

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Karsinoma Ovarium

2.1.1 Definisi

Karsinoma ovarium adalah karsinoma yang berasal dari lapisan mesothelial ovarium (lapisan permukaan epitel atau kista ovarium kortikal yang berasal dari invaginasi epitel permukaan) atau dari lapisan tuba falopii (Siwak *et al.*, 2010).

2.1.2 Epidemiologi

Karsinoma ovarium masuk peringkat 5 besar kasus karsinoma di bidang ginekologi negara berkembang sebagai penyebab kematian. Karsinoma ovarium berdasarkan data dari *Chinese Cancer Registry Annual Report* masuk peringkat 10 besar kejadian karsinoma pada wanita dan rangking 9 penyebab kematian pada wanita di Cina pada tahun 2009 (Wang *et al.*, 2014).

Wanita meninggal karena karsinoma ovarium sekitar 14.000 orang dan lebih dari 22.000 pasien baru yang di diagnosis dengan karsinoma ovarium di Amerika Serikat pada tahun 2013 (Haygood *et al.*, 2014). Wanita yang telah di diagnosis karsinoma ovarium 224.747 dan meninggal 140.163 karena karsinoma ovarium di seluruh dunia di tahun 2008. Karsinoma ovarium masuk peringkat ke 8 dari seluruh karsinoma pada wanita dan peringkat ke 7 karsinoma penyebab kematian pada wanita di dunia (Bodnar., 2014).

Karsinoma ovarium sebanyak 10.238 kasus dan meninggal sebanyak 7.075 di Indonesia (Damayanti *et al.*, 2016). Pasien baru dengan diagnosis karsinoma ovarium

yang dirawat di RSUD Dr Soetomo Surabaya mulai tahun 2014, 2015, dan 2016 berjumlah 164, 119, 211 kasus dan angka kematian kasus karsinoma ovarium masih belum diketahui (Mulawardhana *et al.*, 2017).

2.1.3 Etiologi

Karsinoma ovarium masih belum jelas penyebabnya, faktor yang berkaitan dengan timbulnya karsinoma ini disebabkan oleh beberapa faktor yaitu faktor reproduksi, faktor haid, faktor lingkungan dan faktor genetik (Gea *et al.*, 2016). Endometriosis yang dikaitkan dengan karsinoma ovarium pernah dilaporkan dengan berbagai proses mekanismenya (Momenimovahed *et al.*, 2019). Karsinoma ovarium terjadi secara herediter dan mutasi *germline* dengan riwayat keluarga sekitar lebih dari 20%. *Herediter Breast Syndrome and Ovarian Cancer* (HBOCs) sering berkaitan dengan karsinoma ovarium mencapai 80% dari karsinoma ovarium herediter dan dihubungkan dengan mutasi BRCA1 dan BRCA2 (Palmirotta *et al.*, 2017).

2.1.4 Patogenesis karsinoma ovarium

The World Health Organization (WHO) tahun 2014 mengklasifikasi karsinoma ovarium yaitu, *serous carcinoma*, *mucinous carcinoma*, *endometrioid carcinoma*, *clear cell carcinoma* dan tumor sel transitional (Brenner Tumor), ketiga kelompok ini dibagi dalam 3 kategori secara yaitu, *benign*, *borderline*, dan *malignancy*. Karsinoma ovarium yang paling banyak tipe serous, sekitar lebih dari 50% dari karsinoma ovarium. Karsinoma ovarium menjadi 2 tipe yaitu derajat rendah dan derajat tinggi, tipe tersebut berdasarkan dari inti yang atipia dan jumlah mitosis (Smolle *et al.*, 2014).

