

## HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI GALECTIN-3 DENGAN DERAJAT DIFERENSIASI DAN STADIUM FIGO PADA KARSINOMA OVARIUM TIPE SERUS DI RSUP PROF. DR. I. G. N. G. NGOERAH DENPASAR

Harry Mangara Pandapotan Sitorus<sup>1</sup>, Ni Wayan Winarti<sup>2</sup>, I Wayan Juli Sumadi<sup>2</sup>, Ni Putu Ekawati<sup>2</sup>, Putu Erika Paskarani<sup>3</sup>, I Made Muliarta<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Spesialis Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/ RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar, Bali, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/ RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar, Bali, Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/ RS Universitas Udayana, Bali, Indonesia

<sup>4</sup>Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar, Bali, Indonesia  
E-mail: nw.winarti@unud.ac.id

### ABSTRAK

Karsinoma ovarium tipe serus (KOS) merupakan histotipe karsinoma ovarium yang paling sering terjadi. Banyak protein yang diduga terlibat dalam karsinogenesis dan progresi karsinoma ovarium, salah satunya Galectin-3. Protein ini berkontribusi dalam pertumbuhan sel tumor, apoptosis, adhesi, angiogenesis, invasi, migrasi, metastasis, respon sistem imun, kemoresisten, dan inflamasi. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan hubungan ekspresi galectin-3 dengan stadium FIGO dan derajat diferensiasi pasien KOS di RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik menggunakan rancangan potong lintang dengan besar sampel 37. Stadium FIGO dan derajat diferensiasi dinilai dari preparat hematoxyllin-eosin. Ekspresi galectin-3 dinilai dengan metode imunohistokimia. Selanjutnya dilakukan analisis bivariat untuk menilai hubungan ekspresi galectin-3 dengan stadium FIGO dan derajat diferensiasi. Analisis menunjukkan tidak terdapat hubungan signifikan ekspresi galectin-3 dengan stadium FIGO ( $p=0,921$ ), namun terdapat hubungan signifikan dengan derajat diferensiasi ( $p=0,005$ ). Ekspresi galectin-3 tinggi seluruhnya ditemukan pada kasus KOS *high grade* (HG). Pada analisis risiko prevalensi didapatkan ekspresi galectin-3 tinggi memiliki risiko prevalensi 1,545 kali mengalami KOS-HG (IK95% 1,088-2,195). Sebagai simpulan, terdapat hubungan antara ekspresi galectin-3 dengan derajat diferensiasi pada pasien KOS di RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah.

**Kata kunci:** Karsinoma ovarium tipe serus, Galectin-3, stadium FIGO, derajat diferensiasi

### ABSTRACT

Serous carcinoma of ovary (SCO) is the most common histotype of ovarian carcinoma. Many proteins are suspected to be involved in ovarian carcinogenesis and cancer progression, one of which is Galectin-3. This protein contributes to tumor cell growth, apoptosis, adhesion, angiogenesis, invasion, migration, metastasis, immune system response, chemoresistance, and inflammation. This study aims to prove the relationship between galectin-3 expression and FIGO stage and degree of differentiation of SCO patients at Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Hospital. This study was an analytic observational study using a cross-sectional design with a sample size of 37. FIGO stage and degree of differentiation were assessed from hematoxyllin-eosin slides. Galectin-3 expression was assessed by immunohistochemistry method. Bivariate analysis was performed to assess the relationship between galectin-3 expression and FIGO stage and degree of differentiation. The analysis showed that there was no significant relationship between galectin-3 expression and FIGO stage ( $p=0.921$ ), but there was a significant relationship with the degree of differentiation ( $p=0.005$ ). High galectin-3 expression was all found in high grade SCO cases. In the prevalence risk analysis, it was found that high galectin-3 expression had a prevalence risk of 1.545 times experiencing high grade SCO (95% CI 1.088-2.195). In conclusion, there is a relationship between

galectin-3 expression and the degree of differentiation in SCO patients at Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Hospital.

**Keywords: Serous carcinoma of ovary, Galectin-3, FIGO stage, degree of differentiation**

## 1. PENDAHULUAN

Kanker ovarium merupakan tumor pada organ ginekologi dengan mortalitas yang tinggi. Tingginya angka mortalitas tersebut disebabkan oleh sifat sel kanker ovarium yang agresif dan keterlambatan diagnosis pada tahap awal penyakit. Hal ini berimplikasi pada menurunnya angka harapan hidup penderita kanker ovarium, sehingga diperlukan upaya pencegahan, deteksi dini, penelitian dan pengobatan di bidang kanker, khususnya pada kanker ovarium.

Berdasarkan data Globocan 2020, insiden kanker ovarium di dunia mencapai 1,6% dari keseluruhan kasus kanker, dan kematian akibat kanker ovarium mencapai 2,1% dari keseluruhan kasus kanker.<sup>12</sup> Di Indonesia, kanker ovarium tergolong ke dalam 5 kasus kanker paling sering dialami perempuan, dimana kanker serviks menempati urutan kedua sebesar 17,2%.<sup>3</sup> Berdasarkan profil pasien kanker ovarium di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah Denpasar (saat ini bernama RSUP Prof. Dr. I. G. N. G. Ngoerah Denpasar) periode Juli 2013-2014 diketahui kasus keganasan ovarium terbanyak yaitu karsinoma epitelial ovarium (87,67%) dengan tipe tersering yaitu tipe serus (24,66%). Karsinoma ovarium tipe serus (KOS) memiliki kecenderungan terdiagnosis pada stadium lanjut dengan *grade* tinggi disebabkan keganasan tipe ini memiliki progresivitas yang lebih agresif.<sup>4</sup>

