

Hubungan Ekspresi Imunohistokimia *Protein Gene Product* (PGP9.5) dengan Derajat Histopatologi Tipe Adenokarsinoma Serosum dan Musinosum Ovarium

Radita Nur Anggraini Ginting, T. Ibnu Alferraly, Soekimin

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara
 Medan

ABSTRAK

Latar belakang

Kanker ovarium merupakan kanker ginekologi yang dijumpai hampir 30% dari semua kanker organ reproduksi. Tipe paling umum dijumpai adalah kanker ovarium yang berasal dari epitel permukaan ovarium. Differensiasi menjadi jenis sel-sel epitel pada kanker ovarium jenis epitel berada pada kontrol yang sama dan nantinya akan menentukan jenis epitel pada organ sistem reproduksi wanita selama perkembangan embrionik. *Protein gene product* (PGP9.5) merupakan suatu peptide spesifik pada neuron yang menghilangkan *ubiquitin* dari protein-protein *ubiquinated* dan dapat berperan sebagai promotor hipermetilasi yang penting dalam gen transkripsi pada kanker. Tujuan penelitian ini untuk melihat hubungan ekspresi imunohistokimia PGP9.5 pada berbagai derajat histopatologi kanker ovarium tipe adenokarsinoma serosum dan adenokarsinoma musinosum.

Metode

Penelitian ini bersifat deskriptif analitik dengan pendekatan penelitian *cross sectional*. Penelitian ini dilakukan dengan pengambilan dan pengumpulan blok parafin jaringan ovarium sebanyak 45 sampel terdiri dari 22 sampel adenokarsinoma serosum dan 13 sampel adenokarsinoma musinosum, dipulas dengan imunohistokimia PGP9.5 dan dilakukan interpretasi dengan menilai intensitas kualitas tampilan warna pada sel tumor.

Hasil

Berdasarkan analisa dengan uji Kruskal-Wallis didapati 26 sampel yang terpulas negatif dengan imunohistokimia PGP9.5 terdapat 13 kasus dengan derajat differensiasi *well differentiated* (50%), 6 kasus (23,1%) *moderately differentiated* dan 7 kasus (26,9%) *poorly differentiated*. Pada 5 sampel yang terekspresi lemah terdapat 4 kasus (80%) dengan *well differentiated* dan 1 kasus (20%) dengan *poorly differentiated*. Pada 4 kasus terekspresi sedang, terdapat 2 kasus (50%) pada *well differentiated*, 1 kasus (25%) pada *moderately differentiated* dan 1 kasus (25%) pada *poorly differentiated*. Pada 10 sampel yang terekspresi kuat, terdapat 2 kasus (20%) pada *well differentiated* dan 8 kasus (80%) pada *poorly differentiated*.

Kesimpulan

Tidak ada hubungan ekspresi PGP9.5 dengan derajat histopatologi kanker ovarium tipe adenokarsinoma serosum dan adenokarsinoma musinosum (*p-value* >0,05).

Kata kunci: adenokarsinoma musinosum, adenokarsinoma serosum, imunohistokimia, kanker ovarium, *protein gene product* (PGP9.5).

ABSTRACT

Background

Ovarian cancer is a gynecological cancer found almost 30% of all cancers of the reproductive organs. The most common type of ovarian cancer that is derived from the ovarian surface epithelium. Differentiation into cell types of epithelial ovarian cancer derived from epithelial located on the same control that will determine epithelium in the female reproductive system organs during embryonic development. Protein Gene Product (PGP9.5) is a peptide specific to neurons which removes ubiquitin from ubiquinated proteins and can act as a promoter hipermetilasi that important in gene transcription in cancer. The aim to see PGP9.5 immunohistochemistry at various histopathological degrees of ovarian cancer serous adenocarcinoma types and mucinous adenocarcinoma types.

Methods

This study is a descriptive analytic with cross sectional study approach. This study was conducted by taking and collecting 45 sample ovarian tissue paraffin blocks which have been diagnosed as ovarian cancer serous adenocarcinoma types and mucinous adenocarcinoma types, were stain with immunohistochemistry PGP9.5 and assessing the intensity of the expression in tumor cell.