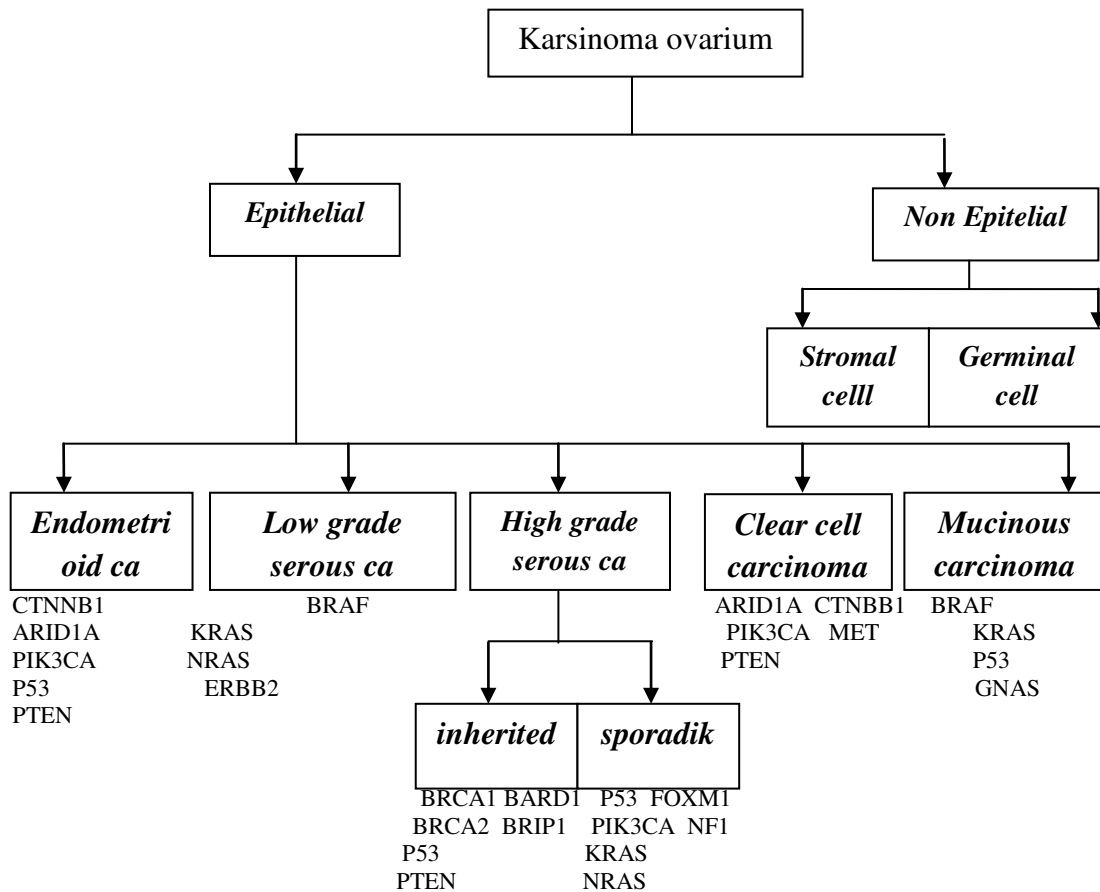
Karsinoma ovarium tipe *serous* sekitar 68-71%, tipe paling banyak dariseluruh jumlah karsinoma ovarium dengan riwayat endometriosis. Karsinoma ovarium tipe musinus sekitar 3% dari karsinoma ovarium dan sering dikenal *intestinal* atau *enteric type*. Karsinoma ovarium tipe endometrioid dan sel jernih sering dihubungkan juga dengan endometriosis. Karsinoma ovarium tipe *clear cell* sekitar 12-13% dan 9-11% tipe endometrioid dari keseluruhan karsinoma ovarium (Rojas *et al.*, 2016).

Karsinoma ovarium dibagi menjadi 2 kategori yaitu, tipe I: *low grade serous, low grade endometrioid, clear cell, mucinous carcinoma, brenner tumor*. Kelompok ini bermutasi pada K-RAS, B-RAF, PTEN, β -catenin, PIK3CA, CDKN2A, mutasi TP53 jarang terjadi pada tumor tipe 1, kecuali pada karsinoma musinus (Rojas *et al.*, 2013). Mutasi pada gen ARID1A, PIK3CA, PTEN dan K-RAS karakteristik dari karsinoma sel jernih. Pada karsinoma endometrioid bermutasi pada ARID1A, β -catenin dan PTEN (Davidson *et al.*, 2015).

High grade serous, high grade endometrioid and undifferentiated carcinoma, malignant mixed mesodermal termasuk dalam karsinoma ovarium tipe II. Semua jenis karsinoma ovarium *high grade* bersifat agresif dan prognosis jelek. Karsinoma tipe II menunjukkan mutasi TP53 yang sangat tinggi, karsinoma tipe ini juga menunjukkan supressor tumor gen-gen karsinoma payudara 1 (BRCA1 dan BRCA2) (Smolle *et al.*, 2013).

High grade serous carcinoma merupakan tipe karsinoma ovarium yang paling banyak, sekitar 68% dari karsinoma ovarium. *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) melaporkan bahwa *high grade serous ovarian carcinoma* merupakan genomik yang

tidak stabil dengan mutasi gen lebih dari 96% dan sebagian mutasi gen BRCA1 Dan BRCA2 sekitar < 5% (Davidson *et al.*, 2015).



Gambar 2.1 Perubahan molekuler pada gen-gen utama berdasarkan sub tipe histologi utama pada karsinoma ovarium (Banerjee *et al.*, 2013).