Galectin-3 merupakan salah satu faktor yang berperan dalam progresi kanker diantaranya pertumbuhan sel tumor, apoptosis, adhesi, angiogenesis, invasi, migrasi, metastasis, respon sistem imun, kemoresisten, dan inflamasi.<sup>5,6</sup> Pada kanker ovarium, galectin-3 diketahui mampu meningkatkan resistensi obat dan menurunkan survival rate pasien.<sup>7</sup>

Terdapat beberapa studi yang menilai hubungan ekspresi galectin-3 dengan derajat diferensiasi dan stadium FIGO pada kanker ovarium, termasuk dengan KOS. Pada studi terdahulu, ekspresi galectin-3 berhubungan signifikan dengan *grade*, stadium FIGO, resistensi platinum, dan rekurensi pada KOS. Ekspresi galectin-3 berhubungan dengan prognosis buruk pada KOS.<sup>8</sup> Demikian pada karsinoma sel skuamosa serviks uteri terdapat hubungan ekspresi galectin-3 dengan stadium FIGO.<sup>9</sup> Namun sebaliknya, pada studi lain menyatakan galectin-3 tidak berhubungan dengan *grade* maupun stadium FIGO pada KOS, akan tetapi berhubungan signifikan dengan *outcome* yang buruk.<sup>10</sup> Demikian studi mengenai galectin-3 pada *KOS-high grade* (KOS-HG) yang menyatakan tidak adanya hubungan galectin-3 dengan berbagai parameter klinis, termasuk stadium FIGO, rekurensi penyakit, dan kematian.<sup>11</sup>

Berdasarkan uraian tersebut, serta adanya hasil yang tidak konsisten antara satu studi dengan studi lainnya, maka diperlukan penelitian lebih banyak terkait dengan peran galectin-3 dalam KOS. Pada penelitian ini akan difokuskan pada hubungan ekspresi galectin-3 terhadap derajat diferensiasi dan stadium FIGO pada KOS di RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar.

## 1. KARSINOMA OVARIUM TIPE SERUS (KOS): MORFOLOGI, STADIUM FIGO, DAN DERAJAT DIFERENSIASI

*Malignant serous tumours* ovarium terdiri dari Karsinoma Ovarium Serus-Low Grade (KOS-LG) dan

Karsinoma Ovarium Serus-High Grade (KOS-HG). KOS-LG merupakan neoplasma serus invasif dengan gambaran *low-grade malignant* (dengan arsitektur yang khas, atipia inti *low-grade*, dan invasi destruktif).<sup>12,13</sup> Secara makroskopis, KOS-LG umumnya bilateral, dengan pola pertumbuhan papiler, *solid*, maupun *solid-cystic*. Pada permukaan potongan cenderung berpasir disebabkan adanya kalsifikasi.<sup>13</sup> Secara mikroskopis, KOS-LG umumnya menunjukkan pola yang bervariasi yaitu *small nests*, *glands*, *papillae* ataupun *micropapillae*, dan *inverted macropapillae*, dengan atipia inti ringan sampai sedang (dengan variasi <3 kali lipat dari ukuran inti), terkadang dengan anak inti di tengah. Gambaran mitosis umumnya dijumpai dengan 1-2 mitosis/mm<sup>2</sup> (3-5 mitosis/10 lapangan pandang besar (LPB)). *Psammoma bodies* umumnya ditemukan. Nekrosis jarang ditemukan. Tumor ini sering dihubungkan dengan *serous borderline tumours* yang sudah ada.<sup>12</sup>

KOS-HG merupakan neoplasma epitel malignan dengan *serous (tubal-type) differentiation* dengan pola pertumbuhan papiler, *solid*, dan/atau *glandular* disertai atipia inti yang sedang hingga berat.<sup>13,14</sup> Secara makroskopis, KOS-HG umumnya bilateral, dengan ukuran besar dan eksofitik dengan pola pertumbuhan *solid* dan papiler serta berisi cairan kista (*solid-cystic > solid mass*), berwarna coklat hingga putih, disertai perdarahan dan nekrosis dengan/tanpa kista dengan *papillary excrescences*. Umumnya disertai keterlibatan ekstraovarium yang luas.<sup>13,14</sup> Secara mikroskopis menunjukkan struktur *solid*, *hierarchical branching of papillae with cellular tufting and budding*, *labyrinthine*, *glandular*, ataupun *cribriform*, dengan inti besar dan sangat atipikal (variabilitas ukuran inti > 3 kali lipat) dengan aktivitas mitosis yang tinggi (>5 mitosis/mm<sup>2</sup> (> 12 mitosis / 10 LPB)), sering dengan bentuk mitosis atipikal. Nekrosis dan *multinucleated cells* sering ditemukan.<sup>14</sup>

Stadium FIGO didasarkan pada stadium bedah (stadium TNM didasarkan pada klasifikasi klinis dan/atau patologis),<sup>15</sup> terdiri dari stadium I, II, III dan IV. Stadium I dan II dikelompokkan sebagai stadium dini. Stadium III dan IV dikelompokkan sebagai stadium lanjut.<sup>16,17</sup>

## 2. GALECTIN-3

Galectin-3 didefinisikan sebagai  $\beta$ -galactoside-binding protein, yang merupakan keluarga lektin endogen, yang terlibat dalam pertumbuhan sel tumor, anti-apoptosis, adhesi, angiogenesis, invasi, migrasi, metastasis, respon sistem imun, kemoresisten, dan inflamasi, sehingga memainkan peran penting dalam perkembangan dan progresivitas kanker ovarium.<sup>5,6</sup>

