

Profil Ekspresi Caspase-3 pada Kanker Ovarium Tipe Epitel

I NYOMAN GEDE BUDIANA,¹ SUHATNO,² FAROEK HOESIN,³ BUDIONO⁴

¹ Divisi Onkologi Ginekologi, Departemen Obstetri dan Ginekologi, FK Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar.

² Divisi Onkologi Ginekologi, Departemen Obstetri dan Ginekologi, FK Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

³ Departemen Patologi Anatomi, FK Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

⁴ Fakultas Ilmu Kesehatan Masyarakat dan Kedokteran Pencegahan, FK Universitas Airlangga, Surabaya.

Diterima 2 September 2013; Direview 5 September 2013; Disetujui 9 September 2013

ABSTRACT

Objective: to know profile of caspase-3 expression in epithelial ovarian cancer.

Method: Design of this research is cross-sectional-descriptive study. Samples is ovarian cancer patients in Dr. Sutomo Hospital Surabaya which is ovarian tumor specimens was deparaffinized in Patologi Anatomi Laboratory, Faculty of Medicine, Airlangga University, Surabaya. Eligible criteria is paraffin wax embedded tissue from ovarian cancer patients was diagnosed epithelial ovarian cancer, and patient's medical record can be found and filled completely. Ineligible criteria is patients which had chemotherapy before surgery or patient's paraffin wax embedded tissue was damaged. Caspase-3 expression was studied immunohistochemically.

Result: Among of total 42 samples, 47,6% caspase-3 expression was positive and 52,4% was negative. It was found that samples with well grade differentiation of cell histologically have caspase-3 expression positive in most cases compared with moderate and poorly grade of differentiation ($p=0,017$). Samples with early stage of disease have caspase-3 expression positive in most cases ($p<0,001$). And, samples with residual tumor ≤ 1 cm have caspase-3 expression positive in most cases ($p=0,029$).

Conclusion: It was found statistically significance differentiated of caspase-3 expression in any grade of cell differentiation, stage of disease, and residual tumor after primary surgery in epithelial ovarian cancer.

Keywords: caspase-3, grade of cell differentiation, stage of disease, residual tumor.

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan mengetahui profil ekspresi caspase-3 pada kanker ovarium tipe epitel. Rancangan penelitian ini adalah *cross-sectional* deskriptif. Sampel penelitian adalah pasien kanker ovarium di RSUD Dr. Sutomo, Surabaya, yang jaringan tumor ovariumnya telah diparafinisasi di Laboratorium Patologi Anatomi FK Universitas Airlangga Surabaya. Kriteria inklusi adalah blok parafin telah diperiksa secara histopatologi sehingga telah terdiagnosis pasti kanker ovarium tipe epitel dan catatan medis pasien bisa ditemukan serta terisi lengkap. Kriteria eksklusi adalah pasien pernah menjalani kemoterapi atau radiasi sebelum pembedahan dan blok parafin rusak sehingga tidak dapat digunakan. Ekspresi caspase-3 diperiksa secara imunohistokimia.

Dari 42 subjek penelitian, didapatkan ekspresi caspase-3 positif sebanyak 47,6% dan ekspresi caspase-3 negatif sebanyak 52,4%. Ditemukan subjek penelitian dengan derajat diferensiasi sel baik lebih banyak mempunyai ekspresi caspase-3 positif dibandingkan dengan derajat diferensiasi sel sedang dan jelek ($p=0,017$). Subjek penelitian dengan stadium dini lebih banyak mempunyai ekspresi caspase-3 positif ($p<0,001$). Demikian juga subjek penelitian dengan residu tumor ≤ 1 cm lebih banyak mempunyai ekspresi caspase-3 positif ($p=0,029$).

Kesimpulan: Terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik ekspresi caspase-3 pada berbagai derajat diferensiasi sel, stadium, dan residu tumor pasca operasi primer pada kanker ovarium tipe epitel.

Kata kunci: caspase-3, derajat diferensiasi sel, stadium, residu tumor

KORESPONDENSI:

dr. I Nyoman Gede
Budiana, Sp OG
Divisi Onkologi-Ginekologi
Departemen Obstetri
& Ginekologi
FK Universitas Udayana/
RSUP Sanglah Denpasar
Email:
budiana1971@gmail.com