2.1.5 Low grade serous carcinoma

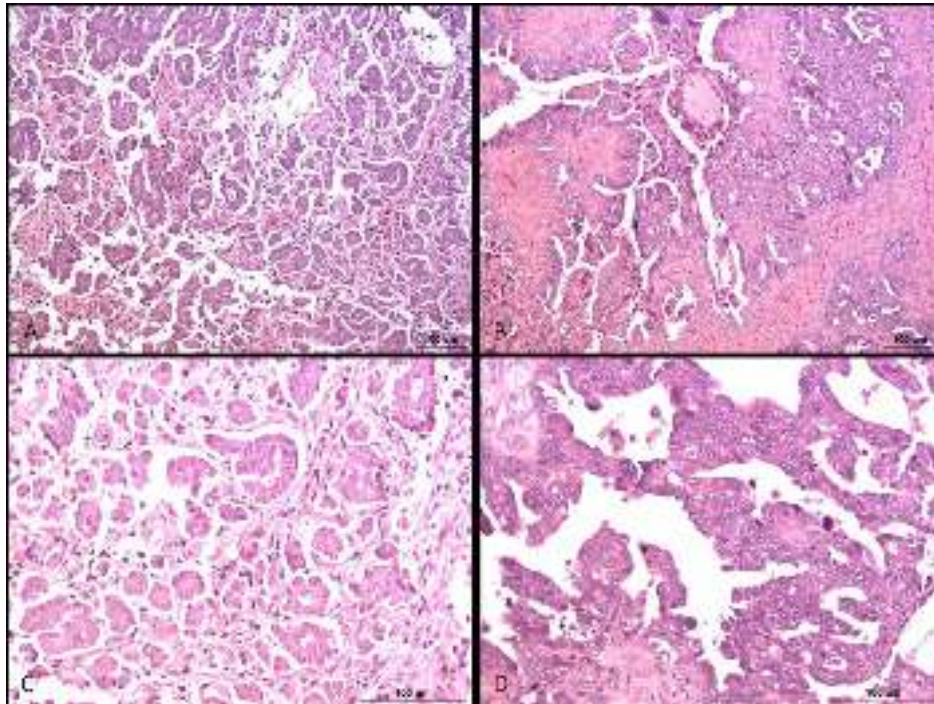
Karsinoma yang invasif yang menunjukkan pola malignan derajat rendah dengan sitologi yang atipia, jumlahnya sekitar 5% dari seluruh jumlah karsinoma ovarium. Makroskopik, sering terjadi bilateral dan menunjukkan gambaran yang papillare. *Low Grade Serous Carcinoma* (LGSC) jarang ditemukan nekrosis

tetapi sering ditemukan kalsifikasi dibandingkan dengan *High Grade Serous Carcinoma* (HGSC). Mikroskopik, menunjukkan pola arsitektur berbentuk mikropapillare yang tidak beraturan, sel-sel tumor infiltrasi kedalam stroma. LGSC terdiri dari sel-sel berukuran kecil, *uniform*, pleomorfik, banyak ditemukan *psammoma bodies* dan jumlah mitosis yang sedikit ($<2-3/10\text{HPF}$) (gambar 2.2 A,C) bila dibandingkan HGSC (Kurman RJ *et al.*,2014). Hialinisasi sering ditemukan di stroma dalam jumlah yang bervariasi dan pasien datang sudah dalam stadium lanjut (Prat, 2012).

2.1.6 *High grade serous carcinoma*

Karsinoma ovarium yang paling banyak dijumpai, sekitar 70% dari seluruh jumlah karsinoma ovarium dan sekitar 80-90% dari seluruh kasus karsinoma ovarium tipe serous dan sekitar 60% terjadi secara bilateral. Pasien dengan HGSC sebagian besar datang sudah stadium lanjut dan sering terjadi pada usia tua (Prat, 2012). Makroskopik, ukurannya besar, permukaan luar normal atau bernodul-nodul yang ukurannya $<1\text{cm}$, sering terjadi bilateral., pada irisan permukaan dalam, massa tumbuh berbentuk papillare atau solid dan kista-kista berisi cairan, massa berwarna putih abu-abu dan tampak perdarahan dan area nekrosis (Kurman *et al.*, 2014).

Mikroskopik, HGSC terdiri dari massa yang solid, berbentuk papillare, kelenjar-kelenjar, kribiform, tampak area nekrosis yang luas. Inti besar, pleomorfik, hiperkromatik, kadang tampak sel *bizarre* yang besar dan sel-sel *multinucleated*. Anak inti prominent, mitosis mudah ditemukan dan bentuknya atipik. Sering ditemukan bentukan *psammoma bodies* yang mencolok (Kurman *et al.*, 2014).



Gambar 2.2 Tipe I/low grade (A, C) and tipe II/high grade (B, D) High grade serous carcinoma ditandai dengan inti atipia dan jumlah mitosis yang tinggi. HE,100x (A, B) dan 200x(C,D) (Smolle *et al.*, 2013).

2.1.7 Mucinous carcinoma

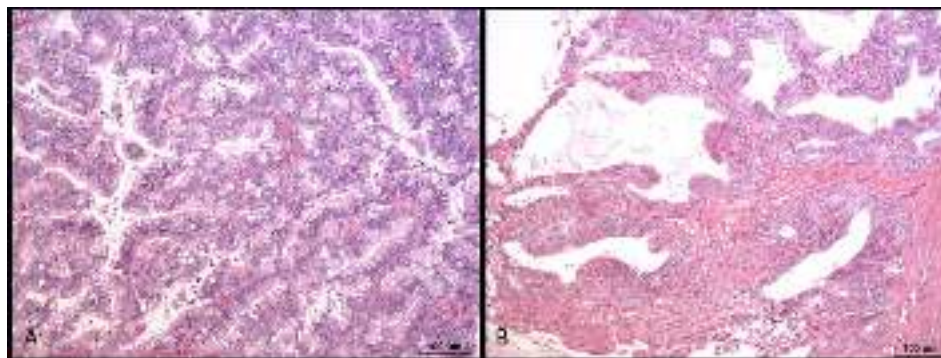
Mucinous carcinoma kejadiannya sekitar 3-4% dari semua kasus karsinoma ovarium primer dan sering terjadi pada wanita rata-rata usia 45 tahun, tumor ini terdiri dari sel tipe *gastrointestinal* (sel goblet) yang mengandung bahan musin intrasitoplasma (Kurman *et al.*, 2014).

