko terjadinya kanker ovarium sekitar 44% dan 17%.<sup>17</sup>

Usia pada data penelitian ini sering terjadi sekitar usia 41-50 tahun. Hasil ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Momenimovahed *et al* yang melaporkan karsinoma ovarium adalah penyakit yang berkaitan dengan usia dan dianggap suatu penyakit *pasca menopause*, kasus karsinoma ovarium meningkat diatas usia 65 tahun. Faktor usia berkaitan dengan angka kelangsungan hidup, semakin tua usia angka kelangsungan hidup lebih rendah dibandingkan pada usia lebih muda.<sup>18</sup> Karsinoma ovarium merupakan kasus yang sulit untuk dilakukan deteksi lebih awal, sehingga angka kematiannya selalu meningkat, sehingga dikenal dengan istilah "*the lady silent killer*".<sup>19</sup> Kejadian karsinoma ini meningkat karena perubahan gaya hidup terutama di daerah negara berkembang misalnya, nutrisi, merokok, masalah reproduksi.<sup>20</sup>

Penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan ekspresi CD133 yang bermakna antara karsinoma ovarium derajat rendah dan derajat tinggi ( $\alpha=0,05$ ;  $p=0,0001$ ;  $p<\alpha$ ).

Hasil ini sejalan dengan penelitian multi - analisis dari 52 penelitian yang telah dipublikasi oleh Tao *et al* yang melaporkan hubungan ekspresi CD133 dengan *differensiation grading* (OR=2.672,  $p=0,005$ ). Hal ini menyokong bahwa CD133 menyebabkan progresifitas keganasan pada karsinoma ovarium.<sup>21</sup> Zhang *et al* melakukan penelitian pada 400 sampel karsinoma ovarium dengan pemeriksaan imunohistokimia CD133, bahwa nilai ekspresi CD133 pada sel tumor karsinoma ovarium *high grade*, jenis *serous carcinoma* dan *endometrioid carcinoma* menunjukkan adanya hubungan CD133 pada karsinoma ovarium derajat tinggi.<sup>22</sup>

CD133 adalah glikoprotein transmembran pentaspan(?) dikenal juga dengan prominin-1, yang berasal dari *hematopoietic stem cell marker*. CD133 juga diekspresikan oleh sel lainnya, misalnya sel epitelial yang letaknya di permukaan *apical*. CD133 pada sel kanker ovarium sebagai penanda potensial proliferasi yang tinggi.<sup>23</sup> CD133 dikenal sebagai suatu protein yang berikatan dengan kolesterol, ikatan *lipid-CD133* dapat memodulasi komposisi *lipid* pada membran sel. CD133 dapat berinteraksi

langsung dengan *PI3K-Akt*. Mekanisme CD133 mengaktifkan jalur *PI3K-Akt* melalui interaksi antara p85 dan *phosphotyrosine-828* kemudian CD133 akan mengaktifkan *Src kinase*. CD133 dapat mengatur *Cancer Stem Cells*, termasuk proliferasi dan tumorigenesis.<sup>8</sup>

Hasil penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan ekspresi EGFR pada karsinoma ovarium derajat rendah dan derajat tinggi ( $\alpha=0,05$ ;  $p=0,0005$ ;  $p<\alpha$ ).

Tas *et al* melaporkan bahwa ekspresi EGFR yang meningkat berkaitan dengan usia, stadium penyakit, diferensiasi atau tumor derajat tinggi dan penyebaran metastasis.<sup>24</sup> Cirstea *et al* melakukan penelitian pada 54 jaringan tumor ganas ovarium terdiri atas 41 karsinoma ovarium tipe serous dan 13 tipe musinus, metode yang digunakan pada penelitian tersebut dengan menggunakan imunohistokimia EGFR pada sel tumor. Hasil penelitian menunjukkan ekspresi EGFR positif lemah pada sebagian besar kasus *mucinous carcinoma* sedang pada *serous carcinoma* sebagian besar EGFR terekspressi kuat dan diffus dengan nilai intensitas +3.<sup>25</sup>

EGFR adalah protein transmembran yang merupakan reseptor *growth factor*. EGFR mempunyai peran penting dalam tumorigenesis dan ekspresi yang kuat mempengaruhi hasil akhir penderita kanker. Overekspresi EGFR terdeteksi 30-98% pada karsinoma ovarium. Disregulasi EGFR yang menumpuk akan menyebabkan keganasan pada tumor ovarium dan tumor yang lain melalui proliferasi sel, migrasi, invasi dan angiogenesis. EGFR sebagai faktor prognostik kuat pada kanker ovarium, kepala-leher, serviks, buli-buli, dan esofagus. Meningkatnya ekspresi EGFR berkaitan dengan kelangsungan hidup penderita.<sup>26</sup>