PENDAHULUAN

Kanker ovarium masih merupakan masalah umum di dunia, termasuk Indonesia, karena angka kejadian dan angka kematiannya yang tinggi. Di dunia, angka kejadian kanker ovarium pada 2008 sebesar 9,4%.^{1,2} Di Indonesia, angka kejadian kanker ovarium secara pasti tidak diketahui. Berdasarkan laporan dari Badan Registrasi Kanker Departemen Kesehatan Republik Indonesia yang diperoleh dari 13 Laboratorium Pusat Patologi Anatomi di Indonesia menunjukkan bahwa angka kejadian kanker ovarium adalah 4,9%.³ Sementara itu, laporan beberapa rumah sakit pendidikan di Indonesia menunjukkan angka kejadian kanker ovarium berkisar antara 19,6% sampai 35%.^{3,4} Selain angka kejadiannya yang tinggi, angka kematian kanker ovarium juga tinggi di antara kanker ginekologi. Di dunia, angka kematian akibat kanker ovarium pada 2008 sebesar 5,1%.² Di Amerika Serikat, pada 2010 terdapat 21.880 kasus kanker ovarium dan 13.850 di antaranya meninggal. Angka kematian akibat kanker ovarium di Amerika Serikat mencapai 63,3%.⁵ Meskipun angka kejadian kanker ovarium menempati urutan ketiga setelah kanker serviks dan payudara, kanker ini merupakan penyebab kematian nomor satu di antara kanker ginekologi.

Terdapat banyak faktor prognosis yang menentukan luaran pasien kanker ovarium, antara lain stadium penyakit, derajat diferensiasi sel, dan residu tumor setelah operasi primer. Faktor terpenting yang memengaruhi tingginya angka kematian kanker ovarium adalah 70-75% kasus terdiagnosis pada stadium lanjut, bahkan terminal (stadium III dan IV), di mana angka harapan hidup 5 tahun secara keseluruhan adalah 20-30%. Namun, bila ditemukan pada stadium I maka angka harapan hidup selama lima tahun mencapai 90-95%.⁵ Derajat diferensiasi sel merupakan hasil penilaian mikroskopis sel kanker yang berfungsi untuk menentukan fitur morfologis, keagresifan, atau sifat biologis dari sel kanker.⁶ Sementara itu, residu tumor pascaoperasi primer berkaitan dengan respons klinis terhadap kemoterapi dan *survival*.⁷

Di sisi lain, aspek biologi molekuler yang banyak diteliti pada kanker ovarium adalah apoptosis. Salah satu protein yang berperan dalam proses apoptosis adalah caspase-3, yang pada mekanisme apoptosis dapat diaktifkan melalui mekanisme ekstrinsik maupun intrinsik. Caspase-3 berperan penting pada perubahan morfologi sel dan berbagai peristiwa biokimiawi yang berkaitan dengan pelaksanaan dan

lengkapannya proses apoptosis.⁸ Berkaitan dengan *survival*, hubungan caspase-3 dengan luaran pasien kanker ovarium tipe epitel masih kontroversi. Suatu penelitian menemukan caspase-3 pada pasien kanker ovarium tipe epitel berhubungan dengan semakin lamanya *progression-free* dan *overall survival*.^{9,10} Hasil yang berbeda ditemukan pada suatu penelitian, di mana analisis univariat dan multivariat menemukan caspase-3 berhubungan dengan semakin pendeknya *disease-free progression* dan *overall survival* pada pasien kanker ovarium tipe epitel.⁹ Hasil-hasil penelitian yang masih kontroversi tentang caspase-3 sebagai faktor prognosis terhadap *survival* pada kanker ovarium tipe epitel, kiranya perlu diteliti bagaimana gambaran ekspresi caspase-3 pada kanker ovarium tipe epitel, terutama dikaitkan dengan aspek faktor prognosis klinikopatologis.

MATERI DAN METODE

Rancangan penelitian ini adalah *cross-sectional* deskriptif, yang dilaksanakan pada Januari – Juni 2013. Sampel penelitian adalah pasien kanker ovarium di RSUD Dr. Sutomo, Surabaya, yang jaringan tumor ovariumnya telah diparaffinisasi di Laboratorium Patologi Anatomi FK Universitas Airlangga Surabaya. Diagnosis kanker ovarium tipe epitel telah diketahui dari pemeriksaan histopatologi sebelumnya dan memenuhi kriteria inklusi serta eksklusi. Kriteria inklusi adalah blok parafin telah diperiksa secara histopatologis sehingga telah terdiagnosis pasti kanker ovarium tipe epitel dan catatan medis pasien bisa ditemukan serta terisi lengkap. Kriteria eksklusi adalah pasien pernah menjalani kemoterapi atau radiasi sebelum pembedahan dan blok parafin rusak sehingga tidak dapat digunakan.

