

Peran Phosphatase Regenerating Liver-3 dan Vascular Endothelial Growth Factor dalam Progresivitas Kanker Ovarium Epitelial

Sharvianty Arifuddin

¹Departemen Obstetri dan Ginekologi, Divisi Onkologi dan Ginekologi FK Universitas

Hasanuddin, Makassar, Indonesia

Korespondensi: Sharvianty Arifudin, Email: sharvianty@yahoo.com

Abstrak

Tujuan: Mengetahui peran phosphatase regenerating liver-3 (PRL-3) dan vascular endothelial growth factor (VEGF) dalam progresivitas kanker ovarium.

Metode: Penelitian dilakukan pada penderita kanker ovarium di beberapa rumah sakit jejaring Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Pengambilan sampel dilaksanakan secara *consecutive sampling*. Pengambilan cairan ascites dan jaringan tumor pada saat operasi dilakukan untuk pemeriksaan hematoksilin eosin dan imunohistokimia, dan pemeriksaan mRNA dengan RT-PCR. Pemeriksaan hematoksilin eosin untuk mengukur histopatologi. Pemeriksaan imunohistokimia dilakukan untuk mengetahui ekspresi PRL-3 dan VEGF. RT-PCR digunakan untuk melakukan pemeriksaan mRNA PRL-3. Data dianalisis dengan uji chi-square dan analisis korelasi Spearman pada taraf signifikansi 5%.

Hasil: Hasil diperoleh 38 subyek penelitian yang terdiri dari 26,3% stadium awal dan 73,7% stadium lanjut. Ekspresi PRL-3 tidak berbeda secara bermakna berdasarkan stadium, derajat diferensiasi, dan lokasi tumor dengan $p > 0,05$. Ekspresi PRL-3 pada kanker ovarium primer yang disertai metastasis lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan kanker ovarium primer tanpa metastasis ($p < 0,05$). Ekspresi VEGF tidak berbeda secara bermakna berdasarkan stadium, derajat diferensiasi, kanker ovarium primer, dan lokasi tumor dengan $p > 0,05$. Ada korelasi positif yang bermakna antara ekspresi PRL-3 dengan VEGF pada kanker ovarium epitelial ($p < 0,05$).

Kesimpulan: Tingginya ekspresi PRL-3 meningkatkan ekspresi VEGF dan progresivitas kanker ovarium epitelial.

Kata kunci: kanker ovarium, phosphatase regenerating liver-3, vascular endothelial growth factor

The Role of Phosphatase Regenerating Liver-3 and Vascular Endothelial Growth Factors in The Progressivity of Ovarium Epithelial Cancer

Abstract

Objective: To determine the role of liver regenerating phosphatase-3 (PRL-3) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the progression of ovarian cancer.

Method: This study was conducted on ovarian cancer patients in several teaching hospitals in the Department of Obgyn, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar. Sampling was carried out by consecutive sampling. Sampling of ascites fluid and tumor tissue at the time of surgery was carried out for hematoxylin eosin and immunohistochemical examination, and for mRNA examination by RT-PCR. Eosin hematoxylin examination to measure histopathology. Immunohistochemical examination was carried out to determine the expression of PRL-3 and VEGF. RT-PCR was used to examine PRL-3 mRNA. Data were analyzed by chi-square test and Spearman correlation analysis at 5% significance level.

Results: The results obtained were 38 research subjects consisting of 26.3% early stage and 73.7% advanced stage. PRL-3 expression did not differ significantly based on the stage, degree of differentiation, and tumor location with $p > 0.05$. PRL-3 expression in primary ovarian cancer with metastases was significantly higher than in primary ovarian cancer without metastases ($p < 0.05$). VEGF expression did not differ significantly based on stage, degree of differentiation, primary ovarian cancer and tumor location with $p > 0.05$. There was a significant positive correlation between PRL-3 expression and VEGF in epithelial ovarian cancer ($p < 0.05$).