Ikatan galectin-3 dengan integrin  $\alpha\beta 3$  pada sel endothelial menginduksi agregasi *integrin clusters* dan aktivasi berbagai jalur sinyal. Dengan demikian, galectin-3 memicu aktivitas angiogenesis dari *vascular endothelial growth factor (VEGF)* dan *basic fibroblast growth factor*

(*bFGF*), serta mempromosikan *focal adhesion kinase phosphorylation*.<sup>18,19</sup>

Sebagai regulator penting *Wnt/β-catenin signaling pathway*, galectin-3 juga dapat mengaktifasi *epithelial-mesenchymal transition* (EMT) sel tumor berkenaan dengan invasi dan metastasis kanker.<sup>6</sup> EMT merupakan kondisi dimana sel normal kehilangan gambaran sel epitelnya dan kehilangan sifat adhesinya dan memperoleh karakteristik mesenkimal, yang memungkinkan sel epitel untuk bermigrasi ke lingkungan yang baru serta memungkinkan sel tumor untuk mencapai kemampuan invasi dan metastasis.<sup>20</sup>

Fungsi definitif dari galectin-3 pada berbagai neoplasma ganas pada manusia masih inkonsisten. Pada studi meta-analisis oleh Wang *et al.* (2018) menyatakan bahwa peningkatan ekspresi galectin-3 berhubungan signifikan dengan penurunan *overall survival* atau *disease free survival/ recurrence free survival/ progression free survival* (DFS/RFS/PFS) pada semua pasien *solid tumors*.<sup>6</sup> Pada analisis tipe subgrup, diketahui ekspresi galectin-3 tinggi berhubungan dengan penurunan *overall survival* pada kanker ovarium. Dengan demikian, galectin-3 dapat diindikasikan sebagai *biomarker* dan target terapi pada kanker ovarium.

### 3. BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan *cross-sectional study* (potong lintang). Sampel penelitian adalah pasien KOS yang bahan operasinya (biopsi/reseksi) diperiksa secara histopatologi di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Prof. Dr. I. G. N. G. Ngoerah Denpasar periode 1 Januari 2017 hingga 31 Desember 2022 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang ditetapkan peneliti. Kriteria inklusi meliputi sediaan histopatologi dari bahan biopsi dan reseksi dengan diagnosis karsinoma ovarium tipe serus (KOS). Kriteria eksklusi meliputi kasus KOS dengan riwayat terapi neo-adjuvant berupa kemoterapi maupun radioterapi yang tercatat dalam rekam medis, blok parafin yang tidak dapat dilakukan pemeriksaan imunohistokimia (blok parafin yang rusak atau berjamur, serta blok parafin yang tidak mengandung jaringan tumor). Kriteria *drop out* meliputi kasus KOS dengan hasil pemeriksaan imunohistokimia yang tidak dapat diinterpretasikan karena mengalami kendala teknis pewarnaan.

Data klinis, histopatologi dan radiologis diperoleh dari data Sistem Informasi Manajemen Rumah Sakit (SIMARS) RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar. Penilaian derajat diferensiasi dengan reevaluasi preparat Hematoksin-Eosin oleh peneliti dan dua orang Dokter Spesialis Patologi Anatomi menggunakan mikroskop cahaya binokuler Leica DM 750. Berdasarkan *World Health Organization* (WHO), KOS dibagi menjadi Karsinoma Ovarium Tipe Serus *Low Grade* (KOS-LG) dan Karsinoma Ovarium Tipe Serus *High Grade* (KOS-HG)<sup>12,14</sup>.

Ekspresi galectin-3 adalah penilaian ekspresi protein galectin-3 dengan pemeriksaan imunohistokimia dengan menggunakan antibodi primer anti-galectin-3 *mouse monoclonal antibody, clone 9C4* dari *CellMarque* yang diamati pada sel tumor karsinoma ovarium tipe serus.

Pengamatan menggunakan mikroskop cahaya binokuler Leica DM 750 dengan pembesaran 40 kali untuk menilai intensitas pulasan dan pembesaran 100 dan 400 kali untuk menilai lokasi pulasan. Penilaian ekspresi galectin-3 dikatakan positif apabila terpulsa pada sitoplasma dan inti sel tumor (*yellow-brown granules*). Intensitas pewarnaan pada penelitian ini dinilai dengan membandingkannya terhadap intensitas pewarnaan pada kontrol positif, yang kemudian diberi skor secara semi kuantitatif. Intensitas pewarnaan diberikan nilai: (0) tanpa pewarnaan; (1+) pewarnaan lemah; (2+) pewarnaan sedang; dan (3+) pewarnaan kuat.

Tingkat ekspresi ditentukan dengan *Histo-score* (*H-score*) untuk menetapkan skor dari setiap kasus berdasarkan persentase sel yang terpulsa dan intensitas pewarnaan yang terpulsa. Perhitungan *H-score* dihitung menggunakan rumus berikut:<sup>21</sup> (% sel tumor dengan intensitas lemah x 1) + (% sel tumor dengan intensitas sedang x 2) + (% sel dengan intensitas kuat x 3). Dari perhitungan tersebut diperoleh *H-score* dengan rentang nilai 0-300. Pulasan pada *papillary thyroid carcinoma* digunakan sebagai kontrol positif untuk setiap spesimen.