Ekspresi caspase-3 diperiksa dengan teknik imunohistokimia menggunakan pewarnaan *Novocastra™ Lyophilized Mouse Monoclonal Antibody CPP32 (Caspase-3)* dari *Leica Biosystem Newcastle Ltd. – United Kingdom*. Interpretasi ekspresi caspase-3 dilakukan secara semikuantitatif dengan menghitung persentase sel-sel ganas yang tercatat positif di antara 200 sel ganas, menggunakan mikroskop cahaya binokuler merk Olympus dengan pembesaran 400 kali. Pewarnaan dinyatakan positif bila inti sel dan/atau sitoplasma berwarna coklat. Skor diperoleh berdasarkan persentase inti sel dan/atau sitoplasma yang terpulas, dengan rentang skor 0 bila tidak ada

inti sel dan/atau sitoplasma yang terpulas, skor +1 bila inti sel dan/atau sitoplasma yang terpulas kurang dari 1%, skor +2 bila inti sel dan/atau sitoplasma yang terpulas sebanyak 1-10%, dan skor +3 bila inti sel dan/atau sitoplasma yang terpulas lebih dari 10%.¹¹ Ekspresi caspase-3 dikategorikan menjadi negatif untuk skor pulasan 0 dan +1, sementara ekspresi caspase-3 positif untuk skor pulasan +2 dan +3.¹²

Derajat diferensiasi sel kanker ovarium diklasifikasikan menurut *Shimizu-Silverberg grading system*. Sistem ini membagi derajat diferensiasi sel kanker ovarium menjadi tiga kelompok, yaitu derajat 1 (diferensiasi baik), derajat 2 (diferensiasi sedang), dan derajat 3 (diferensiasi jelek). Skor ditetapkan dari masing-masing 3 komponen, yaitu arsitektur (glandular, papiler, atau solid); derajat atipia inti (ringan, sedang, atau berat); dan indeks mitosis per 10 HPF (0-9, 10-24, dan ≥25). Skor dari masing-masing komponen tersebut (skor ditentukan dari 1-3) kemudian dijumlahkan, menghasilkan skor total yang menentukan derajat diferensiasi sel.^{13,14,15} Derajat diferensiasi sel baik bila skor total 3-5, derajat diferensiasi sel sedang bila skor total 6-7, dan derajat diferensiasi sel jelek bila skor total 8-9.^{13,14,15}

Stadium kanker ovarium mengacu pada klasifikasi *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) 2008 sesuai dengan hasil evaluasi pembedahan terhadap tumor ovarium primer dan temuan penyebarannya yang diperoleh dari catatan medis pasien. Stadium kanker ovarium selanjutnya dibagi menjadi stadium dini untuk kanker ovarium stadium I dan II, serta stadium lanjut untuk kanker ovarium stadium III dan IV. Residu tumor adalah diameter terbesar tumor yang tertinggal sewaktu dilakukan operasi primer. Kriterianya dibagi menjadi optimal bila residu tumor ≤1 cm dan suboptimal bila residu tumor >1 cm.¹⁶

HASIL

Jumlah subjek penelitian yang diperiksa ekspresi caspase-3 dan dengan catatan medis yang terisi lengkap dalam penelitian ini sebanyak 42 buah.

Pada penelitian ini didapatkan subjek penelitian dengan umur termuda 25 tahun, umur tertua 70 tahun, dengan rata-rata umur 47,5±9,6 tahun.

Ekspresi caspase-3 positif didapatkan 47,6% dari subjek penelitian, sementara ekspresi caspase-3 negatif 52,4%.

Tabel 1: Karakteristik subjek penelitian berdasarkan kelompok umur, paritas, jenis histopatologi, derajat diferensiasi sel, stadium penyakit, dan residu tumor

Karakteristik Subjek Penelitian	Frekuensi	%
Kelompok umur (tahun):		
21 – 30	4	9,5
31 – 40	4	9,5
41 – 50	15	35,7
51 – 60	17	40,5
> 60	2	4,8
Paritas:		
0	14	33,3
1	11	26,2
2	10	23,8
3	5	11,9
4	1	2,4
> 4	1	2,4
Jenis histopatologi		
Endometrioid	14	33,3
Serus	18	42,9
Musinus	8	19,1
Clear-cell	2	4,7
Derajat diferensiasi sel		
Baik	13	30,9
Sedang	7	16,7
Jelek	22	52,4
Stadium kanker ovarium		
Dini	15	35,7
Lanjut	27	64,3
Residu tumor		
≤ 1 cm	22	52,4
> 1 cm	20	47,6

Tabel 2: Distribusi subjek penelitian berdasarkan ekspresi caspase-3 dan jenis histopatologi

Jenis histopatologi	Ekspresi Caspase-3		Total (%)
	Negatif (%)	Positif (%)	
Endometrioid	6 (14,3)	8 (19,1)	14 (33,3)
Serus	7 (16,7)	11 (26,2)	18 (42,9)
Musinus	5 (11,9)	3 (7,1)	8 (19,1)
Clear-cell	1 (2,4)	1 (2,4)	2 (4,8)
Total (%)	19 (45,2)	23 (54,8)	42 (100)

p=0,126

Tabel 3: Distribusi subjek penelitian berdasarkan ekspresi caspase-3 dengan derajat diferensiasi sel