Conclusion: The high expression of PRL-3 increases the expression of VEGF and the progression of epithelial ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer, phosphatase regenerating liver-3, vascular endothelial growth factor

Pendahuluan

Kanker ovarium merupakan kanker keenam tersering pada perempuan di seluruh dunia dan merupakan penyebab kematian tertinggi di antara penyakit kanker ginekologi.^{1,2} Penyakit kanker ovarium mempunyai prognosis yang terburuk diantara kanker ginekologik lainnya, rata-rata angka ketahanan hidup 5 tahun adalah 15-25%.³ Beberapa hal yang menyebabkan keadaan ini antara lain karena pada stadium awal penyakit ini tidak memberikan keluhan sehingga diagnosis sulit ditegakkan. Sebanyak 70-80% kanker ovarium telah menyebar di luar ovarium atau telah bermetastasis jauh pada saat diagnosis pertama kali ditegakkan, sehingga hasil pengobatan biasanya tidak memuaskan.^{3,4} Nilai prognostik dari beberapa faktor klinikopatologik pada kanker ovarium telah diketahui, tetapi peran petanda-petanda molekular masih dalam perdebatan serta pengaruhnya dalam angka ketahanan hidup dan respon terhadap pengobatan masih dalam penelitian.⁵ Angiogenesis, pembentukan pembuluh darah baru di daerah pertumbuhan jaringan, sangat penting untuk pertumbuhan, progresivitas dan metastasis tumor.⁶ Angiogenesis merupakan langkah penting dalam pertumbuhan dan metastasis pada kanker ovarium. Berbagai faktor proangiogenik memicu proses pembentukan pembuluh darah dengan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) sebagai faktor utama. Faktor-faktor angiogenik telah terbukti bermakna pada kanker ovarium, terutama ekspresi *microvessel density* (MVD) dan VEGF.⁷ extent of disease (as expressed by FIGO state

Phosphatase Regenerating Liver-3 (PRL-3) adalah enzim yang memiliki lokus phosphatase yang diyakini mempunyai peran dalam transformasi sel.⁸ Pada dekade terakhir ini, gen PRL-3 dilaporkan berhubungan dengan kanker metastasis. Melalui pemeriksaan *Serial Analysis Gen*

Expression (SAGE), diketahui bahwa ekspresi PRL-3 meningkat pada kanker kolon yang metastasis ke hati, dan terdapat perbedaan yang bermakna jika dibandingkan dengan kanker ovarium primer dan ekspresi negatif didapatkan pada epitel mukosa yang normal. Peningkatan ekspresi ini disebabkan oleh amplifikasi gen PRL-3 yang berlokasi pada kromosom 8q24.3.⁹ Penambahan ekspresi gen PRL-3 (transfeksi gen) pada sel ovarium hamster meningkatkan kemampuan invasi dan motilitas sel tersebut yang aslinya tidak mempunyai kemampuan metastasis.¹⁰ Ini menunjukkan adanya kaitan antara gen PRL-3 dengan proses metastasis. PRL-3 juga dapat menginisiasi angiogenesis untuk memfasilitasi metastasis sel kanker dengan merekrut sel-sel endotel yang ditunjukkan baik pada penelitian *in vitro* maupun *in vivo*.¹¹ PRL-3 menginduksi pembentukan pembuluh mikrovaskuler dan limfatik dengan meningkatkan ekspresi VEGF dan VEGF-C pada jaringan kanker paru-paru, sehingga memicu metastasis jauh dan metastasis ke kelenjar limfe pada kanker paru-paru. Ming dkk. melaporkan bahwa ekspresi PRL-3 yang tinggi memiliki hubungan bermakna dengan ekspresi VEGF pada kanker paru-paru dan inhibisi (*blocking*) terhadap PRL-3 dengan pemberian antibodi anti-PRL-3 akan menurunkan ekspresi mRNA dan protein VEGF.¹² Hasil penelitian tentang ekspresi PRL-3 pada kanker ovarium telah dilaporkan oleh Polato dkk. yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara ekspresi PRL-3 pada stadium lanjut dibanding stadium dini.¹³ Hal berbeda dilaporkan oleh Reich dkk. yang menemukan tidak adanya hubungan antara ekspresi PRL-3 dan stadium kanker ovarium.¹⁴ Penelitian ini diharapkan dapat memberikan konfirmasi mengenai peran PRL-3 pada kanker ovarium. Hubungan antara PRL-3 dan VEGF pada kanker ovarium belum pernah dilaporkan sehingga akan dilakukan penelitian untuk mengetahui peran PRL-3 dan VEGF dalam progresivitas

kanker ovarium.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian dengan desain potong lintang. Penelitian dilakukan terhadap penderita kanker ovarium di beberapa rumah sakit pendidikan Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Pengambilan sampel dilaksanakan secara *consecutive sampling*. Kriteria inklusi penelitian ini yaitu penderita suspek kanker ovarium dengan hasil histopatologi anatomi positif kanker ovarium, belum pernah mendapatkan kemoterapi maupun radioterapi, tidak sedang mengonsumsi obat-obatan dan terapi herbal, dan bersedia menjadi subyek penelitian. Kriteria eksklusi penelitian yaitu tidak sedang menderita keganasan lain seperti kanker kolon, hati, lambung, dan payudara dan tidak sedang menderita penyakit infeksi dan endometriosis.