Results

Base on Kruskal-Wallis statistical analysis in 26 samples with negative immunohistochemistry PGP9.5 found 13 cases (50%) well differentiated, 6 cases (23.1%) moderately differentiated and 7 cases (21.9%) poorly differentiated. On 5 samples with low expression of PGP9.5, 4 cases (80%) well differentiated and 1 case (20%) poorly differentiated. On 4 cases with moderately expression, found 2 cases (50%) well differentiated, 1 case (25%) moderately differentiated and 1 case (25%) poorly differentiated. On 10 cases with strong expression of PGP9.5, found 2 cases (20%) well differentiated and 8 cases (80%) poorly differentiated.

Conclusion

No relation between PGP9.5 expression with histopathological grading of ovarian cancer serous adenocarcinoma types and mucinous types with *p-value* >0.05.

Key words: immunohistochemistry, mucinous adenocarcinoma, ovarian cancer, protein gene product (PGP9.5), serous adenocarcinoma.

PENDAHULUAN

Kanker ovarium merupakan penyakit yang memiliki tantangan dalam menegakkan diagnosis dan merupakan kanker ginekologi yang sangat mematikan (Gynecologic Cancer Foundation & Society of Gynecologic Oncologist, 2010).¹ Kanker ovarium dijumpai hampir 30% dari semua kanker pada organ reproduksi. Diantara kanker yang ditemukan pada perempuan, angka kejadian kanker ovarium lebih rendah daripada karsinoma serviks dan endometrium. Terdapat beberapa tipe tumor ovarium baik jinak maupun ganas. Sekitar 80% tumor ovarium adalah jinak dan biasanya diderita oleh perempuan berusia 20-45 tahun. Bentuk ganas tumor ovarium pada umumnya dijumpai pada wanita berusia lebih lanjut dengan rentang umur antara 40-65 tahun.²

Di Indonesia, kanker ovarium menduduki tingkat keenam terbanyak dari tumor ganas pada wanita, setelah kanker serviks, uterus, payudara, kolorektal dan kulit.² Menurut *American cancer society* pada tahun 2004, diperkirakan ada 25.580 wanita didiagnosis dengan kanker ovarium di Amerika dan 16.090 orang meninggal akibat kanker ovarium. Kanker ovarium ini sendiri lebih cenderung mengenai wanita kulit putih diikuti dengan wanita Asia dan wanita berkulit hitam dengan angka mortalitas lebih tinggi pada wanita kulit putih.^{2,4}

Kanker ovarium adalah sekumpulan tumor yang heterogen tetapi diantara semua jenis kanker yang paling sering dijumpai adalah *surface epithelial-stromal tumor*.^{2,3} Menurut *World Health Organization* (WHO) definisi dari *surface epithelial-stromal tumor ovarium* (SETO) adalah neoplasma ovarium paling sering dijumpai, berasal dari epitel permukaan ovarium atau derivatnya, diderita oleh perempuan usia reproduksi atau diluar usia tersebut, secara histologi terdiri dari satu atau lebih epitel bergabung dengan sejumlah stroma yang bervariasi dan sifat biologisnya sangat tergantung pada tipe histologisnya.^{5,6}

Dua faktor secara konsisten berhubungan dengan penurunan risiko neoplasma ini adalah angka paritas yang tinggi dan penggunaan alat kontrasepsi oral. Beberapa faktor diet dihubungkan dengan kanker ovarium. Beberapa bukti yang muncul adalah gaya hidup ala barat yang berakibat pada obesitas. Hal ini berhubungan dengan peningkatan risiko kanker ovarium.^{4,5}