Derajat Diferensiasi Sel	Ekspresi Caspase-3		Total (%)
	Negatif (%)	Positif (%)	
1	4 (9,5)	9 (21,4)	13 (30,9)
2	5 (11,9)	2 (4,8)	7 (16,7)
3	13 (30,9)	9 (21,4)	22 (52,4)
Total (%)	22 (52,4)	20 (47,6)	42 (100)

P=0,017

Tabel 4: Distribusi subjek penelitian berdasarkan ekspresi caspase-3 dengan stadium kanker ovarium

Stadium Penyakit	Ekspresi Caspase-3		Total (%)
	Negatif (%)	Positif (%)	
Dini	2 (4,8)	13 (31,0)	15 (35,7)
Lanjut	20 (47,6)	7 (16,7)	27 (64,3)
Total (%)	22 (52,4)	20 (47,6)	42 (100)

Tabel 5: Distribusi subjek penelitian berdasarkan ekspresi caspase-3 dengan residu tumor

Residu Tumor	Ekspresi Caspase-3		Total (%)
	Negatif (%)	Positif (%)	
≤ 1 cm	8 (19,0)	14 (33,3)	22 (52,4)
> 1 cm	14 (33,3)	6 (14,3)	20 (47,6)
Total (%)	22 (52,4)	20 (47,6)	42 (100)

DISKUSI

Pada penelitian ini, didapatkan subjek penelitian penderita kanker ovarium dengan proporsi terbesar pada kelompok umur 51 – 60 tahun (40,5%). Hasil ini mirip dengan data *the Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) dari *the U.S. National Cancer Institute* (NCI) yang melaporkan bahwa antara 2005 – 2009 proporsi kanker ovarium terbanyak terjadi pada kelompok umur 55 – 64 tahun, sebesar 23,4%.² Sementara itu, penelitian di Thailand mendapatkan puncak insiden kanker ovarium terjadi pada kelompok umur 45 – 60 tahun.¹⁷

Rata-rata umur subjek pada penelitian ini adalah 47,5±9,6 tahun. Sedangkan penelitian di Brasil yang mengevaluasi data pasien kanker ovarium dari 1997 sampai 2007 menemukan rata-rata umur penderita kanker ovarium adalah 54,67±13,84 tahun.¹⁸

Hasil penelitian ini sesuai dengan laporan di berbagai kepustakaan yang menyatakan bahwa angka insiden kanker ovarium meningkat sejalan dengan semakin meningkatnya umur wanita. Kanker ovarium sangat jarang pada umur di bawah 40 tahun.¹⁹ Puncak kejadian kanker ovarium terjadi pada umur sekitar 50-an tahun, meningkat bertahap sampai umur 70 tahun, kemudian menurun setelah umur 80 tahun.²⁰

Paritas pada penelitian ini berkisar antara 0 – 5. Proporsi terbanyak adalah subjek penelitian dengan paritas 0 sebesar 33,3%. Terdapat kecenderungan semakin banyak paritas, semakin rendah proporsi terjadinya kanker ovarium. Proporsi paling rendah adalah subjek penelitian dengan paritas 4 dan lebih dari 4, masing-masing 2,4%. Penelitian oleh Rivas-Corchado LM, *et al.*, menemukan dari 40 pasien kanker ovarium, 25% di antaranya terjadi pada pasien dengan paritas 0.²¹ Beberapa penelitian menemukan

risiko kanker ovarium tipe epitel lebih tinggi pada wanita dengan status sosial ekonomi yang tinggi. Hal ini berkaitan dengan sedikitnya wanita-wanita ini mempunyai anak.²² Paritas adalah faktor yang meningkatkan risiko kanker ovarium. Risiko kanker ovarium menurun sejalan dengan meningkatnya jumlah kehamilan.¹⁹ Multiparitas berkaitan dengan penurunan risiko terkena kanker ovarium. Multiparitas mempunyai risiko relatif kanker ovarium sebesar 0,6-0,8.²³

Dari 42 subjek penelitian, jenis histopatologi terbanyak adalah serous (42,9%). Jenis histopatologi terbanyak berikutnya adalah endometrioid (33,3%), musinous (19,1%), dan yang paling sedikit *clear cell* (4,7%). Penelitian oleh Rivas-Corchado L.M., *et al.* menemukan jenis histopatologi kanker ovarium terbanyak serous (25%), disusul tipe endometrioid dan musinous, masing-masing 20%.²¹ Penelitian lain menemukan kanker ovarium tipe serous tetap yang terbanyak, yaitu 75%, disusul musinous (20%) dan endometrioid (2%). Sedangkan tipe *clear cell*, *Brenner*, dan *undifferentiated carcinoma* masing-masing kurang dari 1%.²⁴ Demikian juga penelitian di Brasil yang menemukan jenis histopatologi kanker ovarium terbanyak adalah tipe serous (30,1%), disusul musinous dan endometrioid, masing-masing 13,7%.¹⁸ Pada penelitian ini, tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ekspresi caspase-3 pada berbagai tipe histopatologis kanker ovarium (p=0,126).