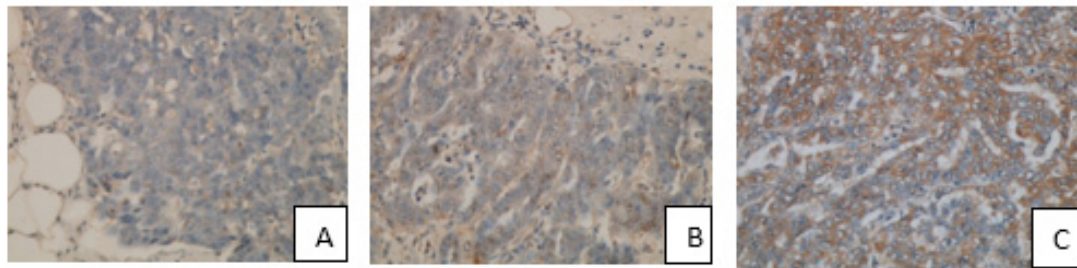
Setiap subyek penelitian dilakukan pengambilan cairan ascites dan jaringan tumor pada saat operasi. Sebagian bahan akan dikirim untuk pemeriksaan hematoksin eosin (HE) dan immunohistokimia, sebagian lagi berupa jaringan segar dan ascites tanpa fiksasi akan disimpan di freezer suhu -80°C untuk persiapan pemeriksaan mRNA dengan RT-PCR. Pemeriksaan HE digunakan untuk mengetahui diagnosis, histopatologi, stadium dan derajat diferensiasi kanker ovarium. Pemeriksaan immunohistokimia dilakukan untuk mengetahui ekspresi PRL-3 dan VEGF. RT-PCR digunakan untuk melakukan pemeriksaan mRNA PRL-3 menggunakan pasangan primer yang dipakai untuk PRL-3 yaitu (Sense: 5'ATGGCTCGGATGAACCGCCCGG' dan Antisense 5'CTACATAACGCAGCACCGGGTC3'). Data dianalisis dengan uji chi-square dan analisis korelasi Spearman pada taraf signifikansi 5%.

Hasil

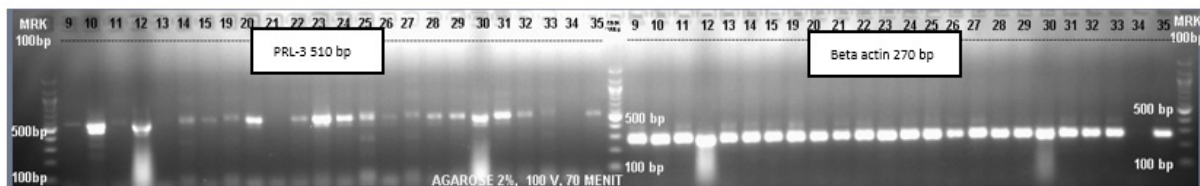
Sampel penelitian sebanyak 38 kasus, usia termuda 30 tahun dan tertua 76 tahun, paling banyak ditemukan pada usia antara 41-50 tahun yaitu 39,5%. Berdasarkan pekerjaan, yang terbanyak adalah yang tidak bekerja yaitu 84,2%. Paritas terbanyak pada sampel penelitian ini adalah paritas 1-4 yaitu 55,3%. Pada penelitian ini didapatkan penderita kanker ovarium stadium awal sebanyak 26,3% dan stadium lanjut sebanyak 73,7%. Dari 28 sampel kanker ovarium stadium lanjut, didapatkan 89,3% sampel yang mengalami metastasis ke omentum (Tabel 1).