Makroskopik, ukuran besar (18-22cm), massa multikistik dengan berbagai ukuran berisi bahan musin dan solid. Mikroskopik, tersusun kelenjar dengan berbagai ukuran, kelenjar dengan pola saling membelakangi (*back to back*). Sel-sel yang tinggi, kolumnar, dan *stratified* dengan sitoplasma yang mengandung musin. Sel tumor invasif kedalam stroma (Genestie *et al.*, 2015).

2.1.8 *Endometrioid carcinoma*

Endometrioid carcinoma ovarian mirip dengan *endometrioid carcinoma uteri*, karsinoma ini kejadiannya sekitar 10% dari semua karsinoma ovarium, sering terjadi pada wanita yang perimenopaus dan ditemukan pada stadium awal (Prat., 2012). *Endometrioid carcinoma* 42% berhubungan dengan endometriosis di ovarium dan 15%-20% muncul bersama-sama dengan karsinoma endometrial, sering terjadi pada wanita usia 58 tahun. Prognosis karsinoma ini lebih baik bila dibandingkan dengan karsinoma serous (kurman *et al.*, 2014).

Makroskopik, *endometrioid carcinoma* mempunyai ukuran yang besar sekitar 15cm., permukaan luar halus, pada potongan tampak massa rapuh atau papillare yang sebagian kistik berisi cairan darah, tampak pula menunjukkan perdarahan dan nekrosis. Mikroskopik, menunjukkan tumor dengan susunan kelenjar saling membelakangi (*back to back*), dapat juga ditemukan pola *villoglandular*, villi dan kelenjar dilapisi oleh sel epitel endometrioid yang berlapis tidak mengandung musinus (Kurman *et al.*, 2014).

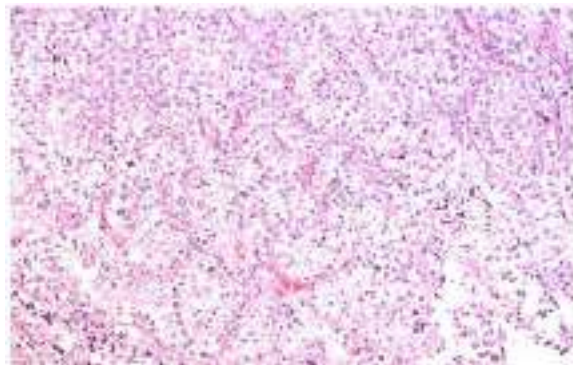


Gambar 2.3 *Mucinous carcinoma ovarian (A), Endometrioid carcinoma ovarian (B)* (Smolle *et al.*, 2013).

2.1.9 *Clear cell carcinoma*

Tumor ganas ini terdiri dari sel hobnail, sel jernih, dan eosinofilik, menunjukkan kombinasi pola solid, papillare, dan tubulokistik. *Clear cell carcinoma* rata-rata terjadi pada pasien usia 55 tahun, sebanyak 50% - 70% tumor ini berasal dari endometriosis di ovarium serta berhubungan dengan *Lynch syndrome* (Kurman *et al.*, 2014). *Clear cell carcinoma* kejadian sekitar 6% dari semua karsinoma ovarium di negara-negara barat dan di Jepang ada sekitar 15%-25%. Prognosis karsinoma ini buruk sama seperti HGSC (Genestie *et al.*, 2015).

Makroskopis, tumor dominan solid dan sifatnya unilateral. Massa berwarna kekuning-kuningan. Mikroskopik tumor tersusun dalam pola papillare dan didapatkan hialin, kadang-kadang pola pertumbuhannya solid, tubulokistik, *glandular*, ukuran sel besar, sitoplasma luas jernih atau eosinofilik. Inti pleomorfik ireguler dan hiperkromatik (Genestie *et al.*, 2015). Mitosis yang ditemukan lebih sedikit bila dibandingkan tipe karsinoma ovarium yang lain (<5/10HPF) (Prat., 2012).

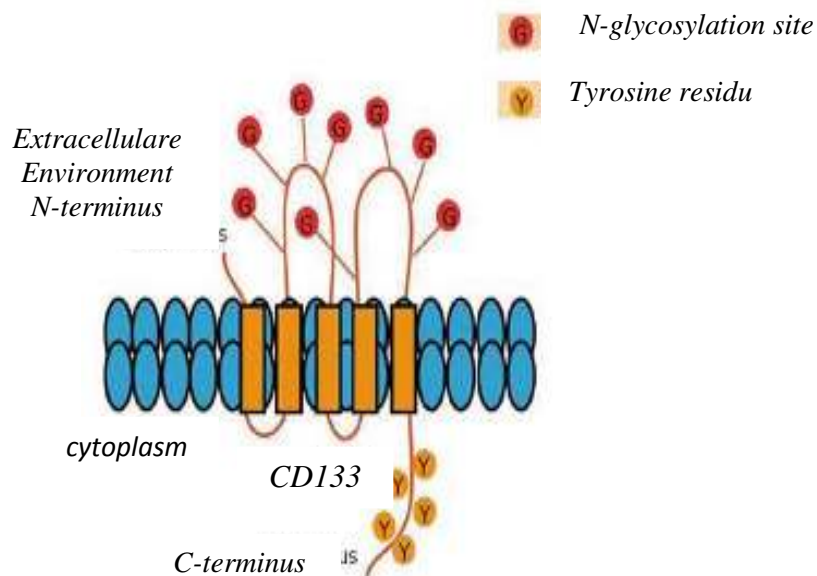


Gambar 2.4 *Clear cell carcinoma*, HE 100x (Smolle *et al.*, 2013).