Berdasarkan derajat diferensiasi sel, ditemukan subjek penelitian dengan derajat diferensiasi sel kanker ovarium terbanyak adalah sel jelek (52,4%), disusul sel baik (30,9%), dan paling sedikit sel sedang (16,7%). Hasil ini sesuai dengan penelitian yang menemukan pasien kanker ovarium dengan derajat diferensiasi sel jelek paling banyak (52%), sel sedang 39%, dan sel baik 9%.²⁵ Sementara itu, penelitian lain menemukan bahwa sel-sel kanker ovarium dengan derajat diferensiasi sedang ditemukan paling banyak (36,0%), disusul sel jelek 33,6%; dan sel baik 26,9%.²⁶

Berdasarkan stadium kanker ovarium, dari 42 subjek penelitian sebagian besar adalah penderita kanker ovarium stadium lanjut (64,3%). Sebaliknya, 35,7% penderita kanker ovarium stadium dini. Hasil ini sesuai dengan hasil berbagai penelitian yang menemukan kasus kanker stadium lanjut (stadium III dan IV) sebanyak 57,28% dan 56,2%.^{18,27} Berbeda dengan hasil penelitian Rivas-Corchado L.M., *et al.* yang menemukan kasus terbanyak pada stadium IA (32%). Namun, secara kumulatif, jumlah kasus dengan stadium lanjut (stadium III dan IV) tetap

paling banyak (55,5%) dibandingkan dengan stadium dini (stadium I dan II), yaitu 44,5%.²¹ Laporan dari ACOG *Committee Opinion* 2002 menemukan bahwa sebanyak 70-75% kasus kanker ovarium terdiagnosis pada stadium lanjut. Hal ini merupakan faktor terpenting yang memengaruhi tingginya angka kematian kanker ovarium, di mana angka harapan hidup selama 5 tahun pada stadium lanjut adalah 20-30%. Namun, bila ditemukan pada stadium I maka angka harapan hidup selama lima tahun mencapai 90-95%.⁵

Bila dilihat residu tumor setelah dilakukan operasi primer, terdapat 52,4% subjek penelitian dengan residu tumor ≤ 1 cm dan 47,6% subjek penelitian dengan residu tumor > 1 cm. Suatu penelitian prospektif dan multisenter yang melibatkan 226 pasien kanker ovarium tipe epitel menemukan tercapainya residu tumor minimal (≤ 1 cm) sebanyak 87,2%.²⁸

Pada penelitian ini, didapatkan subjek penelitian dengan ekspresi caspase-3 negatif sebesar 52,4%. Sebaliknya, subjek penelitian dengan ekspresi caspase-3 positif sebesar 47,6%. Hasil ini hampir sama dengan hasil penelitian lain, yang memeriksa ekspresi caspase-3 secara imunohistokimia pada 16 kasus tumor ovarium jinak dan 84 kasus kanker ovarium. Ekspresi caspase-3 positif masing-masing sebesar 93,4% pada tumor ovarium jinak dan 48,8% pada kanker ovarium.²⁹ Demikian juga penelitian pada 112 kasus tumor ovarium primer, mendapatkan ekspresi caspase-3 positif pada tumor ovarium ganas sebesar 44,4% secara bermakna lebih rendah dibandingkan dengan ekspresi caspase-3 pada tumor ovarium jinak sebesar 81,8% ($p=0,01$).³⁰ Ekspresi caspase-3 pada kanker ovarium secara konsisten lebih rendah dibandingkan dengan ekspresi caspase-3 pada tumor ovarium jinak dan jaringan ovarium normal.³¹ Pada mekanisme karsinogenesis secara umum, termasuk kanker ovarium, gangguan pada mekanisme apoptosis yang diekspresikan dengan kelainan ekspresi protein-protein yang terlibat pada mekanisme apoptosis, salah satunya caspase-3, berperan pada terganggunya homeostasis sel sehingga terjadi proliferasi sel secara berlebihan.^{8,32}