Tabel 1 Karakteristik Subyek Penelitian

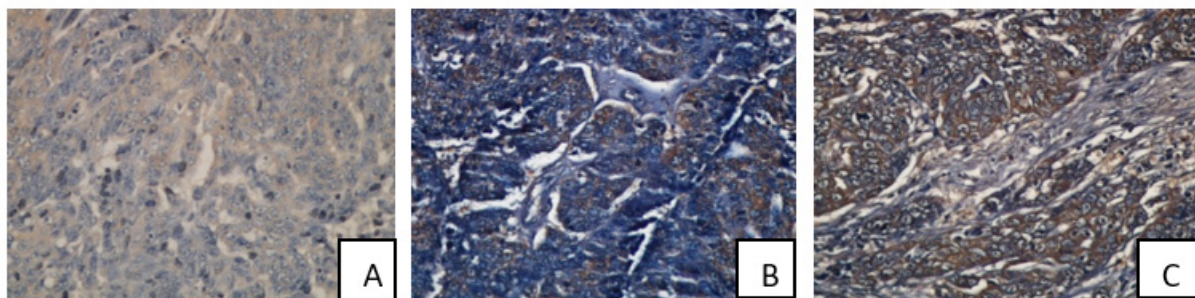
Karakteristik	Kanker Ovarium n=38	
		%
Usia		
≤ 30 tahun	1	2,6
31-40 tahun	7	18,4
41-50 tahun	15	39,5
51-60 tahun	11	29,0
>60 tahun	4	10,5
Pekerjaan		
Tidak bekerja	32	84,2
Petani	2	5,3
PNS	4	10,5
Paritas		
0	11	29,0
1-4	21	55,3
≥5	6	15,7
Stadium		
Awal	10	26,3
Lanjut	28	73,7
Metastasis ke omentum		
Tidak	13	34,2
Ya	25	65,8
Derajat diferensiasi		
Baik	13	34,2
Sedang	17	44,7
Jelek	8	21,1



Gambar 1 Ekspresi PRL-3 pada Kanker primer Ovarium Epitelial. A. Rendah, B. Sedang, dan C. Tinggi.



Gambar 2 Ekspresi mRNA PRL-3 pada Cairan Ascites atau Bilasan Peritoneum



Gambar 3 Ekspresi VEGF pada Kanker Ovarium Primer. A. Rendah, B. Sedang, dan C. Tinggi.

Ekspresi PRL-3 pada kanker ovarium primer dan tumor metastasis omentum ditunjukkan pada Gambar 1.

Ekspresi mRNA PRL-3 pada cairan ascites atau bilasan peritoneum dapat dilihat pada Gambar 2. Gambaran *band* beta actin pada 270 bp menunjukkan bahwa mRNA sel tersebut intak. Ekspresi mRNA PRL-3 dijumpai pada 510 bp.

Ekspresi PRL-3 pada berbagai stadium dan derajat differensiasi kanker ovarium ditunjukkan pada Tabel 2.

Hasil pada Tabel 2 menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara ekspresi PRL-3 pada stadium awal dibandingkan dengan stadium lanjut ($p>0,05$), antara

berbagai derajat differensiasi kanker ovarium epitelial ($p>0,05$), antara kanker ovarium primer tanpa metastasis dengan tumor metastasis omentum ($p>0,05$), antara kanker ovarium primer yang disertai metastasis dengan tumor metastasis omentum ($p>0,05$), namun ekspresi PRL-3 pada kanker ovarium primer yang disertai metastasis lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan kanker ovarium primer tanpa metastasis ($p<0,05$).

Ekspresi VEGF pada kanker ovarium primer dan tumor metastasis omentum ditunjukkan pada Gambar 3. Ekspresi VEGF pada berbagai parameter klinikopatologi ditunjukkan pada Tabel 3 dengan hasil

Tabel 2 Ekspresi PRL-3 Kanker Ovarium Primer pada Berbagai Parameter Klinikopatologi

Klinikopatologi	Ekspresi PRL-3			Total	p
	Rendah	Sedang	Tinggi		
Stadium					
Awal	4 (40,0)	5 (50,0)	1 (10,0)	10 (100,0)	0,507
Lanjut	7 (25,0)	14 (50,0)	7 (25,0)	28 (100,0)	
Derajat Differensiasi					
Baik	6 (46,2)	6 (46,2)	1 (7,7)	13 (100,0)	0,082
Sedang	3 (17,6)	11 (64,7)	3 (17,6)	17 (100,0)	
Buruk	2 (25,0)	2 (25,0)	4 (50,0)	8 (100,0)	
Kanker ovarium primer					
Tanpa metastasis omentum	7 (53,85)	5 (38,46)	1 (7,69)	13 (100,0)	0,040*
Dengan metastasis omentum	4 (16,0)	14 (56,0)	7 (28,0)	25 (100,0)	
Lokasi tumor tanpa metastasis					
Kanker ovarium primer tidak metastasis	7 (53,8)	5 (38,5)	1 (7,7)	13 (100,0)	0,247
Tumor metastasis omentum	7 (28,0)	9 (36,0)	9 (36,0)	25 (100,0)	
Lokasi tumor metastasis					
Kanker ovarium primer metastasis	4 (16,0)	14 (56,0)	7 (28,0)	25 (100,0)	0,340
Tumor metastasis omentum	7 (28,0)	9 (36,0)	9 (36,0)	25 (100,0)	

Uji chi square, *Signifikan pada $p < 0,05$.