Nilai *mean* atau median *H-score* dipilih untuk membagi pasien ke dalam kelompok ekspresi galectin-3 tinggi atau rendah. Nilai *mean* digunakan jika data berdistribusi normal sedangkan nilai median digunakan jika data tidak berdistribusi normal. Ekspresi dikatakan tinggi bila *H-score* ≥ nilai *mean* atau median dan rendah bila *H-score* < nilai *mean* atau median.

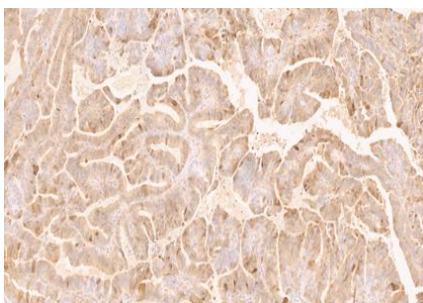
Pemeriksaan imunohistokimia galectin-3 dikerjakan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar. Interpretasi dilakukan oleh peneliti dan 2 orang Dokter Spesialis Patologi Anatomi tanpa mengetahui data klinikopatologi subyek penelitian. Pada sampel yang menunjukkan penilaian diskordan interobserver, dilakukan diskusi dan penilaian bersama untuk memperoleh kesepakatan hasil.

Analisis statistik deskriptif meliputi gambaran karakteristik subyek penelitian, yaitu usia, ukuran tumor, ekstensi ekstraovarium, stadium FIGO, dan derajat diferensiasi. Uji komparatif numerik tidak berpasangan *H-score* pada kelompok stadium FIGO (dini dan lanjut) dan kelompok derajat diferensiasi (*low grade* dan *high grade*). Uji t tidak berpasangan digunakan jika *H-score* ekspresi galectin 3 berdistribusi normal dan uji *mann-whitney* digunakan jika *H-score* ekspresi galectin 3 berdistribusi tidak normal. Uji *chi-square* dan uji *Fischer-exact* dengan tabulasi silang 2x2 untuk menilai hubungan ekspresi galectin 3 (tinggi dan rendah) dengan stadium FIGO dan derajat diferensiasi serta untuk menilai hubungan derajat diferensiasi dengan stadium FIGO.

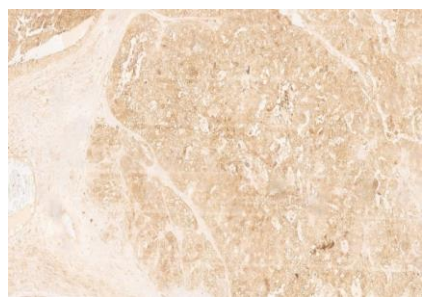
Penarikan simpulan berdasarkan *Confidence Interval* (CI) 95% dan nilai probabilitas (p) pada batas alpha (α) 0,05. Keseluruhan analisis data di atas menggunakan bantuan alat statistik *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 25.0 for windows dan ditampilkan dalam bentuk tabel, grafik, dan narasi.



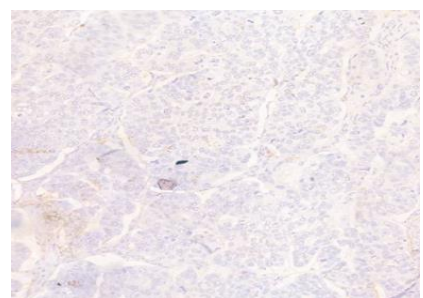
**Gambar 1.** Ekspresi galectin-3 dengan intensitas kuat (+3) pada KOS (Imunohistokimia galectin-3, 100x)



**Gambar 2.** Ekspresi galectin-3 intensitas sedang (+2) pada KOS (Imunohistokimia galectin-3, 100x)



**Gambar 3.** Ekspresi galectin-3 intensitas lemah (+1) pada KOS (Imunohistokimia galectin-3, 100x)



**Gambar 4.** Galectin-3 yang tidak terekspresi (0) pada KOS (Imunohistokimia galectin-3, 100x)

#### 4. HASIL

Gambaran karakteristik subyek penelitian didapatkan rerata usia  $50,7 \pm 9,74$  tahun dengan rentang usia 25 tahun sampai 65 tahun, dengan rerata ukuran tumor  $8,86 \pm 4,64$  cm. Jumlah kasus berdasarkan parameter usia, ukuran tumor, ekstensi ekstraovarium, stadium FIGO, dan derajat diferensiasi ditunjukkan pada Tabel 1. Pada Gambar 1, 2, 3, dan 4 berikut menampilkan gambaran ekspresi galectin-3, meliputi tidak terekspresi hingga ekspresi dengan intensitas lemah, sedang, dan kuat.

**Tabel 1.** Karakteristik klinikopatologi subyek penelitian

Variabel		
Stadium FIGO	Lanjut	16 (43,2%)
	Dini	21 (56,8%)
Derajat diferensiasi	KOS-HG	31 (83,8%)
	KOS-LG	6 (16,2%)
Ekstensi ekstraovarium	Ya	19 (51,4%)
	Tidak	18 (48,6%)
Usia	$50,7 \pm 9,74$ tahun	
Ukuran tumor	$8,86 \pm 4,64$ cm	

Tabel 2 menunjukkan kategori ekspresi galectin-3 yang dikelompokkan berdasarkan ekspresi galectin-3 tinggi dan rendah yang didasarkan pada nilai *cut off* median dikarenakan distribusi data yang tidak normal. Median ekspresi galectin-3 adalah 240. *H-score*  $\geq 240$  tergolong dalam ekspresi galectin-3 tinggi dan *H-score*  $< 240$  tergolong dalam ekspresi galectin-3 rendah.