Pada penelitian ini didapatkan perbedaan yang bermakna secara statistik ekspresi caspase-3 pada berbagai derajat diferensiasi sel ($p=0,017$), stadium ($p<0,001$), dan residu tumor pasca-operasi primer pada kanker ovarium tipe epitel ($p=0,029$). Hasil yang sama ditemukan oleh Duo dan Tong yang

meneliti ekspresi caspase-3 pada 92 pasien kanker ovarium primer dengan imunohistokimia. Mereka menemukan bahwa ekspresi caspase-3 berhubungan dengan derajat diferensiasi sel kanker dan dapat digunakan untuk menentukan prognosis kanker ovarium.³¹ Caspase-3 merupakan caspase *executioner* yang paling penting di antara caspase *executioner* lain seperti caspase-6 dan caspase-7. Dalam aktivitasnya, caspase-3 mengaktifkan banyak substrat dalam nukleus seperti lamin A, actin, gas2, dan α -fodrin yang selanjutnya menyebabkan sel-sel mengerut dan membran sel tidak beraturan. Caspase-3 juga mengaktifkan CAD yang menyebabkan terjadinya fragmentasi DNA.⁸ Aktivitas protein-protein ini selanjutnya menyebabkan perubahan morfologi dan biokimia seperti terlihat pada sel-sel apoptosis, antara lain sel-sel mengerut, kondensasi protein, kromosom DNA mengalami fragmentasi, degradasi inti termasuk protein sitoskeleton, dan disintegrasi sel-sel menjadi apoptosis bodies.^{32,33}

Sel-sel yang mengekspresikan caspase-3 positif menunjukkan mekanisme apoptosis berjalan lebih baik dibandingkan dengan sel-sel yang tidak mengekspresikan caspase-3. Sel-sel yang berproliferasi secara tidak terkendali akibat abnormalitas gen akan jatuh ke mekanisme apoptosis bila proses reparasi tidak berjalan dengan baik. Mekanisme apoptosis yang berjalan baik, yang diekspresikan salah satunya dengan caspase-3, akan mendegradasi sel-sel abnormal sebagai upaya mempertahankan homeostasis, sehingga secara histologis tampak sebagai sel-sel dengan derajat diferensiasi yang baik. Sebaliknya, bila mekanisme apoptosis tidak berjalan dengan baik, yang diekspresikan dengan ekspresi caspase-3 negatif, sel-sel yang sudah membawa abnormalitas gen akan berproliferasi secara tidak terkendali. Pada pemeriksaan histologis akan tampak sebagai sel-sel dengan atipia dan mitosis yang banyak, sebagai cerminan dari diferensiasi sel yang jelek.³⁴

Berkaitan dengan stadium, penelitian-penelitian lain menemukan hubungan yang bermakna antara ekspresi caspase-3 dengan stadium kanker ovarium.^{30,31,35} Sesuai dengan peranan caspase-3 dalam mekanisme apoptosis sebagai *executioner* caspase maka ekspresi caspase-3 positif menunjukkan mekanisme apoptosis berjalan dengan baik sehingga stadium penyakit cenderung lebih dini. Sebaliknya, bila ekspresi caspase-3 negatif, proses apoptosis mengalami gangguan sehingga stadium penyakit cenderung menjadi lebih lanjut. Adanya gangguan pada fungsi protein-protein apoptosis, seperti

caspase-3, akan mengganggu mekanisme homeostasis sehingga sel-sel yang mengandung abnormalitas gen akan terus mengalami proliferasi.³⁴

Pada penelitian ini juga didapatkan adanya perbedaan yang bermakna ekspresi caspase-3 pada residu tumor ≤ 1 cm dan > 1 cm. Sejauh yang penulis ketahui, belum ada penelitian yang mengeksplorasi kaitan faktor biologi caspase-3 dengan residu tumor pada kanker ovarium tipe epitel. Telah diketahui bahwa keberhasilan operasi *debulking* pada kanker ovarium tergantung beberapa faktor seperti teknik operasi, teknik anestesi, kemampuan perawatan pasca-operasi, regimen kemoterapi pasca-operasi, dan pendidikan pasien.³⁶ Selain faktor tersebut, terutama upaya operasi sitoreduksi yang maksimal, faktor biologi tumor juga berperan penting untuk memprediksi residu tumor,³⁷ termasuk salah satu protein yang berperan dalam apoptosis seperti caspase-3.