Surface epithelial-stromal tumor yang paling sering adalah tipe *serous adenocarcinoma* dan kedua adalah *mucinous adenocarcinoma*, diikuti oleh endometrioid dan *clear cell carcinoma*. Di kota Medan menurut Waruwu Dahliani pada tahun 2010-2011, angka kejadian untuk kanker ovarium yang berasal dari epitel permukaan dijumpai 79,7% dari semua kanker ovarium, diikuti oleh *germ cell tumor* sebanyak 16,9%, *sex-cord tumor* sebanyak 2,3% dan metastasis tumor sebanyak 1,1%.⁶ Kanker ovarium berasal dari epitel permukaan yang terbanyak dijumpai adalah tipe *serous adenocarcinoma*, yaitu sebanyak 53,3% diikuti oleh *mucinous adenocarcinoma* sebanyak 33,6%, *malignant Brenner tumor* sebanyak 4,4%, *endometrioid carcinoma* sebanyak 2,9%, *squamous cell carcinoma* sebanyak 2,2% dan *malignant mullerian mixed tumor/carcinoma* sebanyak 0,7%. Hal ini tidak jauh berbeda dengan penelitian sebelumnya di Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta (1989-1995) didapati kanker ovarium epitel tipe serosum sebanyak 44,44% dan musinosum sebanyak 19,66%, *endometrioid carcinoma* sebanyak 10,26%, *clear cell* sebanyak 5,13% dan *mixed epithelial malignant* sebanyak 0,85%.⁷

Telah diketahui bahwa genetik (perubahan pada *sequence* DNA seperti delesi, amplifikasi dan mutasi) dan perubahan epigenetik mempunyai kontribusi terhadap perkembangan dan progresifitas sel-sel tumor. Proses epigenetik yang paling umum termasuk metilasi dari DNA dan asetilasi dari *histone*, dimana metilasi DNA ini dipelajari memiliki aspek epigenetik umum dalam karsinogenesis dan menjadi fokus dari pendekatan farmakologi pada penelitian dengan *clinical trials*. *Promoter hypermethylation* (PH) adalah mekanisme yang paling sering dihubungkan dengan inaktivasi dari tumor *suppressor genes* (TSG_s) dan PH pada beberapa kanker dikaitkan dengan respon terapi dan hasil akhir dari penyakit.^{9,10} Penelitian sebelumnya telah menunjukkan adanya tumor hypomethylation pada 6p21.3 yang dihubungkan dengan lamanya masa menjadi rekurensi pada derajat tinggi tipe serous kanker ovarium.¹¹

Pada penelitian sebelumnya diketahui ada beberapa gen yang berhubungan dengan PH, antara lain adalah *protein gene product* (PGP9.5). PGP9.5 dikenal juga sebagai *ubiquitin C-terminal hydrolase 1* (UCHL-1), yang berperan dalam degradasi protein melalui daur

ulang *ubiquitin* bebas dengan cara memotong *ubiquitinylated peptide*. *Ubiquitin* adalah protein berukuran kecil yang berperan dalam identifikasi dan seleksi protein yang akan dihancurkan dan hal ini sangat berhubungan erat dengan pengaturan siklus sel serta respon sel terhadap stress dan perbaikan DNA. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa hipermetilasi PGP9.5 bermakna pada karsinoma sel squamous pada tumor primer di kepala leher juga pada *non small cell lung carcinoma*. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Mariana Brait *et al.*, ekspresi PGP9.5 sangat signifikan pada 37% kasus adenokarsinoma tipe serous dan 3% pada tipe musinuous dan signifikan tertampil pada stadium awal dan pada derajat histopatologi rendah kanker ovarium. Angka kejadian kanker ovarium tipe epitel jenis serous dan musinuous semakin meningkat dan semakin banyak dijumpai kasus resisten dengan kemo-terapi *platinum-based* dan hal ini sangat penting terhadap indikator prognosis kanker ovarium. Untuk itu masih sedikit penelitian yang menghubungkan ekspresi hipermetilasi PGP9.5 pada kanker ovarium terutama tipe epitel jenis serous dan musinuous.¹⁰

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan jenis penelitian deskriptif analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Penelitian dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, RSUP Haji Adam Malik Medan, dan beberapa tempat praktik swasta dokter spesialis Patologi Anatomi di Medan.

Sampel penelitian berasal dari semua data/blok parafin pasien yang didiagnosa secara histopatologi sebagai kanker ovarium tipe adenokarsinoma serosum dan adenokarsinoma musinosum, dari sampel jaringan ovarium yang sesuai dengan kriteria inklusi, didapatkan 45 sampel. Pada penelitian ini, setiap blok parafin sampel jaringan ovarium dipotong tipis dan terlebih dahulu diwarnai dengan hematoksilin eosin. Pemeriksaan mikroskopik pewarnaan hematoksilin eosin diamati oleh dua orang ahli patologi bersama dengan peneliti dan dikelompokkan berdasarkan derajat diferensiasi adenokarsinoma serosum dan adenokarsinoma musinosum ovarium. Setelah itu dilakukan pemotongan ulang blok parafin jaringan ovarium untuk pewarnaan imunohistokimia PGP9.5.¹⁰