2.2 Cluster of Differentiation 133 (CD133) dan jalur transduksinya

2.2.1 Definisi

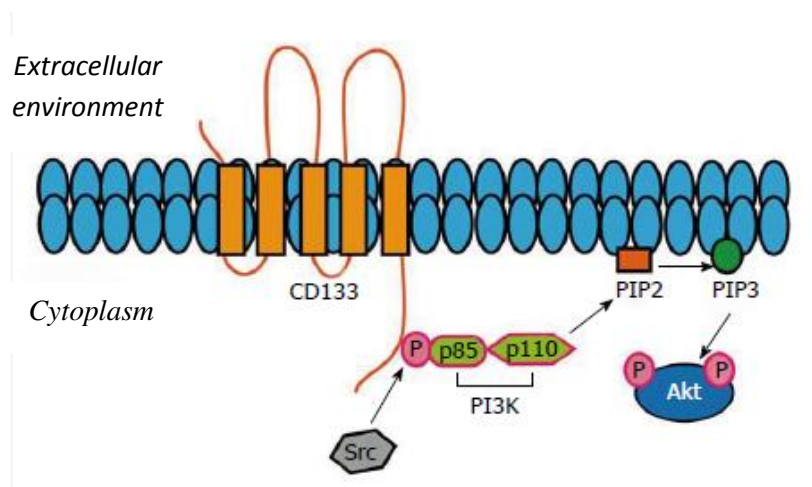
CD133 adalah glikoprotein dengan 5 domain transmembran, dikenal sebagai penanda *hematopoietic stem* dan sel progenitor. Ekspresi CD133 tidak terbatas pada sel punca yang normal tetapi dapat ditemukan dalam tumor padat sebagai penanda *cancer stem cell*. CD133 memiliki 8 tempat glikosilasi dan mengandung domain ekstraselular N-terminal, domain 5 transmembran dan *intracellular cytoplasmic tail* berfungsi sebagai tempat tirosin kinase (Jang *et al.*, 2017).



Gambar 2.5 Skema molekul CD133. CD133 terdiri domain ekstraselular *N-terminal*, *acytoplasmic C-terminus* mengandung residu5 tirosin, 2 sistem kecil kaya sistein;2 *cytoplasmic loops* dan 2 *loops ekstraselular* luas, masing-masing mengandung mengandung 4 urutan untuk *N-linked glycosylation* (Fanali *et al.*, 2014).

CD133 mempunyai peran sebagai *self-renewal*, proliferasi sel differensiasi sel dan pembentukan tumor (Klemba *et al.*, 2018). CD133 juga dikenal sebagai protein

pengikat kolesterol, ikatan CD133 dengan lipid dapat mengatur komposisi lipid pada membran sel, berkaitan dengan perubahan metabolisme karsinoma, sehingga CD133 sebagai molekul kunci pada *membran protrusions* (Gehling *et al.*, 2013). CD133 berfungsi dalam sinyal transduksi pada lokasi yang spesifik di membran plasma. Melalui mekanis yang disebut “*lipid raft*“, Eksosom yang mengandung CD133, masuk kedalam *lipid raft* melalui interaksi lipid-protein. Hipotesis bahwa *membran protrusions* akan mempengaruhi polaritas migrasi sel melalui sel ke sel atau interaksi matriks sel ke ekstraseluler. Tirosin-828 dan tirosin-852 pada *cytoplasmic tail* CD133 terfosforilasi oleh *Src family* kinase. PI3K mengaktifkan jalur AKT melalui interaksi langsung antara p85 dan fosfotirosin-828 dari CD133 yang dihasilkan oleh aktivitas Src kinase. CD133 dapat mengatur *carcinoma stem cells*, termasuk proliferasi sel dan tumorigenesis, melalui aktifitas pensinyalan PI3K-AKT (Jang *et al.*, 2017).