EGFR diaktifkan oleh ikatan ligan yang menyebabkan dimerisasi EGFR, kemudian akan mengaktifkan protein intrinsik, autofosforilasi tirosin dan inisiasi kaskade dari pensinyalan intraseluler. Jalur utama pensinyalan diaktifkan oleh dimerisasi EGFR intraseluler, yaitu jalur protein kinase (*Ras/Raf/MAPK pathway*) yang mengatur faktor transkripsi intranuklear sehingga menginduksi migrasi sel dan proliferasi sel. Jalur STAT menginduksi onkogenesis dan progresivitas tumor melalui aktivasi STAT-3 dan STAT-5.<sup>26</sup>

Hasil penelitian ini menunjukkan korelasi positif antara ekspresi CD133 dengan EGFR

pada karsinoma ovarium derajat tinggi ( $p<0,05$ ) dengan nilai koefisien korelasi sebesar 0,37. Hasil ini menunjukkan semakin tinggi ekspresi CD133 sejalan dengan peningkatan ekspresi EGFR.

Weng *et al* melakukan penelitian CD133 pada duktal adenokarsinoma pankreas, menunjukkan bahwa aktivitas *cancer stem cells* yang dipicu oleh CD133 dapat berasal dari ekspresi *telomerase reverse transkriptase* yang tinggi dan aktivasi ligan CD133 dan EGFR, untuk proliferasi *cancer stem cells* dengan potensi metastasis dan kemoresisten.<sup>27</sup> Penelitian oleh Jang *et al* tentang pengaruh ekspresi CD133 dan EGFR pada *hepatocellular carcinoma* melaporkan hubungan antara kedua protein tersebut dan ekspresi CD133 yang meningkat dapat menyebabkan peningkatan ekspresi EGFR.<sup>28</sup>

EGFR merupakan reseptor tirosin kinase yang memiliki fungsi selular yang penting, yaitu diferensiasi, proliferasi dan migrasi. EGFR yang sangat aktif dapat mengatur inisiasi dan perkembangan tumor. EGFR mempunyai peran menjadi penanda tumor pada berbagai jenis kanker. Weng *et al* melaporkan bahwa overekspresi CD133 berkaitan dengan progresivitas tumor melalui aktivasi *EGFR-dependent Akt* pada kanker pankreas. Overekspresi CD133 pada sel pankreas menunjukkan peningkatan proliferasi, tumorigenesis dan migrasi sel, menyebabkan pensinyalan *EGFR-Akt* melalui interaksi langsung antara CD133 dan EGFR.<sup>8</sup> Akbari *et al* melakukan penelitian mekanisme CD133 dan EGFR pada kolorektal, melaporkan ikatan protein-kolesterol akan merubah metabolisme lemak melalui induksi *lipid* pada membran sel, sehingga CD133 akan meningkatkan regulasi pensinyalan *EGFR-Akt*, selain itu juga mengaktifkan pensinyalan *PI3K-Akt* melalui p53.<sup>29</sup>

## KESIMPULAN

Ekspresi CD133 dan EGFR lebih tinggi pada karsinoma ovarium derajat tinggi. Terdapat korelasi positif antara ekspresi CD133 dengan ekspresi EGFR pada karsinoma ovarium. Semakin tinggi ekspresi CD133 pada karsinoma ovarium, semakin tinggi pula ekspresi EGFR. Kedua marker ini dapat digunakan sebagai petanda prognostik.