**Tabel 2.** Frekuensi *H-score* ekspresi galectin-3

<i>H-score</i>	Karsinoma Ovarium Tipe Serus (KOS)
$< 240$	17 (45,9%)
$\geq 240$	20 (54,1%)

*H-score* minimum = 125;

*H-score* maksimum = 290

Tabel 3 menunjukkan data analisis *chi-square* ekspresi galectin-3 dengan stadium FIGO pada KOS. Tidak terdapat perbedaan signifikan ekspresi galectin-3 dengan stadium FIGO pada KOS ( $p=0,921$ ).

**Tabel 3.** Analisis *Chi-square* ekspresi galectin-3 dengan stadium FIGO

Variabel	Stadium FIGO		RP	IK 95%	p
	Lanjut	Dini			
Ekspresi galectin-3					
Tinggi	8 (40,0%)	12 (60,0%)	0,850	0,407-	0,921
Rendah	8 (47,1%)	9 (52,9%)	1,775		

Nilai batas kemaknaan pada  $p < 0,05$

RP : Risiko Prevalensi

IK 95% : interval kepercayaan 95%

Analisis ekspresi galectin-3 dengan derajat diferensiasi dapat dilihat pada Tabel 4. Pada KOS dengan ekspresi galectin-3 tinggi, sebanyak 100% merupakan KOS-HG. Pada KOS dengan ekspresi galectin-3 rendah, sebagian besar 64,7% merupakan KOS-HG dan 35,3% merupakan KOS-LG. Terdapat perbedaan signifikan ekspresi galectin-3 dengan derajat diferensiasi pada KOS ( $p=0,005$ ). Pada analisis risiko prevalensi mendapatkan hasil ekspresi galectin-3 tinggi memiliki risiko prevalensi 1,545 kali lebih mengalami KOS-HG dibandingkan ekspresi galectin-3 rendah (IK95% 1,088-2,195).

**Tabel 4.** Analisis *Fischer-exact* ekspresi galectin-3 dengan derajat diferensiasi

Variabel	Derajat diferensiasi		RP	IK 95%	p
	KOS-HG	KOS-LG			
Ekspresi galectin-3					
Tinggi	20 (100%)	0 (0%)	1,545	1,088- 2,195	0,005
Rendah	11 (64,7%)	6 (35,3%)			

Nilai batas kemaknaan pada  $p < 0,05$

RP : Risiko Prevalensi

IK 95% : interval kepercayaan 95%

## 5. PEMBAHASAN

Kanker ovarium tipe serus (KOS) merupakan tipe kanker ovarium yang paling umum dimana kanker ovarium merupakan kanker ginekologi dengan prognosis yang buruk.<sup>8</sup> Beberapa hal yang menyebabkan prognosis buruk pada kanker ovarium diantaranya karakteristik metastasis jauh dan infiltrasi sekitarnya, serta kurangnya metode diagnostik yang efektif, maupun keterlambatan diagnosis sehingga pasien umumnya terdiagnosis pada tahap lanjut.<sup>22,23</sup> Karsinoma ovarium tipe serus (KOS) memiliki kecenderungan terdiagnosis pada stadium lanjut dengan grade tinggi disebabkan keganasan tipe ini memiliki progresivitas yang lebih agresif.<sup>4</sup>

Galectin-3 terlibat dalam pertumbuhan sel tumor, anti-apoptosis, adhesi, angiogenesis, invasi, migrasi, metastasis, respon sistem imun, kemoresisten, dan inflamasi, sehingga memainkan peran penting dalam perkembangan dan progresivitas kanker ovarium.<sup>5,6</sup> Peningkatan ekspresi galectin-3 juga dapat memprediksi *outcome* yang lebih buruk dan ekspresi galectin-3 berkorelasi positif dengan kedalaman invasi, invasi vaskular, metastasis kelenjar getah bening, metastasis jauh, dan stadium TNM pada tipe kanker yang bervariasi.<sup>6</sup> Pada studi Duque *dkk.* (2020) pada neoplasma kanker ovarium diketahui bahwa galectin-3 diekspresikan kuat pada epitel tumor non-benigna. Ekspresi galectin-3 secara signifikan lebih tinggi pada kelompok non-benigna dibandingkan kelompok benigna. Hal ini dikaitkan dengan keterlibatan galectin-3 terhadap karsinogenesis ovarium, dan melalui aktivasi tumor suppressor berdampak pada anti-apoptosis maupun aktivasi onkogen.<sup>22</sup>

Peningkatan ekspresi galectin-3 juga berdampak terhadap peningkatan konsentrasi Bcl-2 dimana aktivasinya mencegah ekspresi Cyt C dan menghambat apoptosis. Selain itu, efek galectin-3 terhadap annexin VII yang merupakan protein yang berikatan dengan ion kalsium dan fosfolipid, menyebabkan terjadinya inhibisi dari pelepasan Cyt C dari mitokondria melalui transpor galectin-3 inti ke dalam regio mitokondria perinuklear. Disamping itu, mekanisme lainnya yang menghambat apoptosis yaitu adanya ikatan galectin-3 sitoplasmik dengan reseptor CD95/Fas, sehingga menghambat aktivitas caspase-8 dan kaskade pro-apoptosis. Protein ini juga berikatan dengan K-Ras yang teraktivasi, mengaktifasi *anti-apoptotic survival pathway K-Ras/phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt* dan K-Ras/Raf-1/MEK, dan hal ini berdampak terhadap kejadian kemoresisten.<sup>18,24</sup>