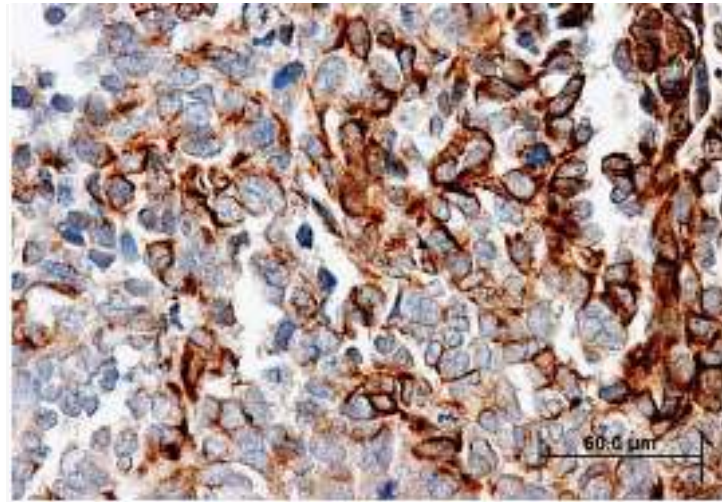


Gambar 2.6 Jalur molekular pada CD133. Fosforilasi tirosin 828 mengikat p85 selanjutnya mengaktifkan jalur PI3K/AKT (Fanali *et al.*, 2014)

2.2.2 Peran CD133 pada karsinoma ovarium

Zhou *et al* melaporkan hasil penelitian bahwa karsinoma ovarium yang mengandung CD133 mempunyai peran dalam penyebaran sel-sel tumor dan metastasis (Zhou *et al.*, 2015). Ekspresi CD133 yang tinggi pada karsinoma ovarium menunjukkan prognosis yang buruk dengan angka harapan hidup yang pendek dan sebagai penanda resistensi obat (Ferrandina *et al.*, 2009). Zhao *et al* melakukan penelitian secara meta-analisis data berdasarkan *grading*, usia, stadium FIGO, metastasis pada kelenjar getah bening dan respon pengobatan melaporkan bahwa ada korelasi antara ekspresi CD133 dan klinikopatologi terhadap karsinoma ovarium, sehingga ekspresi CD133 meningkat, *grading* semakin meningkat dan kondisi semakin memburuk serta didapatkan metastasis. (Zhao *et al.*, 2016).

Zhang *et al* melaporkan penelitian pada 400 sampel karsinoma ovarium dengan pemeriksaan imunohistokimia CD133, metode yang digunakan menilai ekspresi CD133 pada sel tumor karsinoma ovarium derajat tinggi, yaitu *serous carcinoma* dan *endometrioid carcinoma*. Hasil penelitian setelah dilakukan analisis terdapat hubungan pada karsinoma ovarium yang derajat tinggi.



Gambar 2.7 Ekspresi CD133 pada membran sel karsinoma ovarium (Zang *et al.*, 2012)

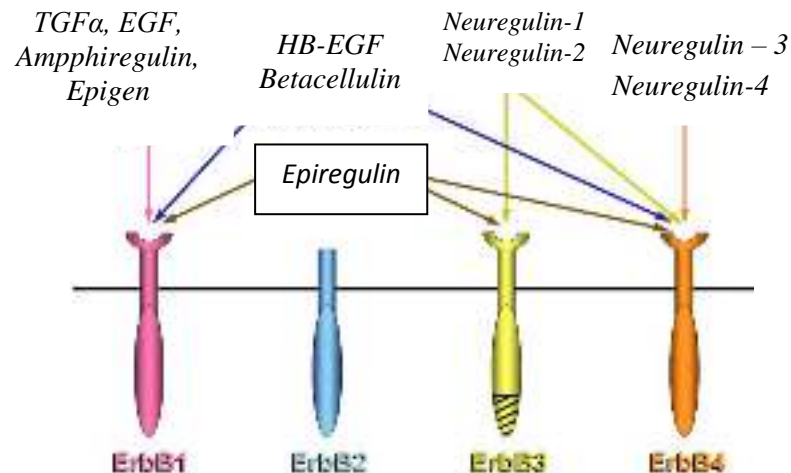
2.3 Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) dan jalur transduksinya

2.3.1 Definisi

Keluarga *Epidermal Growth Factor receptor* (dikenal sebagai HER-1 atau ErbB1) adalah prototipe dari famili EGFR, termasuk juga HER2/ErbB2, HER3/ErbB3, dan HER4/ErbB4 (Siwak *et al.*, 2010). EGFR berperan besar dalam meningkatkan proliferasi sel, differensiasi sel, pertumbuhan sel, migrasi dan menghambat apoptosis. Secara struktur, di ekstraseluler terdiri dari 621 asam amino dan dibagi dalam 4 domain, yaitu domain I, II, III, IV. Domain I dan III fragmen yang kaya akan leusin, yang berperan dalam mengikat ligan. Domain II membentuk homo- dan heterodimer. Domain IV dapat membentuk ikatan disulfida dengan domain II. *Family* EGFR mengandung domain *ligand-binding* ekstraseluler, daerah tunggal *transmembrane-spanning* dan daerah intraseluler mengandung domain kinase yang mengandung residu lisin sebagai tempat utama reseptor ubiquitin.

Domain ekstraseluler pada keluarga EGFR mengandung 4 subdomain, yaitu 2 domain yang mengikat ligan dan dua domain dimerisasi reseptor yang kaya sistein (Wee *et al.*, 2017).