Selanjutnya slaid kanker ovarium tipe adenokarsinoma serosum dan adenokarsinoma musinosum diberi pewarnaan imunohistokimia *protein gene product* (PGP9.5), dan dilakukan pembacaan slaid tersebut oleh dua orang dokter spesialis Patologi Anatomi yang sama dan peneliti. Selanjutnya ditetapkan kriteria penilaian dan dilakukan analisa kesesuaian dengan uji Kruskal-Wallis.

Hasil pulasan PGP9.5 adalah tampilan pulasan warna coklat pada sitoplasma sel tumor dengan menggunakan mikroskop cahaya pembesaran 400x. Positif, bila tereksresi pulasan warna coklat pada sitoplasma sel dan pada saat yang sama kotrol (+) juga menampilkan warna yang sama. Diberi skor untuk penilaian berdasarkan intensitas kekuatan ekspresi PGP9.5 pada sitoplasma sel: skor 0 untuk tampilan negatif; skor 1 untuk tampilan lemah; skor 2 untuk tampilan sedang dan skor 3 untuk tampilan kuat, kemudian dilakukan penilaian terhadap luas ekspresi pewarnaan imunohistokimia PGP9.5 dengan skor 0 jika negatif; skor 1 jika <25% sel yang terpulas fokal, skor 2 jika 25-50% sel yang terpulas fokal dan skor 3 jika >50% sel yang terpulas difus. Intensitas pewarnaan imunohistokimia PGP9.5 adalah hasil perkalian antara skor tingkat pewarnaan dengan luas tampilan, maka akan didapati hasil pewarnaan imunohistokimia PGP9.5 yaitu negatif jika total skor=0; 1 (intensitas lemah) jika total skor 1-3; 2 (intensitas sedang) jika total skor 4-6 dan 3 (intensitas kuat) jika total skor 7-9.

HASIL

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan ekspresi imunohistokimia PGP9.5 dengan derajat diferensiasi histopatologi kanker ovarium tipe adenokarsinoma serosum dan adenokarsinoma musinosum. Hasil penelitian ini diuji dengan uji *chi-square* dan Kruskal Wallis. Terdapat 45 sampel yang memenuhi kriteria penelitian dan disajikan dalam bentuk tabel dan dinarasikan.

Tabel 1. Karakteristik umur penderita adenokarsinoma serosum dan adenokarsinoma musinosum ovarium.

Umur	Jumlah (n)	Persentase
< 40 tahun	9	20,0
> 40 tahun	36	80,0
Total	45	100,0

Dari 45 perempuan yang didiagnosis dengan adenokarsinoma serosum dan adenokarsinoma musinosum ovarium (Tabel 1) didapati rentang usia penderita adalah 16 tahun hingga 64 tahun. Distribusi berdasarkan kelompok usia kurang dari 40 tahun adalah 20% dan sisanya 80% pada usia lebih dari 40 tahun.

Tabel 2. Distribusi frekuensi tipe histologis pada pemeriksaan histopatologi.

Tipe Sel	Jumlah (n)	Persentase
Adenokarsinoma serosum	33	73,3
Adenokarsinoma musinosum	12	26,7
Total	45	100,0

Berdasarkan tipe histologis (Tabel 2), penderita kanker ovarium tipe adenokarsinoma serosum dan tipe adenokarsinoma musinosum yang didiagnosa, dijumpai tipe adenokarsinoma serosum sebanyak 33 kasus (73,3%), dan tipe adenokarsinoma serosum sebanyak 12 kasus (26,7%).

Tabel 3. Distribusi frekuensi berdasarkan derajat differensiasi.

Grading	Jumlah (n)	Persentase pada kedua tipe
<i>Well differentiated</i>	21	46,7
<i>Moderately differentiated</i>	7	15,6
<i>Poorly differentiated</i>	17	37,7
Total	45	100,0

Berdasarkan derajat differensiasi (Tabel 3), dijumpai penderita pada kanker ovarium baik pada tipe adenokarsinoma serosum dan adenokarsinoma musinosum dengan derajat differensiasi *well differentiated* sebanyak 21 kasus (46,7%), *moderately differentiated* sebanyak 7 kasus (15,6%), dan *poorly differentiated* sebanyak 17 kasus (37,7%).