## DAFTAR PUSTAKA

1. Wang K, Li D, Sun L. High levels of EGFR expression in tumor stroma are associated with aggressive clinical features in epithelial ovarian cancer. *Onco Targets Ther.* 2016; 9: 377-86.
2. Mulawardhana P, Yuliati I, Sudiana K. Ekspresi CD44 (penanda sel punca kanker) sebagai faktor prognostik kekambuhan pada kanker ovarium tipe epitel stadium III. *Indones J Cancer.* 2017; 11: 119-29.
3. Rojas V, Hirshfield KM, Ganesan S, Rodriguez LR. Molecular characterization of epithelial ovarian cancer: Implications for diagnosis and treatment. *Int J Mol Sci.* 2016; 17, 2113: 1-23.
4. Skubitz APN, Taras EP, Boylana KLM, Waldronc NN, Oh S, Mortarid AP, *et al.* Targeting CD133 in an in vivo ovarian cancer model reduces ovarian cancer progression. *Gynecol Oncol.* 2013; 130: 579-87.
5. Ferrandina G, Martinelli, Petrillo M, Prisco MG, Zannoni G, Sioletic S, *et al.* CD133 antigen expression in ovarian cancer. Research article, *BMC Cancer.* 2009; 9, 221: 1-9.
6. Wee P, Wang Z. Epidermal growth factor receptor cell proliferation signaling pathways. *Cancers.* 2017; 9, 52: 1-45. <https://doi.org/10.3390/cancers9050052>.
7. Wang K, Li D, Sun L. High levels of EGFR expression in tumor stroma are associated with aggressive clinical features in epithelial ovarian cancer. *Onco Targets Ther.* 2016; 9: 377-86.
8. Hudson LG, Zeineldin R, Silberberg M, Stack MS. Activated Epidermal Growth Factor Receptor in Ovarian Cancer. *Cancer Treat Res.* 2009; 149: 203-26.
9. Jang JW, Song Y, Kim SH, Kim J, Seo HR. Potential mechanisms of CD133 in cancer stem cells. *Life Sci.* 2017; 184: 25-9.
10. Smolle E, Taucher V, Pichler M, Petru E, Lax S, Haybaeck J. Targeting signaling pathways in epithelial ovarian cancer. *Int J Mol.* 2013; 14: 9536-55.
11. Fedchenko N, Reifenrath J. Different approaches for interpretation and reporting of immuno-histochemistry analysis results in the bone tissue-a review. *Diag Pathol.* 2014; 9, 221: 1-12. doi: 10.1186/s13000-014-0221-9.
12. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO classification of tumour of female reproductive organs. 4<sup>th</sup> edition: Lyon: IARCH Press; 2014.
13. Pelupessy NU, Andrijono, Sutrisna B, Harahap AR, Kanoko M, Siregar B, *et al.* CD133, CD44, and ALDH1A1 as cancer stem cell markers and prognostic factors in epithelial ovarian cancer. *Med J Indones.* 2019; 28: 63-9.
14. Tjahjadi H, Hellyanti T. Penggunaan pulasan imunohistokimia p53, KI67 dan EGFR dalam membedakan adenokarsinoma serosum ovarium tipe I (lowgrade) dan tipe II (high grade). *Maj Patol Indones.* 2015; 24: 19-26.
15. Ricci F, Affatato R, Carrassa L, Damia, G. Review: Recent insights into mucinous ovarian carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2018; 19: 1569: 1-11. <https://doi.org/10.3390/ijms19061569>.
16. Koshiyama M, Matsumura N, Konishi I. Review: Subtypes of ovarian cancer and ovarian cancer screening. *Diagnostics.* 2017; 7, 12: 1-10.
17. Hatano Y, Hatano K, Tamada M, Morishige K, Tomita H, Yanai H, *et al.* Review article: A comprehensive review of ovarian serous carcinoma. *Adv Anat Pathol.* 2019;26:329-39.
18. Momenimovahed Z, Tisnobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: Epidemiology and risk factor. *Int J Women's Health.* 2019; 11: 287-99.
19. Damayanti IN, Yulianti I, Kusumastuti EH. Three years survival rate of epithelial ovarian cancer in Dr. Kariadi Hospital, Semarang, Central Java. *Majalah Obstet Ginekol.* 2016; 24: 100-4.
20. Mohammadian M, Ghafari M, Khosravi B, Salehiniya H, Aryaie M, Bakeshei, FA, *et al.* Variations in the incidence and mortality of ovarian cancer and their relationship with the human development index in european countries in 2012. *Biomed Res Ther.* 2017; 4: 1541-57.
21. Tao Y, Li H, Huang R, Mo D, Zeng T, Fang, M, *et al.* Clinicopathological and prognostic significance of cancer stem cell markers in ovarian cancer patients: Evidence from 52 studies. *Cell Physiol Biochem;* 2018; 46:1716-26.
22. Zhang J, Guo X, Chang DY, Rosen DG, Uribe IM, Liu J. CD133 expression associated with

- poor prognosis in ovarian cancer. *Mod Pathol.* 2012; 25, 456-64.
23. Tomao F, Papa A, Strudel M, Rossi M, Russo GL, Panici BP, *et al.* Investigating molecular profiles of ovarian cancer: An update on cancer stem cells. *J Cancer.* 2014; 5: 301-10.
  24. Tas F, Karabulut S, Serilmez M, Ciftci R, Duranyldiz D. Increased serum level of epidermal growth factor receptor (EGFR) is associated with poor progression-free survival in patients with epithelial ovarian cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014; 73; 631-7.
  25. Cristea AE, Stepan AE, Zavoi RE, Simionescu CE. EGFR Immunoreexpression in malignant serous and mucinous ovarian tumors. *Current Health Sci J.* 2018; 44: 129-34.
  26. Gui T, Shen K. The epidermal growth factor receptor as a therapeutic target in epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol.* 2012; 36: 490-6.
  27. Weng CC, Kuo KK, Su HT, Hsiao PJ, Chen YW, Wu DC, *et al.* Pancreatic tumor progression associated with CD133 overexpression involvement of increased TERT expression and Epidermal Growth Factor Receptor-Dependent Akt Activation. *Pancreas.* 2016; 45: 443-57.
  28. Jang JW, Song YH, Kim SH, Kim JS, Kim KM, Choi EK, *et al.* CD133 confers cancer stem-like cell properties by stabilizing EGFR-AKT signaling in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett.* 2017; 389: 1-10.
  29. Akbari M, Shomali N, Faraji A, Shanehbandi D, Asadi M, Mokhtarzadeh A, *et al.* CD133 An emerging prognostic factor and therapeutic target in colorectal cancer. *Cell Biol Int:* 2020; 44: 368-80.