Tabel 3 Ekspresi VEGF Kanker Ovarium Primer pada Berbagai Parameter Klinikopatologi

Klinikopatologi	Ekspresi VEGF			Total	p
	Rendah	Sedang	Tinggi		
Stadium					
Awal	7 (70,0)	3 (30,0)	0 (0,0)	10 (100,0)	0,304
Lanjut	13 (46,4)	11 (39,3)	4 (14,3)	28 (100,0)	
Derajat differensiasi					
Baik	9 (69,23)	3 (23,08)	1 (7,69)	13 (100,0)	0,364
Sedang	8 (47,06)	8 (47,06)	1 (5,88)	17 (100,0)	
Buruk	3 (37,5)	3 (37,5)	2 (25,0)	8 (100,0)	
Kanker ovarium primer					
Tanpa metastasis omentum	10 (34,21)	3 (76,9)	0 (0,0)	13 (100,0)	0,070
Dengan metastasis omentum	10 (40,0)	11 (44,0)	4 (16,0)	25 (100,0)	
Lokasi tumor tanpa metastasis					
Kanker ovarium primer tidak metastasis	10 (76,9)	3 (23,1)	0 (0,0)	13 (100,0)	0,439
Tumor metastasis omentum	11 (44,0)	9 (36,0)	5 (20,0)	25 (100,0)	
Lokasi tumor metastasis					
Kanker ovarium primer metastasis	11 (44,0)	10 (40,0)	4 (16,0)	25 (100,0)	0,921
Tumor metastasis omentum	11 (44,0)	9 (36,0)	5 (20,0)	25 (100,0)	

Uji chi square

Tabel 4 Korelasi antara Ekspresi PRL-3 dan VEGF pada Kanker Ovarium Epithelial.

	VEGF
PRL-3	$r_s = 0,471$
	$p = 0,003^*$

Uji korelasi Spearman, *Signifikan pada $p < 0,05$.

bahwa tidak ada perbedaan bermakna ekspresi VEGF kanker ovarium primer pada berbagai stadium maupun derajat differensiasi ($p > 0,05$), pada kanker ovarium primer tanpa metastasis dibandingkan dengan yang disertai metastasis ($p > 0,05$), pada kanker ovarium primer tanpa metastasis dengan tumor metastasis omentum ($p > 0,05$), dan pada kanker ovarium primer metastasis dengan tumor metastasis omentum ($p > 0,05$).

Pada analisis statistik Tabel 4 didapatkan korelasi positif yang bermakna antara ekspresi PRL-3 dengan VEGF pada kanker ovarium epithelial ($p < 0,05$). Ini menunjukkan bahwa overekspresi PRL-3 akan memicu

peningkatan ekspresi (upregulasi) VEGF pada kanker ovarium epithelial.

Pembahasan

Pada penelitian ini, hasil pemeriksaan ekspresi PRL-3 menggunakan metode immunohistokimia dilakukan pada jaringan kanker ovarium primer dan tumor metastasis (ascites dan omentum) dari 38 sampel kanker ovarium epithelial. Didapatkan ekspresi PRL-3 positif pada semua sampel kanker ovarium primer dan tumor metastasis omentum. mRNA PRL-3 juga terekspresi pada cairan ascites yang diperiksa. Ekspresi beta actin

pada 270 bp merupakan penanda bahwa mRNA intak, sedangkan ekspresi mRNA PRL-3 dijumpai pada 510 bp. Dari 19 sampel yang diperiksa, dijumpai gambaran “*band*” pada 16 sampel, satu diantaranya merupakan stadium awal.

Pada penelitian ini, tidak didapatkan perbedaan bermakna antara ekspresi PRL-3 pada stadium awal dan dengan stadium lanjut kanker ovarium epitelial. Hal yang sama dilaporkan oleh Reich dkk¹⁴ dan Ren dkk¹⁵, namun berbeda dengan hasil penelitian Polato dkk yang mendapatkan ekspresi PRL-3 pada stadium lanjut lebih tinggi dibanding stadium awal. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh proporsi sampel pada penelitian yang dilakukan oleh Polato dkk¹³, sampel stadium awal lebih banyak dibanding stadium lanjut (61 stadium I vs 23 stadium III), sedangkan proporsi sampel pada penelitian yang dilakukan oleh Reich dkk¹⁴, dan penelitian ini memiliki sampel stadium awal lebih sedikit dibanding stadium lanjut.