Tabel 4. Distribusi frekuensi kanker ovarium tipe adenokarsinoma serosum dan adenokarsinoma musinosum dengan derajat differensiasi histopatologi.

Tipe sel	<i>Well differentiated</i> (N %)	<i>Moderately differentiated</i> (N %)	<i>Poorly differentiated</i> (N %)
Serosum	11 (33,3%)	5 (15,2%)	17 (51,5%)
Musinosum	10 (83,3%)	2 (16,7%)	-

Berdasarkan derajat differensiasi histopatologi dibandingkan pada kanker ovarium tipe adenokarsinoma serosum dan adenokarsinoma musinosum (Tabel 4), dijumpai pada kanker

ovarium tipe adenokarsinoma serosum dengan derajat differensiasi *well differentiated* sebanyak 11 kasus (33,3%), *moderately differentiated* sebanyak 5 kasus (15,2%), dan *poorly differentiated* sebanyak 17 kasus (51,5%) dan adenokarsinoma musinosum dengan derajat differensiasi *well differentiated* sebanyak 10 kasus (83,3%), *moderately differentiated* sebanyak 2 kasus (16,7%).

Tabel 5. Distribusi frekuensi hasil pulasan PGP9.5

Grading	Jumlah (n)	Persentase (%)
Negatif	26	57,8
Lemah	5	11,1
Sedang	4	8,9
Kuat	10	22,2
Total	45	100,0

Berdasarkan distribusi hasil pulasan *PGP9.5* yang terpulas pada kanker ovarium baik pada tipe adenokarsinoma serosum dan adenokarsinoma musinosum (Tabel 5) didapati hasil yang terpulas negatif sebanyak 26 kasus (57,8%), terpulas lemah sebanyak 5 kasus (11,1%), terpulas sedang sebanyak 4 kasus (8,9%), dan terpulas kuat sebanyak 10 kasus (22,2%).

Tabel 6. Tabulasi silang antara tipe sel dan pulasan pewarnaan PGP9.5

Tipe sel	Negatif	Lemah	Sedang	Kuat	P-value*
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Serosum	19 (57,6)	3 (9,1)	3 (9,1)	8 (24,2)	0,817
Musinosum	7 (58,3)	2 (16,7)	1 (8,3)	2 (16,7)	

*P-value menggunakan uji Kruskal-Wallis.

Dilakukan uji Kruskal-Wallis (Tabel 6) untuk melihat hubungan jumlah penderita kanker ovarium tipe adenokarsinoma serosum dan adenokarsinoma musinosum dengan pulasan PGP9.5, didapati pada adenokarsinoma serosum dengan hasil pulasan negatif sebanyak 19 kasus (57,6%), lemah sebanyak 3 kasus (9,1%), sedang sebanyak 3 kasus (9,1%), dan kuat sebanyak 8 kasus (24,2%). Pada adenokarsinoma musinosum, terpulas negatif pada 7 kasus (58,3%), terpulas lemah sebanyak 2 kasus (16,7%), terpulas sedang sebanyak 1 kasus (8,3%), dan terpulas kuat sebanyak 2 kasus (16,7%). Dari hasil uji Kruskal-Wallis didapati p-value 0,817 (p>0,05) dan ini menunjukkan tidak ada hubungan ekspresi pulasan PGP9.5 pada kanker ovarium tipe adenokarsinoma serosum dan adenokarsinoma musinosum.

Tabel 7. Tabulasi silang antara grading histopatologi dan pulasan pewarnaan PGP9.5.