Salah satu faktor biologi yang berperan penting dalam karsinogenesis kanker ovarium adalah protein-protein yang memegang peranan dalam mekanisme apoptosis, dalam hal ini adalah caspase-3. Caspase-3 adalah caspase *executioner*, caspase hilir dalam kaskade caspase untuk berlanjutnya proses apoptosis. Aktivasi caspase-3 diikuti dengan aktivasi berbagai substrat dalam nukleus yang pada akhirnya menimbulkan perubahan morfologi secara histologis.^{8,32,38} Tidak berfungsinya caspase-3 yang dimanifestasikan dengan ekspresi caspase-3 negatif menyebabkan sel-sel yang mengandung abnormalitas gen dan gagal diperbaiki dengan mekanisme perbaikan gen mengalami proliferasi secara tidak terkendali.^{38,39} Hal ini berkaitan dengan hasil penelitian seperti yang telah diuraikan di atas, di mana ekspresi caspase-3 berbeda secara bermakna dengan derajat diferensiasi sel dan stadium kanker ovarium. Subjek penelitian dengan ekspresi caspase-3 negatif secara bermakna lebih banyak mempunyai derajat diferensiasi sel jelek dan stadium kanker ovarium yang lanjut. Hal ini menunjukkan sel-sel dengan ekspresi caspase-3 negatif mempunyai agresivitas yang tinggi. Semakin jelek derajat diferensiasi sel, semakin lanjut stadium kanker ovarium, sehingga terdapat kecenderungan semakin besar residu tumor yang ditinggalkan setelah operasi *debulking* primer.

KESIMPULAN

Terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik ekspresi caspase-3 pada berbagai derajat diferensiasi sel, stadium penyakit, dan residu tumor pasca-operasi primer pada kanker ovarium tipe epitel. Hasil ini dapat digunakan sebagai data dasar penelitian lebih lanjut peranan caspase-3 terhadap respons terapi dan *survival* pasien kanker ovarium tipe epitel.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ferlay, J., Shin, H.,R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., Parkin, D.,M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer* 2010;127:2893-917.
2. Jemal, A., Bray, F., Center, M.,M., Ferlay, J., Ward, E., Forman, D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69-90.
3. Aziz, M.,F. Gynecological cancer in Indonesia. *J Gynecol Oncol* 2009;20(1-8):8-10.
4. Karyana, K. Profil penderita kanker ovarium di RS Sanglah Denpasar [tesis]. Denpasar: Bag/SMF Obstetri dan Ginekologi FK UNUD/RS Sanglah Denpasar; 2005.
5. The American College of Obstetricians and Gynecologist. The role of the Obstetrician-Gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer. Committee Opinion number 477. March 2011:1-5.
6. Lalwani, N., Prasad, S., Vikram, R., Shanbhoque, A.,K., Huettner, P.,C., Fasih, N. Histologic, molecular, and cytogenetic features of ovarian cancer: implication for diagnostic and treatment. *RadioGraphics* 2011;31:625-46.
7. Diaz-Montes, T.,P., Bristow, R. *Clinical predictors of outcome in epithelial ovarian carcinoma*. Dalam: Levenback, C.,F., Sood, A.,K., Lu, K.,H., Coleman, R.,L., penyunting. Prognostic and predictive factors in gynecologic cancers. United Kingdom: Informa Healthcare; 2007. p.3-11.
8. Rastogi, R.,P., Richa, Sinha, R.,P. Apoptosis: Molecular mechanisms and pathogenicity. *EXCLI Journal* 2009;8:155-81.
9. Le Page, C., Huntsman, D.,G., Provencher, D.,M., Mes-Masson, A-M. Predictive and prognostic biomarkers in epithelial ovarian cancer: recommendation for future studies. *Cancer* 2010; 2: 913-54.
10. Kleinberg, L., Deng, H.,P., Holth, A., dkk. Cleaved caspase-3 and nuclear-kB p65 are prognostic factor in metastatic serous ovarian carcinoma. *Hum Path*; 40(6): 795-806.
11. Vranic, A. Caspase-3 and survivin expression in primary atypical and malignant meningiomas. *ISRN Neuroscience* 2013;2013:1-5.
12. Yang, C., Ionescu-Tiba, V., Burns, K., dkk. The role of the cyclin D1-dependent kinases in ErbB2-mediated breast cancer. *American Journal of Pathology* 2004;164(3):1031-8.