Galectin-3 menyebabkan aktivasi abnormal *NF-kappa B signaling (NF-κB) pathway* yang berdampak pada proses

perkembangan karsinoma epitelial ovarium, namun peranan galectin-3 dan *NF-κB signaling pathway* masih belum jelas.<sup>23</sup>

Selain *NF-κB signaling pathway*, galectin-3 juga mampu memediasi aktivasi abnormal *Wnt/β-catenin signaling pathway* pada KOS. Galectin-3 dapat menyebabkan akumulasi β-catenin pada sitoplasma dan nukleus, yang kemudian mengaktifkan *Wnt/β-catenin signaling pathway* dan upregulasi molekul hilirnya (c-myc dan cyclin D1). Sehubungan dengan aktivitas transkripsi c-myc yang meluas dan berbagai peran onkogeniknya, galectin-3 dapat berkontribusi pada proliferasi, transformasi, invasi, dan metastasis tumor. Selain itu, perubahan cyclin D1 menginduksi transisi fase sel tumor G1/S, mendorong proliferasi, dan melemahkan apoptosis sel. Kehilangan kontrol transisi fase G1/S merupakan langkah kunci dari kanker.<sup>8</sup>

Pada penelitian ini sebagian besar (60,0%) kelompok KOS dengan ekspresi galectin-3 tinggi dan sebagian besar (52,9%) kelompok KOS dengan ekspresi galectin-3 rendah merupakan stadium FIGO dini. Tidak terdapat hubungan signifikan variabel stadium FIGO dengan ekspresi galectin-3 pada KOS ( $p=0,921$ ). Demikian dengan studi Brustmann. (2008), ekspresi galectin-3 tidak berhubungan dengan stadium FIGO pada KOS, akan tetapi berhubungan signifikan dengan *outcome* yang buruk.<sup>10</sup> Pada studi Labrie *dkk.* pada KOS-HG dengan pemeriksaan immunofluoresensi dinyatakan bahwa tidak terdapat hubungan signifikan antara galectin-3 epitelial dan galectin-3 stroma dengan berbagai parameter klinis, termasuk stadium FIGO, rekurensi penyakit, dan kematian.<sup>11</sup> Namun sebaliknya studi Liu *dkk.* menyatakan bahwa stadium FIGO berhubungan dengan ekspresi galectin-3 pada KOS.<sup>8</sup> Demikian studi Kang *dkk.* dimana ekspresi galectin-3 lebih tinggi pada kanker ovarium stadium lanjut dibandingkan dengan stadium dini. Hal ini menunjukkan galectin-3 mendukung kemampuan sel kanker untuk diferensiasi dan berproliferasi.<sup>7</sup>

Karsinoma ovarium tipe serus (KOS) dibagi menjadi KOS-HG dan KOS-LG berdasarkan atipia inti dan tingkat mitosisnya.<sup>25</sup> Pada penelitian ini seluruh (100%) kelompok KOS dengan ekspresi galectin-3 tinggi dan sebagian besar (64,7%) kelompok KOS dengan ekspresi galectin-3 rendah merupakan KOS-HG. Terdapat perbedaan signifikan variabel derajat diferensiasi dengan ekspresi galectin-3 pada KOS ( $p=0,005$ ). Demikian studi Liu *dkk.* menyatakan bahwa ekspresi galectin-3 berhubungan signifikan dengan derajat diferensiasi pada KOS.<sup>8</sup> Studi Luk *dkk.* menyatakan ekspresi galectin 3 dan p65 berkorelasi dengan derajat diferensiasi pada *epithelial ovarian carcinoma*.<sup>23</sup> Sebaliknya studi Brustmann. (2008) menyatakan ekspresi galectin-3 tidak berhubungan dengan derajat diferensiasi pada KOS.<sup>10</sup> Diperkirakan KOS-LG mencapai 5% dari keseluruhan kasus karsinoma ovarium tipe serus, sedangkan KOS-HG merupakan subtype karsinoma epitelial ovarium yang paling sering ditemukan.<sup>13</sup> Secara umum, KOS-LG menunjukkan gambaran yang berbeda dengan KOS-HG terkait usia pada saat diagnosis, pola pertumbuhan tumor, dan respons kemoterapi.<sup>25</sup>

Beberapa studi yang menghubungkan ekspresi galectin-3 dengan gambaran klinikopatologi pada organ lain. Studi Wijaya *dkk.* dinyatakan bahwa terdapat hubungan antara ekspresi galectin-3 dengan stadium FIGO pada pasien karsinoma sel skuamosa serviks dimana pasien dengan galectin-3 positif memiliki risiko lebih besar menjadi stadium lanjut.<sup>9</sup> Studi Li *dkk.* pada kanker serviks menyatakan bahwa ekspresi galectin-3 berhubungan dengan metastasis KGB dan derajat diferensiasi

pada kanker serviks.<sup>26</sup> Demikian pada studi Latifah. (2017) dinyatakan bahwa terdapat hubungan signifikan stadium klinis menurut FIGO dengan derajat diferensiasi dengan korelasi sedang pada karsinoma sel skuamosa serviks.<sup>27</sup>