Grading	Negatif N (%)	Lemah N (%)	Sedang N (%)	Kuat N (%)
<i>Well differentiated</i>	13 (61,9)	4 (19,1)	2 (9,5)	2 (9,5)
<i>Moderately differentiated</i>	6 (85,7)	0 (0)	1 (14,3)	0 (0)
<i>Poorly differentiated</i>	7 (41,1)	1 (5,9)	1 (5,9)	8 (47,1)

Sementara untuk melihat jumlah penderita kanker ovarium tipe adenokarsinoma serosum dan adenokarsinoma musinosum dengan perbedaan derajat differensiasi dengan pulasan PGP9.5 (Tabel 7), didapat hasil pulasan negatif pada derajat differensiasi *well differentiated* sebanyak 13 kasus (61,9%); terpulas lemah sebanyak 4 kasus (19,1%); terpulas sedang sebanyak 2 kasus (9,5%) dan terpulas kuat sebanyak 2 kasus (9,2%). Untuk derajat differensiasi *moderately differentiated* terpulas negatif sebanyak 6 kasus (85,7%), dan terpulas sedang sebanyak 1 kasus (14,3%). Sedangkan pada derajat differensiasi *poorly differentiated* terpulas negatif sebanyak 7 kasus (41,1%); terpulas lemah sebanyak 1 kasus (5,9%); terpulas sedang sebanyak 1 kasus (5,9%) dan terpulas kuat sebanyak 8 kasus (47,1%).

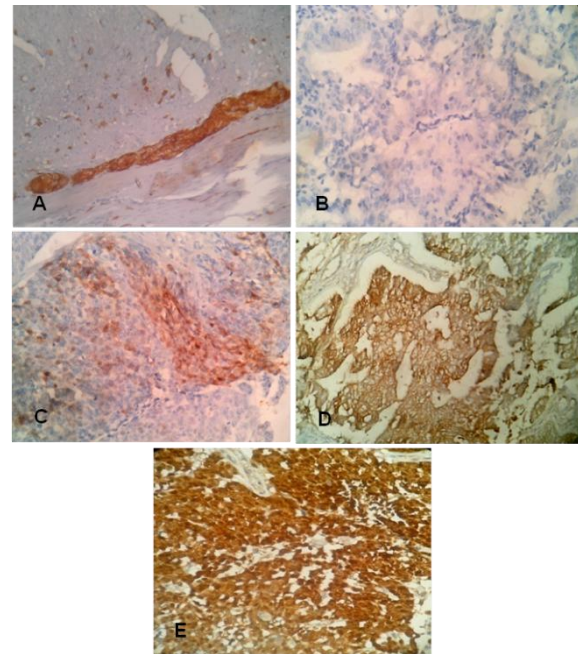
Tabel 8. Tabulasi silang hubungan antara PGP9.5 dan grading histopatologi.

Ekspresi PGP9.5	Derajat histopatologi			P-value*
	<i>Well differentiated</i> N (%)	<i>Moderately differentiated</i> N (%)	<i>Poorly differentiated</i> N (%)	
Negatif	13 (50,0)	6 (23,1)	7 (26,9)	0,094
Lemah	4 (80,0)	0 (0)	1 (20,0)	
Sedang	2 (50,0)	1 (25,0)	1 (25,0)	
Kuat	2 (20,0)	0 (0)	8 (80,0)	

*P-value menggunakan uji Kruskal-Wallis

Kemudian dengan uji Kruskal-Wallis (Tabel 8) didapat kasus kanker ovarium dengan derajat differensiasi *well differentiated* terpulas negatif sebanyak 13 kasus dari 26 kasus (50%) dan terpulas lemah sebanyak 4 kasus dari 5 kasus yang didapat (80%). Untuk derajat differensiasi yang *poorly differentiated* terpulas kuat pada 8 kasus dari 10 kasus (80%). Dengan uji Kruskal-Wallis ini juga dapat didapati hasil untuk hubungan antara pulasan imunohistokimia PGP9.5 dengan derajat differensiasi kanker ovarium tipe adenokarsinoma serosum dan adenokarsinoma musinosum didapat p=0,094 (p>0,05). Hasil ini menyatakan bahwa tidak

terdapat hubungan ekspresi imunohistokimia PGP9.5 dengan derajat histopatologi kanker ovarium tipe adenokarsinoma serosum dan adenokarsinoma musinosum.



Gambar 1. Hasil pulasan PGP9.5. A. Kontrol pulasan pada jaringan saraf di kolon; B. Hasil pulasan negatif; C. Hasil pulasan positif lemah; D. Hasil pulasan positif sedang; E. Hasil pulasan kuat.