13. Tavassoli, F.A., Devilee, P. *Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. World Health Organization Classification of Tumors. Lyon, France: IARC Press; 2003. p.114.
14. Vang, R., Shih, I.M., Kurman, R.J. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic, and molecular biologic features and diagnostic problems. *Adv Anat Pathol* 2009;16:267-82.
15. Shimizu, Y., Kamoi, S., Amada, S., Akiyama, F., Silverberg, S.G. Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma: testing of a proposed in a series of 461 patients with uniform treatment and follow-up. *Cancer* 1998;82:893-901.
16. Wakabayashi, M.T., Lin, P.S., Hakim, A.A. The role of cytoreductive/debulking surgery in ovarian cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6(8):803-10.
17. Wilailak, S. Epidemiologic report of gynecological cancer in Thailand. *J Gynecol Oncol* 2009;20(2):80-3.
18. Paes, M.,F., Daltoe, R.,D., Madeira, K.,P., dkk. A retrospective analysis of clinicopathological and prognostic characteristics of ovarian tumors in the State of Espirito Santo, Brazil. *Journal of Ovarian Research* 2011;4:14-24.
19. Whittemore, A.S., Harris, R., Itnyre, J. Collaborative ovarian cancer group: characteristics relating to ovarian cancer risk, collaborative analysis of 12 US case-control studies.II.invasive epithelial ovarian cancer in white women. *Am J Epidemiol* 1992;136(10):1212-20.
20. Yancik, R., Ries, L.,G., Yates, J.,W. Ovarian cancer in the elderly: an analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results Program data. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154(3):639-47.
21. Rivas-Corchado, L.,M., Gonzales-Geroniz, M., Hernandez-Herrera, R.,J. Epidemiological profile of ovarian cancer. *Ginecol Obstet Mex* 2011;79(9):558-64.
22. Berek, J.,S., Natarajan, S. *Ovarian and Fallopian Tube Cancer*. Dalam: Berek, J.,S., penyunting. *Berek & Novak's Gynecology*. 14th. Ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2010. p. 1457-548.
23. Pelucchi, C., Galeone, C., Talamini, R., dkk. Lifetime ovulatory cycles and ovarian cancer risk in two Italian case-control studies. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(1):831-7.
24. Scully, R.,E., Young, R., Cimet, P.,B. *Tumor of the ovary, maldeveloped gonad, and broad ligament*. Dalam: Atlas of tumor pathology. 3rd series, fascicle 23. Washington DC: Armed Forces Institute of pathology; 1998. p.51-168.
25. Hoskin, W.,J., Bundy, B., Thigpen, J.,T., Omura, G.,A. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncologic Group study. *Gynecol Oncol* 1992;47(2):159-66.
26. Sorbe, B., Frankendal, B., Veress, B. Importance of histologic grading in the prognosis of epithelial ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1982;59(5):576-82.
27. Zheng, Q.-Q., Wong, P., Hui, R., Yao, A.-M. Prognostic analysis of ovarian cancer patients using the Cox regression model. *Chinese Journal of Cancer* 2009;28(2):170-2.
28. Polterauer, S., Vergote, I., Concin, N., dkk. Prognostic value of residual tumor size in patients with epithelial ovarian cancer FIGO stages IIA-IV: analysis of the OVCAD data. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22(3):380-5.
29. Chen, W., Peng, P. Expression and clinical significance of Xiap and caspase-3 protein in primary epithelial ovarian cancer. *Chinese J of Cell and Mol Immun* 2010; 7: 7-16.
30. Duo, Y., Tong, L., Jing-ming, L. Expression of caspase-3 and its relation with cell apoptosis and proliferation in epithelial ovarian tumor. *Journal of Qilu Oncology* 2004;6:6-20.
31. Duo, Y., Tong, L. Expression of Caspase-3 and Bcl-2 Protein in Epithelial Ovarian Tumor and Relation of The Expression with Cell Apoptosis and Proliferation. *China Journal of Modern Medicine* 2004;8:8-15.
32. Elmore, S. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicologic Pathology* 2007;35:495-516.
33. Porter, A.,G., Janicke, R.,U. Emerging roles of caspase-3 in apoptosis. *Cell Death and Differentiation* 1999;6:99-104.
34. Pollard, T.,D., Earnshaw, W., Schwartz, J.,L. *Programmed cell death*. Dalam: Cell biology. Edisi kedua. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2008. p.833-50.
35. Wei, C., Ping, P. Expression and clinical significance of xiap and caspase-3 protein in primary epithelia ovarian cancer. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology* 2010;7:7-16.
36. Manipalviratn, S., Worasethsin, P., Tiratanachatt, S., Tresukosol, D. Impact of residual tumor on survival of patients with advanced stage common epithelial ovarian cancer at King Chulalongkorn Memorial Hospital from 1995 to 1999. *Thai Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2002;14:269-76.
37. Winter III, W.,E., Maxwell, L., Tian, C., dkk. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncologic Group Study. *J Clin Oncol* 2008;26(1):83-9.
38. Janicke, R.,U., Sprengart, M.,L., Wati, M.,R., Porter, A.,G. Caspase-3 is required for DNA fragmentation and morphological changes associated with apoptosis. *The Journal of Biological Chemistry* 1998;273(16):9357-60.
39. Fan, T.,J., Han, L.,H., Ceng, R.,S., Liang, J. Caspase family proteases and apoptosis. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica* 2005;37(11):719-27.