Didalam manusia terdapat lebih 30 ligan yang diidentifikasi dalam keluarga EGFR diantaranya EGF, EGF-like ligands, *Transforming Growth Factor* (TGF)- α , dan *heregulins* (HRGs, juga dikenal sebagai neuregulins) (Siwak *et al.*, 2010). EGFR diaktifkan pada pengikatan ligan, yang menghasilkan perubahan dalam domain ekstraseluler, yang mengarah ke homodimerisasi atau heterodimerisasi dengan anggota lain dari kelompok EGFR (Page *et al.*, 2010).



Gambar 2.8 Famili *receptor* erB dan ligan-ligannya. EGFR (erB-1) dan erB-4 reseptor yang berfungsi mengikat domain ligan di ekstraseluler dan domain protein tirosin kinase sitoplasma, serta dapat berfungsi sebagai homo- dan heterodimer (Clasadonte *et al.*, 2011).

Aktivasi famili EGFR menghasilkan transduksi sinyal EGFR, melalui kaskade intraseluler, seperti *mitogen-activated protein kinase* (MAPKs), dan AKT (juga dikenal sebagai protein kinase B), yang mengakibatkan gangguan respon sel termasuk

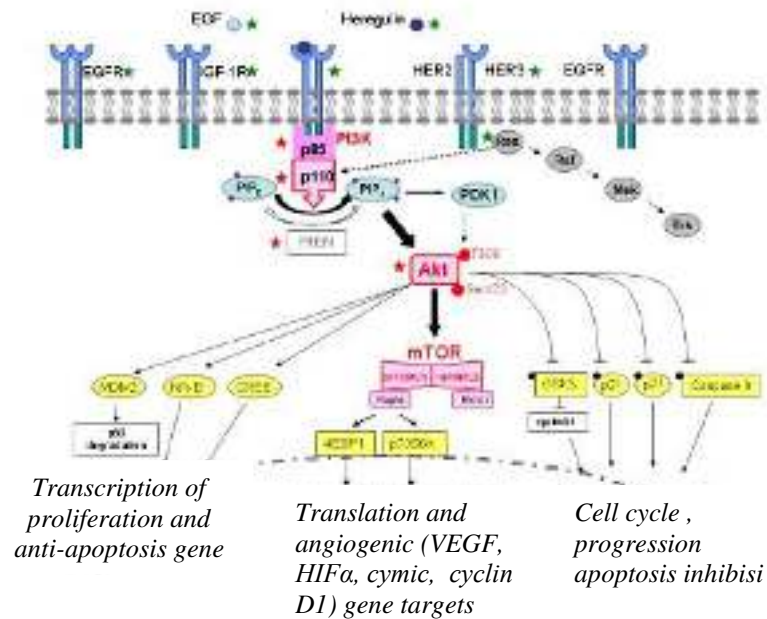
proliferasi, diferensiasi, motilitas sel, dan kelangsungan hidup. Anggota kelompok EGFR juga dapat diaktifkan oleh protein pensinyalan lainnya yang independen dari penambahan ligan EGFR eksogen, termasuk *reseptor tirosin kinase* (RTKs) lainnya, seperti reseptor faktor pertumbuhan insulin-1 (IGF1R) dan reseptor tirosin kinase B (TRKB), serta jenis reseptor lain seperti *reseptor protein-coupled G* (GPCRs), reseptor leptin, dan protein adhesi seperti Ecadherin, dan integrin (Siwak *et al.*, 2010).

Akt adalah faktor utama *downstream* pada pensinyalan EGFR, yang sangat terekspresi pada karsinoma ovarium yang berhubungan agresifitas tumor dan menandakan prognosis yang jelek. Jalur EGFR/Akt terlibat dalam berbagai aspek seperti proliferasi sel, angiogenesis dan metastasis (Smolle *et al.*, 2013).

Jalur *Phosphatidylinositol 3 kinase* (PI3K)-Akt, ERK-MAPK dan PLC- γ 1-PKC yang mengaktifkan EGFR (Wee *et al.*, 2017). Jalur PI3K adalah heterodimer yang mengandung katalitik subunit p110 (PI3KCA dan subunit regulator p85(PIK3R) yang menjadi mediator pengikatan reseptor, mengaktifasi, dan melokalisasi enzim (Cheaib *et al.*, 2015). Jalur sinyal yang kompleks, masuk secara langsung melalui faktor pertumbuhan *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Tumor Growth Factor* (TGF) dan jenis lainnya). *Tyrosine Kinase Receptor* (*Insulin Growth Factor* (IGF-1R), EGFR dan membran reseptor lainnya. Setelah PI3K aktif, kinase merubah substrat *fosfatidylinositol 4,5-bifosfat* (PIP2) menjadi *fosfatidylinositol 3,4,5-triphosphat* (PIP3). Perubahan ini akan mengaktifkan Akt dan PDK1 dan masuk ke dalam membran sel (Dobbin *et al.*, 2013).