DISKUSI

Kanker ovarium berasal dari epitel permukaan merupakan kanker terbanyak dari kanker ovarium. Diagnosis dari kanker ovarium dapat sulit ditentukan karena tidak adanya tes untuk skrining yang direkomendasikan dan sering dengan gejala yang tidak jelas.¹ Angka kejadian kanker ovarium menduduki tingkat keenam kanker pada wanita di Indonesia setelah kanker serviks, uterus, payudara, kolorektal dan kulit. Kanker ovarium pada umumnya dijumpai pada wanita dengan rentang usia 40-65 tahun.² Dari hasil penelitian ini juga diketahui rerata usia penderita kanker ovarium tipe adenokarsinoma serosum dan musinosum terdapat pada usia 47 tahun dan hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyebutkan kanker ovarium mencapai puncaknya pada usia 40-65 tahun.²

Faktor risiko untuk kanker ovarium kurang jelas dibandingkan dengan tumor genital lainnya.² Dari penelitian ini (Tabel 2) didapat

adenokarsinoma tipe serosum sebanyak 33 kasus (73,3%) dan tipe musinosum sebanyak 12 kasus (26,7%). Hasil ini sesuai dengan literatur, dimana untuk kanker ovarium yang berasal dari epitel permukaan yang terbanyak adalah adenokarsinoma serosum.²⁻⁴ Dalam penelitian ini juga (Tabel 3) didapati dari 45 kasus yang diteliti, dijumpai 21 kasus dengan *well differentiated* (46,7%); *moderately differentiated* sebanyak 7 kasus (15,6%) dan *poorly differentiated* sebanyak 17 kasus (37,7%). Dari Tabel 4.1.4, dijumpai pada kanker ovarium tipe adenokarsinoma serosum dengan derajat differensiasi *well differentiated* sebanyak 11 kasus (33,3%); *moderately differentiated* sebanyak 5 kasus (15,2%) dan *poorly differentiated* sebanyak 17 kasus (51,5%), sedangkan adenokarsinoma musinosum dengan derajat differensiasi *well differentiated* sebanyak 10 kasus (83,3%) dan *moderately differentiated* sebanyak 2 kasus (16,7%).

Dari Tabel 6 hubungan adenokarsinoma serosum dan adenokarsinoma musinosum ovarium dengan tampilan tampilan PGP9.5 hasil *p-value* 0,817 dan hasil ini menunjukkan tidak adanya hubungan ekspresi ada hubungan ekspresi PGP9.5 dengan derajat histopatologi kanker ovarium tipe adenokarsinoma serosum dan adenokarsinoma musinosum.⁹

Secara fungsional, PGP9.5 adalah bagian dari keluarga *ubiquitin C-terminal hidrolase* (UCH). Enzim ini merupakan bagian dari jalur proteolitik seluler yang mengatur banyak proses seluler, termasuk perkembangan siklus sel dan kematian sel. Beberapa anggota keluarga UCH dapat diekspresikan dalam berbagai tumor yang berbeda dan dapat berupa bagian dari onkogenik.^{12,13} Dari penelitian ini (Tabel 8) didapati *p-value* dengan uji Kruskal-Wallis sebesar 0,094 dimana dari hasil ini dijumpai tidak terdapat hubungan antara derajat differensiasi adenokarsinoma ovarium dengan pulasan PGP9.5. Hasil penelitian ini bertolak belakang dengan penelitian yang dilakukan oleh Brait Mariana *et al.* (2013) yang menyatakan adanya hubungan antara stadium dan grading dari kanker ovarium dengan metilasi PGP9.5. Pada penelitian tersebut didapati hasil bahwa PGP9.5 lebih termetilasi pada stadium awal dan grading rendah kanker ovarium. Hasil penelitian yang dilakukan peneliti sesuai dengan peran dari PGP9.5 sebagai *tumor suppressor gene* atau onkogen pada kasus kanker dan hal ini