Pada penelitian ini, ekspresi PRL-3 juga tidak berbeda bermakna pada berbagai derajat differensiasi. Hal serupa dilaporkan oleh Reich dkk¹⁴, dan Polato dkk¹³ yang juga tidak menemukan adanya hubungan antara ekspresi PRL-3 dengan derajat differensiasi. Menariknya, Liu dkk¹² menemukan hal yang berbeda, upregulasi PRL-3 hanya terjadi pada kanker ovarium differensiasi baik. Meskipun demikian, ada pola linier berdasarkan stadium dan derajat differensiasi. Hal ini menunjukkan bahwa PRL-3 cenderung meningkat pada stadium yang lebih tinggi dan derajat differensiasi yang lebih buruk.

Hasil ekspresi PRL-3 pada kanker ovarium primer yang mengalami metastasis ke omentum dibanding tumor tanpa metastasis, didapatkan perbedaan bermakna dengan $p < 0,05$. Hal ini menunjukkan bahwa PRL-3 memegang peranan dalam progresivitas kanker ovarium epitelial. Sel tumor yang memiliki overekspresi PRL-3 akan memiliki kemampuan untuk proliferasi,

angiogenesis, invasi, metastasis dan mampu lolos dari apoptosis.

Pada penelitian ini, ekspresi PRL-3 pada kanker ovarium primer dan tumor metastasis omentum menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna, dengan $p > 0,05$. Hal yang sama dengan temuan Polato dkk¹³ serta Reich dkk¹⁴ yang melaporkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara ekspresi PRL-3 pada kanker ovarium primer dan tumor metastasis (peritoneal). Hal berbeda dilaporkan oleh Liu dkk¹⁶ yang menemukan ekspresi negatif pada 10 sampel metastasis kelenjar getah bening. Pada kanker kolorektal, Saha dkk⁹ pertama kali melaporkan bahwa ekspresi PRL-3 meningkat secara bermakna pada tumor metastasis dibanding pada kanker ovarium primer. Hasil ini didukung oleh Hirotaka dkk¹⁷ motility, and hepatic colonization. Using an in situ hybridization method, we examined the levels of PRL-3 expression in both primary (177 cases dan Wang dkk¹⁸ Chinese hamster ovary cells stably expressing myc-PRL-3 (CHO-PRL-3. Hal yang sama dilaporkan pula oleh Miskad dkk¹⁹ pada kanker lambung, ekspresi PRL-3 meningkat secara bermakna pada tumor metastasis (kelenjar getah bening) dibanding pada kanker ovarium primer. Ini menunjukkan bahwa peranan PRL-3 pada kanker ovarium berbeda dengan kanker pada traktus digestivus.

Pada penelitian ini, protein VEGF terekspresi pada hampir semua kanker ovarium primer. Dijumpai ekspresi negatif pada 2 sampel stadium awal. Pada tumor metastasis omentum, ekspresi negatif lebih sering dijumpai, yaitu pada 13 sampel yang tidak mengalami metastasis. Overekspresi VEGF didapatkan pada semua sampel omentum yang mengalami metastasis. Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan bermakna antara ekspresi VEGF dengan stadium maupun derajat differensiasi, meskipun ditemukan pola linier pada data penelitian. Secord dkk melaporkan hal yang sama bahwa tidak ada hubungan antara ras,

status penampilan, stadium FIGO, sub tipe histologik, derajat differensiasi maupun status debulking dengan ekspresi VEGF.²⁰

Kanker ovarium sering menunjukkan heterogenitas patologik dan molekular. MVD dan ekspresi petanda angiogenik juga bervariasi diantara berbagai kanker ovarium.²⁰ Hal tersebut didukung oleh Yoneda dkk yang melaporkan bahwa angiogenesis tumor dapat bervariasi secara bermakna antara kanker ovarium pertumbuhan cepat dan lambat.²¹