Pada studi Liu *dkk.* pada kanker kolorektal dinyatakan bahwa ekspresi galectin-3 berkorelasi dengan ukuran tumor, diferensiasi tumor, dan stadium Duke.<sup>28</sup> Demikian pada studi Bhattacharyya *dkk.* dinyatakan bahwa ekspresi galectin-3 positif berhubungan dengan kedalaman invasi tumor dimana ekspresi galectin-3 positif sebagian besar ditemukan pada stadium T3-T4 dibandingkan stadium T2 pada neoplasma kolorektal. Selain itu, pada studi tersebut dinyatakan bahwa terdapat hubungan signifikan antara ekspresi galectin-3 dengan derajat diferensiasi tumor pada karsinoma kolorektal dimana menunjukkan ekspresi negatif.<sup>29</sup> Pada studi Lesmana *dkk.* pada pasien adenokarsinoma kolorektal dinyatakan tidak ditemukan hubungan bermakna antara ekspresi HER-2 dan Galectin-3 dengan parameter klinikopatologi pasien yakni jenis kelamin, usia, lokasi tumor, kedalaman invasi, metastasis pada KGB, metastasis jauh, dan stadium.<sup>30</sup>

Studi Kusuhara *dkk.* pada non small cell lung carcinoma menyatakan bahwa ekspresi galectin-3 tidak berhubungan dengan usia, jenis kelamin, stadium pTNM, ukuran tumor, dan metastasis KGB, akan tetapi ekspresi galectin-3 merupakan penanda yang mampu memprediksi prognosis pasien yang menjalani reseksi komplis dan menerima kemoterapi adjuvan berbasis platinum.<sup>31</sup> Studi Pokhare *dkk.* pada *squamous cell carcinoma* paru dinyatakan ekspresi galectin-3 berhubungan dengan stadium patologis dan metastasis KGB. Ekspresi galectin-3 ditemukan pada 87% *squamous cell carcinoma* paru.<sup>32</sup>

Pada studi Ilmer *dkk.* pada kanker payudara dinyatakan bahwa ekspresi galectin-3 yang rendah berhubungan dengan peningkatan *lymphovascular invasion* dan penurunan OS pada pasien kanker payudara dengan KGB positif yang diterapi dengan kemoterapi berbasis doxorubicin.<sup>33</sup>

## 6. SIMPULAN DAN SARAN

Terdapat hubungan signifikan antara derajat diferensiasi dengan ekspresi galectin-3 pada KOS di RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar. Dapat dipertimbangkan pemeriksaan imunohistokimia galectin-3 sebagai pemeriksaan tambahan KOS. Diperlukan penelitian multisenter untuk mendukung konsistensi hasil penelitian ini, berupa jumlah sampel yang lebih banyak dan keterkaitan dengan penanda tumor lainnya.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
2. The Global Cancer Observatory. Cancer Incident in the World [Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2021. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
3. The Global Cancer Observatory. Cancer Incident in Indonesia [Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2021. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/population/s/360-indonesia-fact-sheets.pdf>
4. Dhitayoni IA, Budiana ING. Profil Pasien Kanker Ovarium di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar - Bali Periode Juli 2013 - Juni 2014. *E-Jurnal Med [Internet].* 2017;6(3):1–9. Available from: <http://ojs.unud.ac.id/index.php/eum>
5. Shimada C, Xu R, Al-Alem L, Stasenکو M, Spriggs DR, Rueda BR. Galectins and ovarian cancer. *Cancers (Basel).* 2020;12(6):1–28.
6. Wang Y, Liu S, Tian Y, Wang Y, Zhang Q, Zhou X, et al. Prognostic role of galectin-3 expression in patients with solid tumors: A meta-analysis of 36 eligible studies 11 Medical and Health Sciences 1112 Oncology and Carcinogenesis Aejaz Nasir. *Cancer Cell Int [Internet].* 2018;18(1):1–15. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0668-y>
7. Kang HG, Kim DH, Kim SJ, Cho Y, Jung J, Jang W, et al. Galectin-3 supports stemness in ovarian cancer stem cells by activation of the Notch1 intracellular domain. *Oncotarget [Internet].* 2016;7(42):68229–41. Available from: <https://www.impactjournals.com/oncotarget>
8. Liu Y, Xie L, Wang D, Li D, Xu G, Wang L, et al. Galectin-3 and  $\beta$ -catenin are associated with a poor prognosis in serous epithelial ovarian cancer. *Cancer Manag Res.* 2018;10:3963–71.
9. Wijaya M, Winarti NW, Dewi IGASM, Saputra H, Paskarani PE, Muliarta IM. Hubungan antara ekspresi Galectin 3 dengan stadium FIGO pada karsinoma sel skuamosa serviks uteri di RSUP Prof. dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar. *Intisari Sains Medis.* 2023;14(1):143–8.
10. Brustmann H. Epidermal growth factor receptor expression in serous ovarian carcinoma: An immunohistochemical study with galectin-3 and cyclin D1 and outcome. *Int J Gynecol Pathol.* 2008;27:380–9.
11. Labrie M, De Araujo LOF, Communal L, Mes-Masson AM, St-Pierre Y. Tissue and plasma levels of galectins in patients with high grade serous ovarian carcinoma as new predictive biomarkers. *Sci Rep [Internet].* 2017;7(1):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-13802-5>
12. Longacre TA, Davidson B, Folkins AK, Kong CS, Malpica A, Vang R. Low-grade serous carcinoma of the ovary. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board, editor. WHO Classification of Tumours Female Genital Tumours [Internet]. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020. p. 43–4. Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Female-Genital-Tumours-2020>
13. Nucci MR, Kobel M. Low-Grade Serous Adenocarcinoma and High-Grade Serous Adenocarcinoma. In: Nucci MR, Oliva E, editors.