telah dilakukan penelitian oleh Tokumaru *et al.* (2008) di mana PGP9.5 ditemukan memiliki frekuensi yang tinggi pada *promoter hypermethylation* (PH) dari tumor primer dan gen ini adalah *tumor suppressor gene* yang tidak aktif oleh *promoter hypermethylation* (PH).¹⁴ Dalam penelitian ini didapati bahwasanya PGP9.5 sebagai tumor suppressor gen ternyata tidak berperan, hal ini dapat dilihat dari hasil penelitian dimana pulasan PGP9.5 lebih kuat pada kanker ovarium tipe adenokarsinoma serosum dengan derajat differensiasi buruk. Peran dari PGP9.5 sebagai tumor suppressor gen yang seharusnya menekan pertumbuhan sel-sel tumor tidak terjadi oleh karena adanya proses *promoter hypermethylation*. Pada tumor, meningkatnya *deubiquitinasi* dari siklus oleh PGP9.5 bisa berkontribusi pada tidak terkendalinya pertumbuhan sel somatik yang merupakan ciri dari kanker. Di sisi lain, ada banyak laporan bahwa PGP9.5 diekspresikan dalam kanker primer. Overekspresi dalam jaringan kanker primer bisa menjadi penyebab atau hasil dari transformasi. Jika itu adalah penyebab dari transformasi, PGP9.5 akan menjadi molekul onkogenik.^{8,13,14}

KESIMPULAN

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan ekspresi PGP9.5 dengan derajat histopatologi kanker ovarium tipe adenokarsinoma serosum dan adenokarsinoma musinosum dengan *p-value*=0,817 (*p-value* >0,05).

DAFTAR PUSTAKA

1. Jayde V, Boughton M. The diagnostic journey of ovarian cancer: A review of the literature and suggestions for practice. *Contemp Nurse*. 2012; 41: 5-17.
2. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins Pathologic, Basis of Disease. 7th ed. WB Saunders Company; 2005.
3. Desen W. Buku Ajar Onkologi Klinik, Edisi II. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2008.
4. Shih IM, Kurman RJ. Ovarian Serous Carcinogenesis Model : A Proposed Model. *Molecular Pathology of Gynecologic Cancer*. Humana Press Inc; 2007.
5. Lee KR, Tavassoli FA, Prat J, Dietel M, Gersell DJ, Karseladze AI, *et al.* The WHO Classification of Tumours; Pathology and

- Genetics of Tumours of Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2003.
6. Elisabeth S, Valentin T, Martin P. Targeting signaling pathways in epithelial ovarian cancer. *Int J Mol Sci.* 2013; 14: 9536-55.
 7. Alferraly TI, Kemala IT, Waruwu D. Hubungan Usia Dengan Gambaran Histopatologi Kanker Ovarium di Kota Medan Tahun 2010-2011. Medan. Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. Available: <http://repository.usu.ac.id/handle/12345678/37092>.
 8. Sihombing M, Sirait AM. Angka Ketahanan Hidup Penderita Kanker Ovarium di RS. Cipto Mangunkusumo, Jakarta. *MKI.* 2007; 57: 346-52.
 9. Shih IM, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: A proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol.* 2004; 164: 511-8.
 10. Brait M, Maldonado L, Noordhuis M, Begum S, Loyo M, Poeta ML, *et al.* Association of promoter methylation of VGF and PGP9.5 with ovarian cancer progression. *PloS One.* 2013; 8: 1-15.
 11. Wang C, Cicek MS, Charbonneau B, Kalli KR, Armasu SM, Larson MC, *et al.* Tumor hypomethylation at 6p21.3 associates with longer time to recurrence of high-grade serous epithelial ovarian cancer. *Cancer Res.* 2014; 74: 3084-91.
 12. Dabbs DJ. *Diagnostic Immunohistochemistry: Ovarian cancer.* Second Ed. Philadelphia: Churcill Livingstone Elseiver; 2006.
 13. Campbell LK, Thomas JR, Lamps LW, Smoller BR, Folpe AL. Protein gene product 9.5 (PGP9.5) is not a specific marker of neural and nerve sheath tumors: An immunohistochemical study of 95 mesenchymal neoplasm. *Mod Pathol.* 2003; 16: 963-9.
 14. Mizukami H, Shirahata A, Goto T, Sakata M, Saito M, Ishibashi K, *et al.* PGP9.5 methylation as a marker for metastatic colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2008; 28: 2697-700.
 15. Tokumaru Y, Yamashita K, Kim MS, Park HL, Osada M, Mori M. The role of PGP9.5 as a tumor suppressor gene in human cancer. *Int J Cancer* 2008; 123: 753-9.