Ekspresi VEGF pada kanker ovarium primer yang mengalami metastasis dibandingkan dengan yang tanpa metastasis. Vascular endothelial growth factor (VEGF) merupakan faktor penting dalam angiogenesis tumor dan berperan dalam berbagai proses patologik terutama tumorigenesis. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa VEGF pengatur angiogenesis merupakan komponen penting dalam pertumbuhan kanker ovarium epitelial. Olson dkk pertama kali meneliti ekspresi gen VEGF pada "*human ovaries*" normal dan neoplastik. Mereka menyimpulkan bahwa VEGF merupakan mediator penting terbentuknya ascites dan metastasis tumor yang diamati pada ovarium neoplastik.²² novel therapeutic strategies for this disease are needed and require elucidation of the biological events that underlie transformation and tumor growth. Vascular permeability factor (VPF)

Penelitian ini merupakan penelitian yang pertama kali melaporkan korelasi antara ekspresi PRL-3 dan VEGF pada kanker ovarium epitelial. Korelasi positif antara PRL-3 dan VEGF yang menunjukkan bahwa overekspresi PRL-3 akan meng"upregulasi" ekspresi VEGF. Guo dkk melakukan penelitian untuk menilai kemampuan PRL-3 memicu angiogenesis tumor dan melaporkan bahwa injeksi PRL-3 subkutan pada "*nude mice*" menyebabkan peningkatan pembentukan sel endotel dalam massa tumor.¹¹ Hal ini didukung oleh Ming dkk yang melaporkan bahwa VEGF dan isoformnya, VEGF-C,

meningkat pada *non-small cell lung cancers* (NSCLC) yang memiliki ekspresi PRL-3 tinggi. Selanjutnya, pemberian antibody anti-PRL-3 pada sel NSCLC A549 menunjukkan penurunan ekspresi VEGF dan VEGF-C, serta menurunnya kemampuan invasi dan migrasi dari sel kanker tersebut. Pada kanker endometrium, Ming dkk juga melaporkan bahwa overekspresi PRL-3 berhubungan dengan ekspresi VEGF ($p=0,001$) dan *microvessel density* ($p=0,005$).¹² Sejauh ini, penelitian-penelitian pada berbagai jenis kanker telah menunjukkan adanya korelasi antara PRL-3 dan VEGF.

Keterbatasan pada penelitian ini adalah penelitian ini hanya melakukan pengujian PRL-3 dan VEGF pada kanker ovarium primer. Penelitian juga dilakukan dengan jumlah sampel yang kecil.

Simpulan PRL-3 terekspresi pada seluruh kanker ovarium primer dan tumor metastasis omentum. mRNA PRL-3 terekspresi pada cairan ascites kanker ovarium epitelial. Hasil menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara ekspresi PRL-3 pada kanker ovarium primer dibandingkan dengan tumor metastasis omentum, pada berbagai stadium dan derajat differensiasi. Ekspresi PRL-3 pada kanker ovarium primer yang mengalami metastasis lebih tinggi secara bermakna dibanding yang tanpa metastasis. Overekspresi VEGF dijumpai pada kanker ovarium primer dan tumor metastasis omentum. Ekspresi VEGF tidak ada perbedaan bermakna antara pada kanker ovarium primer dibandingkan dengan tumor metastasis omentum, pada berbagai stadium dan derajat differensiasi dan pada kanker ovarium primer yang mengalami metastasis dibanding yang tanpa metastasis, namun terdapat korelasi positif antara ekspresi PRL-3 dengan VEGF pada kanker ovarium epitelial. Secara keseluruhan, dapat disimpulkan bahwa PRL-3 yang tinggi dan VEGF yang tinggi berperan dalam progresivitas kanker ovarium epitelial. Penelitian ini dapat menjadi data

dasar untuk penelitian lanjutan untuk menilai peran PRL-3 dalam terapi dan prognosis kanker ovarium epitelial. Penelitian lebih lanjut diperlukan penelitian lebih mendalam mengenai patofisiologi kanker ovarium epitelial khususnya dalam kaitannya dengan angiogenesis.