- Diagnostic Pathology Gynecological. 2nd ed. Salt Lake City: Elsevier; 2019. p. 548–61.
14. Soslow RA, Brenton JD, Davidson B, Folkins AK, Kong CS, Malpica A, et al. High-grade serous carcinoma of the ovary. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board, editor. WHO Classification of Tumours Female Genital Tumours [Internet]. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020. p. 45–7. Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Female-Genital-Tumours-2020>
  15. WHO Classification of Tumours Editorial Board, editor. WHO Classification of Tumours Female Genital Tumours [Internet]. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020. 16–17 p. Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Female-Genital-Tumours-2020>
  16. Seidman JD, Vang R, Ronnett BM, Yemelyanova A, Cosin JA. Distribution and case-fatality ratios by cell-type for ovarian carcinomas: A 22-year series of 562 patients with uniform current histological classification. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2015;136(2015):336–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.12.018>
  17. Anastasi E, Gigli S, Santulli M, Tartaglione S, Ballesio L, Porpora MG, et al. Role of galectin-3 combined with multi-detector contrast enhanced computed tomography in predicting disease recurrence in patients with ovarian cancer. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2017;18(5):1277–82.
  18. Mielczarek-Palacz A, Kondera-Anasz Z, Smycz-Kubańska M, Englisz A, Janusz A, Królewska-Daszczynska P, et al. The role of galectins-1, 3, 7, 8 and 9 as potential diagnostic and therapeutic markers in ovarian cancer (Review). *Mol Med Rep*. 2022;25(166):1–11.
  19. Guo Y, Shen R, Yu L, Zheng X, Cui R, Song Y, et al. Roles of galectin-3 in the tumor microenvironment and tumor metabolism (Review). *Oncol Rep*. 2020;44:1799–809.
  20. Macedo F, Ladeira K, Pinho F, Saraiva N, Bonito N, Pinto L, et al. Bone metastases: An overview. *Oncol Rev*. 2017;11(321):43–9.
  21. Dabbs DJ. *Diagnostic Immunohistochemistry Theranostic and Genomic Applications*. 3rd ed. Elsevier Inc.; 2010.
  22. Duque AC da R, Almeida EC de S, Pereira SAL, Murta EFC, Nomelini RS, Silva CS da, et al. Comparative Immunohistochemical Study of Galectins 1, 3 and 9 in Ovarian Epithelial Neoplasms. *Clin Oncol Res* [Internet]. 2020;3(2):1–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.31487/j.COR.2020.02.02>
  23. Luk HM, Wang DY, Xie LL, Liu XY, Xu GC, Lu HW. Expression and clinical significance of Gal-3 and NFκB pathway-related factors in epithelial ovarian carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2020;13(5):1197–205. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32509095%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC7270682>
  24. Lu H, Liu Y, Wang D, Wang L, Zhou H, Xu G, et al. Galectin-3 regulates metastatic capabilities and chemotherapy sensitivity in epithelial ovarian carcinoma via NF-κB pathway. *Tumor Biol*. 2016;37(8):11469–77.
  25. Kang JH, Lai YL, Cheng WF, Kim HS, Kuo KT, Chen YL, et al. Clinical factors associated with prognosis in low-grade serous ovarian carcinoma: experiences at two large academic institutions in Korea and Taiwan. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(20012):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77075-1>
  26. Li M, Feng YM, Fang SQ. Overexpression of ezrin and galectin-3 as predictors of poor prognosis of cervical cancer. *Brazilian J Med Biol Res* [Internet]. 2017;50(4):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20165356>
  27. Latifah SRN. Hubungan Stadium Klinis Dengan Derajat Diferensiasi Sel Pada Pasien Karsinoma Sel Skuamosa Serviks Uteri Di Rsud Abdul Moeloek Bandar Lampung. *Ilmu Kedokt Dan Kesehat* [Internet]. 2017;4(4):1–8. Available from: <https://ejournalmalahayati.ac.id/index.php/kesehatan/article/view/1323>
  28. Liu T, Li J, Li D, Yang H, Kou C, Lei G. Galectin-3 expression in colorectal cancer and its correlation with clinical pathological characteristics and prognosis. *Open Med*. 2017;12(1):226–30.
  29. Bhattacharyya NB, Chowdhury AR, Mukhopadhyay S, Sneha. A Study on the Assessment of Galectin-3 Expression in Colorectal Neoplasm and its Relationship with Tumour Stage, in Tertiary Care Hospital, Kolkata, India. *J Clin Diagnostic Res*. 2021;15(7):11–4.
  30. Lesmana VA, Wijaya I, Listiana DE, Sadhana U, Puspasari D. Hubungan Ekspresi Her2 dan Galectin-3 dengan Gambaran Klinikopatologis Adenokarsinoma Kolorektal. *J Kedokt Raflesia*. 2020;6(2):37–49.
  31. Kusuvara S, Igawa S, Ichinoe M, Nagashio R, Kuchitsu Y, Hiyoshi Y, et al. Prognostic significance of galectin-3 expression in patients with resected NSCLC treated with platinum-based adjuvant chemotherapy. *Thorac Cancer* [Internet]. 2021;12(10):1570–8. Available from: <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13945>
  32. Pokhare S, Sharma UC, Attwood K, Mansoor S. Clinical Significance of Galectin-3 Expression in Squamous Cell Carcinoma of Lung. *J Cancer Sci Clin Ther* [Internet]. 2022;6(3):322–7. Available from: <https://doi.org/10.26502/jcsct.5079169>
  33. Ilmer M, Mazurek N, Gilcrease MZ, Byrd JC, Woodward WA, Buchholz TA, et al. Low

expression of galectin-3 is associated with poor survival in node-positive breast cancers and mesenchymal phenotype in breast cancer stem cells. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2016;18(97):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13058-016-0757-6>