Jalur RAS-RAF-MEK-ERK-MAPK, merupakan jalur yang penting dalam respon EGFR. Mutasi KRAS dan BRAF mengaktifkan jalur MAPK/ERK. (Wee *et al.*, 2017). Hormon dan faktor pertumbuhan mengaktifkan sinyal melalui mitogen-activated protein kinase (MAPK) menggunakan 2 *classes* reseptor permukaan, yaitu: *Receptor Tyrosine Kinases* (RTK) dan *G-Protein Coupled Receptors* (GPCR). MAPK terlibat dalam transduksi sinyal dari sitokin, faktor pertumbuhan dan *proto-oncogenes*. Pada karsinoma ovarium, hormon-hormon yang digunakan pada jalur ERK melalui *GPCR*, yaitu Hormon Gonadotropin dan *Gonadotropin-releasing hormones*. Pada awal transduksi sinyal kaskade, mitogen ekstraseluler berikatan dengan reseptor membran, sehingga KRAS mengubah *Guanosin DiPhosphat* (GDP) menjadi *Guanosin TriPhosphat* (GTP) perubahan ini sinyal menjadi aktif (Smolle *et al.*, 2013).

MAPK berperan dalam stimulasi pertumbuhan sel karsinoma ovarium oleh sinyal reseptor membran pada gonadotropin. Gonadotropin adalah kelompok hormon di *Follicle Stimulating Hormone* (FSH), *Luteinizing Hormone* (LH) dan *human Chorionic Gonadotropin* (hCG). Reseptor FSH dan LH sering diekspresikan oleh sel karsinoma ovarium dan berperan dalam transduksi sinyal oleh MAPK (Wee *et al.*, 2017).



Gambar 2.9 Jalur pensinyalan PI3K/AKT/mTOR adalah pusat pengatur metabolisme, harapan hidup dan proliferaatif pada jaringan normal dan karsinoma. (Leary *et al.*, 2013).

EGFR transaktivasi oleh *G protein – coupled receptor* (GPCR) telah terbukti terjadi secara intraseluler, seperti dengan aktivasi Src dari stimulasi GPCR, serta ekstrasel, seperti oleh aktivasi GPCR oleh peptida pelepas gastrin. Ini menginduksi pembentukan kompleks GPCR yang mengandung Src, *Phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K), PDK1, dan *TNF-α converting enzyme* (TACE), menghasilkan aktivasi dan translokasi TACE ke membran yang melepaskan ampiregulin ligan EGFR, menghasilkan suatu aktivasi EGFR berikutnya *Lysophosphatidic acid* (LPA)-GPCR-induced ectodomain shedding dari *pro Heparin Binding-EGF* juga mengaktifkan EGFR. Pensinyalan termediasi LPA yang sangat penting pada kanker ovarium sebagai kelainan pada metabolisme dan fungsi LPA yang kemungkinan berkontribusi

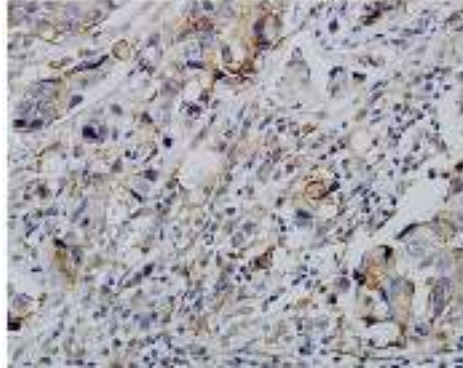
terhadap inisiasi dan perkembangan kanker ovarium. Selain itu, TRKB juga dapat berperan dalam kanker ovarium karena terbukti mengaktivasi dan meningkatkan migrasi dan proliferasi dan menekan anoikis pada sel kanker ovarium manusia (Siwak *et al.*, 2010).

2.3.2 EGFR pada karsinoma ovarium

EGFR adalah reseptor transmembran tirosin kinase yang secara spesifik berikatan dengan *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Transmembrane Growth Factor- α* (TGF- α), yang menyebabkan fosforilase autokinase sehingga jalur *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K/Akt) dan jalur RAS-RAF-*Mitogen-activated protein kinase* (MAPK) aktif. Overekspresi EGFR yang terus menerus akan mentransmisikan sinyal ke sel – sel, sehingga mengganggu regulasi dan siklus differensiasi sel yang normal, sel akan mengalami proliferasi dan berubah menjadi malignan (Zheng *et al.*, 2017). Hudson *et al* melaporkan bahwa rangsangan autokrin dan parakrin pada EGF reseptor oleh ligan meningkatkan pertumbuhan sel tumor ovarium. Ligan EGF dan TGF- α yang dominan pada pasien karsinoma ovarium (Hudson *et al.*, 2009).

Ekspresi EGFR pada *serous carcinoma ovarian* positif kuat sekitar lebih dari 64% yang terekspresi pada sitoplasma tumor derajat tinggi, dan didapatkan korelasi dengan stadium dan differensiasi tumor (Zheng *et al.*, 2017; Gui dan Shen., 2012). Ekspresi EGFR yang tinggi pada karsinoma ovarium berkaitan dengan prognosis yang buruk dan respon terapi yang kurang efektif (Teplinsky dan Muggia., 2015). Wang *et al* melaporkan EGFR yang terekspresi tinggi pada sitoplasma tumor

berkaitan dengan agresifitas tumor dan menjadi penanda prognosis yang buruk pada pasien karsinoma ovarium (Wang *et al.*, 2016).



Gambar 2.10 Ekspresi EGFR pada membran sel tumor karsinoma ovarium (Wang *et al.*, 2016).