Daftar Pustaka

1. Fleming G, Ronnett B, Seidman J, Zaino R, Rubin S. Epithelial Ovarian Cancer. In: RBarakat R, Markman M, Randall ME, editors Principles and Practice of Gynecologic Oncology 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. hal. 623–81.
2. Vanderhyden B, Shaw T, Garson K, Tonary A. Ovarian Carcinogenesis. In: In: Leung PCK and Adashi EY, editors The Ovary 2nd ed. California: Elseiver; 2004. hal. 591–612.
3. Jemal A, Bray F, Ferlay J. Global Cancer Statistics: 2011. CA Cancer J Clin [Internet]. 1999;49(2):1,33-64. Tersedia pada: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10200776
4. Cvetkovic D, Connolly D, Hamilton T. Molecular Biology and Molecular Genetics Of Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Cancer. In: Gershenson DM Gynecologic Cancer Controversies in Management. Philadelphia: Elsevier; 2004.
5. Gadducci A, Cosio S, Tana R, Genazzani AR. Serum and tissue biomarkers as predictive and prognostic variables in epithelial ovarian cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2009;69(1):12–27.
6. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? J Natl Cancer Inst. 1990;82(1):4–7.
7. Gómez-Raposo C, Mendiola M, Barriuso J, Casado E, Hardisson D, Redondo A. Angiogenesis and ovarian cancer. Clin Transl Oncol. 2009;11(9):564–71.
8. Matter WF, Estridge T, Zhang C, Belagaje R, Stancato L, Dixon J, et al. Role of PRL-3, a human muscle-specific tyrosine phosphatase, in angiotensin-II signaling. Biochem Biophys Res Commun. 2001;283(5):1061–8.
9. Saha S, Bardelli A, Buckhaults P, Velculescu VE, Rago C, St. Croix B, et al. A phosphatase associated with metastasis of colorectal cancer. Science (80-). 2001;294(5545):1343–6.
10. Zeng Q, Dong JM, Guo K, Li J, Tan HX, Koh V, et al. PRL-3 and PRL-1 promote cell migration, invasion, and metastasis. Cancer Res. 2003;63(11):2716–22.
11. Guo K, Li J, Wang H, Osato M, Tang JP, Quah SY, et al. PRL-3 initiates tumor angiogenesis by recruiting endothelial cells in vitro and in vivo. Cancer Res. 2006;66(19):9625–35.
12. Ming J, Liu N, Gu Y, Qiu X, Wang EH. PRL-3 facilitates angiogenesis and metastasis by increasing ERK phosphorylation and up-regulating the levels and activities of Rho-A/C in lung cancer. Pathology. 2009;41(2):118–26.
13. Polato F, Codegoni A, Fruscio R, Perego P, Mangioni C, Saha S, et al. PRL-3 phosphatase is implicated in ovarian cancer growth. Clin Cancer Res. 2005;11(19 I):6835–9.
14. Reich R, Hadar S, Davidson B. Expression and clinical role of protein of regenerating liver (PRL) phosphatases in ovarian carcinoma. Int J Mol Sci. 2011;12(2):1133–45.
15. Ren T, Jiang B, Xing X, Dong B, Peng L, Meng L, et al. Prognostic significance of phosphatase of regenerating liver-3 expression in ovarian cancer. Pathol Oncol Res. 2009;15(4):555–60.
16. Liu H, Al-aidaroos AQO, Wang H, Guo K, Li J, Zhang HF, et al. PRL-3 suppresses c-Fos and integrin $\alpha 2$

- expression in ovarian cancer cells. *BMC Cancer*. 2013;13.
17. Kato H, Semba S, Miskad UA, Seo Y, Kasuga M, Yokozaki H. High expression of PRL-3 promotes cancer cell motility and liver metastasis in human colorectal cancer: A predictive molecular marker of metachronous liver and lung metastases. *Clin Cancer Res*. 2004;10(21):7318–28.
 18. Wang H, Quah SY, Jing MD, Manser E, Jing PT, Zeng Q. PRL-3 down-regulates PTEN expression and signals through PI3K to promote epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Res*. 2007;67(7):2922–6.
 19. Miskad UA, Semba S, Kato H, Yokozaki H. Expression of PRL-3 phosphatase in human gastric carcinomas: Close correlation with invasion and metastasis. *Pathobiology*. 2004;71(4):176–84.
 20. Secord AA, Darcy KM, Hutson A, Lee PS, Havrilesky LJ, Grace LA, et al. Co-expression of angiogenic markers and associations with prognosis in advanced epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2007;106(1):221–32.
 21. Yoneda J, Kuniyasu H, Crispens MA, Price JE, Bucana CD, Fidler IJ. Expression of Angiogenesis- Related Genes and Progression of Human Ovarian Carcinomas in Nude Mice. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(6):2013–5.
 22. Olson TA, Mohanraj D, Carson LF, Ramakrishnan S. Vascular Permeability Factor Gene Expression in Normal and Neoplastic Human Ovaries. *Cancer Res*. 1994;54(1):276–80.